

Rekommendationer för antibiotika- behandling i tandvården – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Etiologi och mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner

Gunnar Dahlén

Odontogena infektioner där antibiotikabehandling kan övervägas (I)

Björn Klinge, Margareta Hultin, Eva Wolf, Peter Jonasson, Ann-Marie Roos Jansåker

Odontogena infektioner där antibiotikabehandling kan övervägas (II)

Johan Blomgren, Cecilia Larsson Wexell, Ylva-Britt Wahlin, Bo Sunzel, Bodil Lund

Dränage och vikten av god tandhälsa

Bo Sunzel, Ann Hermansson

Systemisk antibiotikabehandling

Bodil Lund, Gunilla Skoog, Bengt Götrick, Johan Blomgren, Ulrika Snygg-Martin

Lokal antibiotikabehandling

Kerstin Knutsson, Mikael Zimmerman, Gunnar Dahlén, Ylva-Britt Wahlin



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Etiologi och mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner

Gunnar Dahlén

Sammanfattning

Mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner tillämpas vid slemhinneinfektioner och djupa (subepiteliala) infektioner som parodontit/periimplantit, endodontiska infektioner samt andra djupa infektioner (abscesser) i munhålan angränsande vävnader. Indikationen för mikrobiologisk provtagning och analys är vanligtvis för terapival, behandlingskontroll och riskutvärdering. För terapival ingår ofta resistensbestämning och val av antibiotika. Val av antibiotika grundar sig på om infektionen är specifik och med identifierad mikroorganism som mål för behandlingen. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, enterobakterier och jästsvamp (*Candida* spp.) kan påvisas. Det stora flertalet av de djupa orala infektionerna (odontogena såväl som icke-odontogena) karakteriseras av att de är polymikrobiella med dominans av anaerobier, och är därmed mindre specifika. Vid parodontit/periimplantit anses det föreligga en viss grad av specificitet vid förekomst av *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* och *Treponema denticola* vid kronisk avancerad parodontit och av *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hos unga med aggressiv parodontit. I dessa fall kan en mer riktad terapi med antibiotika bli aktuell och motiverar därför mikrobiologisk diagnostik. Provtagna i öppna system (slemhinna, parodontalficka) innehåller mikroorganismer från normalfloran som försvårar tolkningen av svaret, medan relevansen av fynden är lättare att tolka för infektioner där kontamination från saliv och slemhinna kan begränsas eller kontrolleras (endodontiska infektioner och djupa abscesser).

Inledning

Orala infektioner innefattar slemhinneinfektioner och djupa (subepiteliala) infektioner i munhålan. Tandsjukdomar som karies, parodontit, periimplantit samt endodontiska infektioner har en mikrobiologisk etiologi och räknas därför som orala infektioner. Mikrobiologisk diagnostik kan förstärka och öka kvaliteten i den kliniska diagnosen, ge behandlingsalternativ, användas för behandlingskontroll, för riskutvärdering, samt i preventionen av dessa sjukdomar. Frågeställningen inför en mikrobiologisk provtagning är avgörande för hur den mikrobiologiska diagnostiken ska utföras och tolkas. Resultatet kan dessutom vara vägledande för behandling med antimikrobiella medel (antiseptika och antibiotika). Det vetenskapliga underlaget för mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner och deras behandling med antibiotika är begränsat, vilket till stor del beror på att infektionerna är polymikrobiella med låg mikrobiologisk specificitet. Enligt en enkätstudie processas över 4 000 prov från munhålan årligen av oral-mikrobiologiska laboratorier i Europa (1). Bland

dessa prov dominerar prov från parodontit/peri-implantit och från slemhinna. Man bör notera att majoriteten av prov från djupa infektioner (abscesser och liknande) sannolikt inte hanteras av oral-mikrobiologiska laboratorier utan av bakteriologiska laboratorier kopplade till sjukhusen. Stora variationer finns också i de enskilda kliniska studier som varit vägledande för den antimikrobiella behandling som genomförs inom tandvården. Indikationen för mikrobiologisk diagnostik, provtagning, analys och tolkning som redogörs för i denna artikel är till stor del byggd på mångårig praktisk erfarenhet (2). Virusdiagnostik är sällan aktuell i odontologisk praxis då virusinfektioner oftast är systemiska (även om specifikt orala manifestationer är frekventa). Orala viruslesioner har ofta ett karakteristiskt kliniskt utseende och någon mikrobiologisk provtagning och analys är inte indicerad (3,4). Dock kan lesioner med avvikande utseende bli föremål för provtagning för att utesluta bakteriella/fungala infektioner.

”Den orala mikrofloran är mycket komplex och variationsrik”

Den orala mikrofloran

Den orala mikrofloran är mycket komplex och variationsrik. Vi räknar idag med att man kan finna cirka 700 olika bakteriarter (5). Tillväxten av mikroorganismer sker framför allt på tungryggen. Mellan tänderna sker också en avsevärd tillväxt som ökar vid förekomst av komplicerade dentala konstruktioner som kronor, broar, implantat och proteser. Vid inflammation i tandköttet (gingivit, parodontit) sker också en ökning av mängden bakterier i tandköttetsfickorna. Däremot sker endast en begränsad tillväxt i saliven och bakteriefloran i saliven ska ses som en spegling av tillväxten i munhålan i stort. Den normala (residenta) floran i munhålan domineras av alfa-streptokocker (viridansstreptokocker), *Actinomyces*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella*, anaeroba streptokocker, *Prevotella* och fusobakterier (6). Vid ökad inflammationsgrad runt tänderna får man ett större inslag av anaeroba arter, variationsrikedomen ökar och bakterier som *Porphyromonas*, *Campylobacter*, spirocheter (*Treponema*) och många andra kan påvisas.

Diagnostik av infektioner i den orala slemhinnan

Mikrobiell flora

Eftersom den orala slemhinnan alltid innehåller mikroorganismer är det nödvändigt att känna till vad som förekommer normalt när den är frisk för att kunna tolka de mikrobiologiska förändringar som sker vid infektioner i slemhinnan.

Ett prov från slemhinnan bör alltid innehålla alfa-streptokocker (viridansstreptokocker) men även *Neisseria*- och *Haemophilus*-arter. Om streptokocker inte förekommer så är det antingen en indikation på ett för knapphändert taget prov eller på att streptokockerna trängts undan av någon annan mikroorganism, vilket är vanligt vid så kallade opportunistiska infektioner. Orala slemhinneinfektioner är ofta opportunistiska i klassisk mening, det vill säga de uppträder vanligtvis hos patienter med pågående immunosupprimerande systemisk behandling (till exempel vid cancer, transplantationer, blodsjukdomar och reumatoid artrit). Även lokala faktorer kan verka för infektioner som exempelvis trauma, mukositer och andra sårbildningar, hyperkeratoser och atrofier, som alla kan komma att sekundärt infekteras av opportunistiska mikroorganismer. Mikroorganismer som *Candida* spp. (vanligtvis *C. albicans*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* samt olika gram-negativa aeroba stavar (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* med flera) är särskilt vanliga i dessa sammanhang (7,8). De ger ofta upphov till symtom som inflammation, sveda och andra obehag. Svåriläkta läppsprickor och munvinkelragader är ofta infekterade med *C. albicans* eller *S. aureus*. En ökad resistensutveckling bland *S. aureus* (MRSA), enterokocker (VRE) samt enterobakterier (ESBL), främst hos *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae*, ger ökad anledning till mikrobiologisk diagnostik av bakteriella orala slemhinneinfektioner (9).

”De kroniska infektionerna är oftast kliniskt symtomlösa”

Ett annat skäl för mikrobiologisk diagnostik av munslemhinnan är att sängliggande patienter, patienter i respirator eller som är intuberade, eller patienter med defekter i andningsvägarna (kronisk obstruktiv lungsjukdom, KOL, och cystisk fibros, CF) ofta drabbas av opportunistiska övre och nedre luftvägsinfektioner som har sitt ursprung i munhålan (10–13). Etablering av dessa mikroorganismer i munhålan kan skifta från en begränsad kolonisation (bärarskap) till överväxt av dessa opportunister utan att symtomen är särskilt dramatiska. Mikrobiologisk diagnostik hjälper till att hålla kontroll på dessa opportunister; vilka de är och risken för spridning.

Provtagning

Prov från slemhinna tas som skrapprov med vasst instrument, till exempel en *amalgam carver*, förs över till transportmedium och analyseras med odling. Provet kan kompletteras med ett skrapprov för mikroskopi för analys av svamphyfer, som är ett tecken på svampinfektion.

Analys och tolkning

Analysen görs med avseende på kända opportunister som *Candida*, *S. aureus*, *E. faecalis* samt gramnegativa tarmstavar och bör kvantiseras i förhållande till normalflora (alfa-streptokocker) för att ge indikation om dess betydelse för infektionen. Gemensamt för dessa mikroorganismer är att de har en utvecklad multiresistens. Behandling med antibiotika är oftast inte indicerad och dessutom helt verkningslös så länge patienterna står på immunosuppressiva medel. Rapportskyldighet föreligger för infektioner med MRSA, VRE och ESBL.

Diagnostik av endodontiska infektioner

Mikrobiell flora

Endodontiska infektioner är akuta eller kroniska. I bägge fallen är rotkanalen nekrotisk och infekterad. De akuta är oftast polymikrobiella med dominans av anaeroba orala bakterier (anaeroba streptokocker, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Treponema* spp. med flera) (14). Infektionen tränger ofta ut i den omgivande periapikala vävnaden med abscessbildning och tydliga kliniska symtom. Risk för spridning föreligger dock vanligtvis via fistel till munhålan (se vidare ”Djupa infektioner”).

De kroniska infektionerna är oftast kliniskt symtomlösa men med en röntgenologiskt iakttagbar periapikal inflammation vid rotspetsen. Inflammationen är associerad till kvarstående (”persisterande”) bakterier i rotkanalen under och efter behandling. Grampositiva och fakultativa bakterier (streptokocker, laktobaciller, propionibakterier, *Actinomyces*) är dominerande (15,16) och mer effektiva antiseptika anses nödvändiga för att eliminera dem. Vid förekomst av *E. faecalis* har desinfektion med starka jodlösningar anbefallts (17).

Provtagning

Prov från rotkanalen har den stora fördelen att man kan göra detta aseptiskt och minimera risken för kontamination och falska positiva resultat. Det förutsätter att tanden isoleras



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

med kofferdam och desinficeras (17). Kontroll att det inte finns läckage vid anslutningen ska göras. Provet tas med papperspoints och förs i transportmedium till laboratorium för analys.

Analys och tolkning

Primärt sker en analys med odling (växt/icke växt) på flytande och fasta medier (17). I allmänhet sker ingen djupare mikrobiologisk identifiering av de vanligtvis dominerande orala streptokockerna och anaeroberna med selektivmedier, om det inte uppträder mer ovanliga fynd (exempelvis *E. faecalis*, *S. aureus*, enterobakterier eller *Candida*) som kan kräva annan behandlingsstrategi.

Mikrobiologisk diagnostik vid parodontit/periimplantit

Mikrobiell flora

Kronisk och aggressiv parodontit är kliniska diagnoser som har likartad mikrobiologi och karakteriseras som polymikrobiella anaeroba infektioner. En lång rad bakteriearter är typiska för den bakteriella ekologin vid en parodontit (18). Majoriteten är gramnegativa och proteinspjälkande och utgör på ett sätt markörer för en ”sjuk” mikroflora. Dit hör det så kallade röda komplexet bestående av *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* och *Treponema denticola* (spirocheter) och det orange komplexet med *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter rectus* och *Fusobacterium nucleatum*, men även andra som *Porphyromonas endodontalis*, *Filifactor alocis* och *Prevotella tanneriae* (19–22). Variationen och mängden varierar avsevärt från fall till fall, men en dominerande förekomst av dessa är liktydigt med att icke friska förhållanden råder i tandköttsfickan. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* har i första hand förknippats med aggressiv parodontit på unga (tidigare kallad juvenil parodontit) och är då ofta den enda markören i dessa parodontitlesioner. *A. actinomycetemcomitans* förekommer dock också hos vuxna individer och i kroniska parodontiter, men anses spela en mer aktiv roll i parodontit på unga genom sin produktion av leukotoxin (23). Särskilt en variant av *A. actinomycetemcomitans*, den så kallade JP2-klonen som företrädesvis finns hos individer från västra Afrika, sammanfaller mycket påtagligt med parodontal nedbrytning (24). *A. actinomycetemcomitans* förekommer sällan i den dominerande floran och ställer därför krav på en känsligare metodik. Det är därför viktigt att sjukdomen upptäcks i ett tidigt stadium (det vill säga begynnande parodontal fästeförlust i tidiga tonåren) och att behandling kan ges omedelbart. Diagnostik av *A. actinomycetemcomitans* i tidigt skede är avgörande för den kliniska diagnosen och behandlingen.

Den mikrobiella floran vid periimplantit har stora likheter med den vid parodontit (25,26). Dock finns det belägg för att periimplantit är mer aggressiv (snabbare bennedbrytning och pusbildning) och med invasion av bakterierna i vävnaden. Antibiotika används därför i större utsträckning än vid parodontit, dels för att temporärt hejda progressionen och dels för att konventionell mekanisk och antiseptisk behandling försvåras av protes-/implantatkonstruktionen.

Provtagning

Prov från djup tandköttsficka tas med fördel med papperspoints. Prov med kyrett kan användas i grunda eller inflammationsfria tandköttsfickor men i djupare får man lätt en blödning som försvårar diagnostiken. Prov tas för analys med DNA-prober (checkerboard) eller med PCR (qPCR eller RealtidsPCR) och transporteras torrt eller i buffertlösning till laboratorium för analys (27).

”Primärt sker en analys med odling på flytande och fasta medier”

Analys och tolkning

För en allmän screening av den mikrobiella floran och påvisande av bakterier för en sjuk flora används med fördel så kallad checkerboard-analys, det vill säga analys mot en panel av olika DNA-prober (markörer). Höga scorer av dessa bakteriemarkörer indikerar en sjuk mikroflora (en parodontit-associerad mikrobiologisk ekologi). Behandlingen inriktas mot att avlägsna dessa med hjälp av mekanisk depuration och kirurgi. Analysen med qPCR har högre känslighet men begränsas av att endast ett fåtal bakteriespecies (vanligtvis det röda komplexet) kan kvantifieras. Prov för odling kan vara indicerat vid påvisande specifikt av *A. actinomycetemcomitans* och om man önskar resistensbestämning.

Djupa infektioner (mikrobiell flora, provtagning, analys och tolkning)

Med djupa infektioner avses här dento-alveolära abscesser och beninfektioner (osteiter, osteomyeliter, infektioner i nekrotiskt ben efter strålning eller behandling med bisfosfonater, infektioner vid frakturer och trauma) och maxillo-faciala abscesser. Dessa infektioner är ofta akuta med risk för spridning och komplikationer. Just risken för svåra komplikationer skall inte negligeras, och snabb diagnostik och behandling är nödvändig. Infektionerna har ofta ett odontogent ursprung via tandköttsficka eller rotkanal varför dessa vanligtvis anaeroba infektioner domineras av orala bakterier (28). Mikrobiologisk diagnostik av dessa infektioner är svår av flera skäl. Infektionerna är ofta akuta och om spridningsrisk finns måste behandling, till exempel med incision och antibiotika, ske omedelbart innan den mikrobiologiska diagnosen är klar. Den mikrobiologiska diagnostiken fördröjs dessutom genom den nödvändiga anaeroba odlingen. Ofta hinner infektionen kureras innan diagnostiken är klar. Resistensen hos många anaeroba bakteriearter ökar varför resistensbestämning kan vara indicerat oftare än vad som görs inom tandvården idag (29). Dessutom förekommer tillräckligt ofta infektioner med mer specifika mikroorganismer som till exempel *S. aureus*, *E. faecalis*, enterobakterier (*E. coli*, *Pseudomonas*-arter) och svamp (*Candida*), särskilt då hos immunosupprimerade patienter, varför mikrobiologisk diagnostik kan vara direkt vägledande för terapin. Ett annat problem som föreligger är den stora risk för kontamination från saliv och slemhinnor som finns. Om möjligt ska prov tas

med spruta genom slemhinnan innan incision, eller via rotkanalen där kontroll av kontaminationen är möjlig. Prov via tandköttsfickan ska undvikas.

Vid infektioner då ingen abscess är kliniskt iakttagbar och man måste göra någon form av uppkläffning, är risken för kontamination överhängande samtidigt som det kan vara svårt att lokalisera själva infektionshärden. Prov från olika former av beninfektioner är mikrobiologiskt svårdiagnostiserade genom att de inte uppvisar någon, eller mycket liten, bakterieväxt. För prov från djupa infektioner är allmänodling det mest informativa, och resistensbestämning kan sedan göras på för infektionen relevanta mikroorganismer. Provet tas efter uppkläffning med points eller bomullspellets och provet förs ned i transportmedium. Användning av provtagningspinnar och kommersiella provtagningsset bör undvikas då de inte håller anaeroba bakterier viabla under transporten.

Resistensbestämning

Resistensbestämning av för infektionerna relevanta mikroorganismer utförs vid de flesta mikrobiologiska laboratorier. Det finns ingen konsensus om vilka antibiotika som ska testas. De oral-mikrobiologiska laboratorierna testar primärt mot antibiotika som används inom tandvården (till exempel penicillin, amoxicillin, tetracyklin, erytromycin, klindamycin och metronidazol). Vid vissa laboratorier görs en utökad resistensbestämning med olika cefalosporiner och kinoloner i fall av multiresistenta bakterier (exempelvis enterobakterier). Resistensbestämning av antimykotika (till exempel flukonazol) kan också utföras på begäran. Resistensbestämning sker med disc-diffusionstest och känsligheten anges med SIR-systemet (S=känslig, I=intermediär, R=resistent). MIC-bestämning (*Minimal Inhibitory Concentration*) med E-test utförs på begäran mot relevanta mikroorganismer i provet.

Referenser

1. Reutemaa-Richardsson R, Van der Reijden W, Dahlen G, et al. Quality control for diagnostic oral microbiology laboratories in European countries. *J Oral Microbiol* 2011;3:83–95.
2. Dahlen G. Microbiological diagnosis in oral diseases. *Acta Odont Scand* 2006;64:164–8.
3. Sällberg M. Oral viral infections of children. *Periodontology* 2000 2009;49:87–95.
4. Slots J. Oral viral infections of adults. *Periodontology* 2000 2009;49:60–86.
5. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial microflora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;43:5721–32.
6. Huttenhower C, Gevers D. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. The human microbiome project consortium. *Nature* 2012;486:207–14.

7. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontology* 2000 2009;49:39–59.
8. Dahlen G. Bacterial infections of the oral mucosa. *Periodontology* 2000 2009;49:13–38.
9. Yamashita K, Ohara M, Kojima T, et al. Prevalence of drug-resistant opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. *J Oral Sci* 2013;55:145–55.
10. Scannapocio FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740–5.
11. Didilescu AC, Skaug N, Marica C, et al. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Invest* 2005;9:141–7.
12. Leuckfelt I, Obregon-Wittle MV, Lund MB, et al. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008;102:488–94.
13. Smyth AR, Walters S. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Databases Syst Rev* 2012;12:12.
14. Robertson D, Smith AJ. The microbiology of the acute dental abscess. *J Med Microbiol* 2009;58:155–162.
15. Chavez de Paz LE, Molander A, Dahlén G, et al. Bacteria recovered from root canals in teeth with apical periodontitis receiving endodontic treatment. *Int Endod J* 2003;36:500–8.
16. Molander A, Reit C, Dahlén G, et al. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J* 1998;31:1–7.
17. Möller ÅJR. Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Methodological studies. *Odontol Tidskr* 1966;(Suppl):1–376.
18. Mombelli A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. *Oral Dis* 2003;9 (Suppl 1):6–10.
19. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini M, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodont* 1998;25:134–44.
20. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, et al. Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:352–62.
21. Dahlén G, Leonhardt Å. A new checkerboard panel for testing bacterial markers in periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:1–5.
22. Charalampakis G, Dahlén G, Carlén A, et al. Bacterial markers vs. clinical markers to predict progression of chronic periodontitis: a 2-yr prospective observational study. *Eur J Oral Sci* 2013;121:394–402.
23. Slots J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* 1976;84:1–10.
24. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, et al. Early-onset periodontitis in Morocco is associated with the highly leukotoxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Dent Res* 2001;80:1580–3.
25. Mombelli A. Microbiology of the dental implant. *Adv Dent Res* 1993;7:202–6.
26. Charalampakis G, Leonhardt Å, Rabe P, et al. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicenter study. *Clin Oral Implant Res* 2012;23:1045–54.
27. Sanz M, Lau L, Herrera D, et al. Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *J Clin Periodontol* 2004;31:1034–47.
28. Brook I. Non-odontogenic abscesses in the head and neck region. *Periodontology* 2000 2009;49:106–25.
29. Brook I. Antimicrobial treatment of anaerobic infections. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1691–707.



Odontogena infektioner där antibiotikabehandling kan övervägas (I)

Björn Klinge, Margareta Hultin, Eva Wolf, Peter Jonasson, Ann-Marie Roos Jansåker

Sammanfattning

Detta avsnitt behandlar översiktligt endodontiska infektioner (infektioner i tandpulpan och runt rotspetsen), parodontala sjukdomar (tandlossningssjukdomar) och infektioner vid tandimplantat.

Vid endodontiska infektioner gäller att tandvården i första hand bör erbjuda antibiotikabehandling endast till personer med symtom på grund av apikal parodontit, där infektionen kring rotspetsen visar på spridning och där personens allmäntillstånd är påverkat.

Vid symtomatisk tand då infektionen inte tillfredsställande kan avlägsnas, till exempel då patienten inte kan gapa, eller då rotkanalen inte är tillgänglig för infektionsbehandling, kan systemisk antibiotika ordineras i avvaktan på att endodontisk behandling eller extraktion är möjlig. För exartikulerade och replanterade traumafall har systemisk antibiotikabehandling tidigare rekommenderats, för att eventuellt underlätta den parodontala läkningen och minska risken för rotresorption. Senare systematiska översikter har inte kunnat påvisa några entydiga positiva effekter av detta.

Vid behandling av kronisk parodontit har användningen av systemisk antibiotikabehandling ingen eller låg tilläggseffekt till mekanisk infektionsbehandling. I de nyliken framtagna nationella riktlinjerna för vuxentandvård från Socialstyrelsen anges att antibiotika bör användas först vid risk för spridning av infektionen och när patientens allmäntillstånd är påverkat. Tandvården bör därför undvika användning av systemisk antibiotikabehandling i samband med behandling av kronisk parodontit. Vid aggressiv parodontit kan systemisk antibiotikabehandling kombinerat med mekanisk infektionsbehandling leda till ett förbättrat läkningsresultat och därmed ytterligare positivt påverka den orala hälsan. Behandling av aggressiv parodontit bör ske i samråd med specialist.

Kontrollerade studier av systemiska tilläggsbehandlingar med antibiotika vid icke-kirurgiska eller kirurgiska behandlingar av periimplantit saknas. Det finns inget vetenskapligt underlag för att rekommendera antibiotikabehandling vid infektioner i anslutning till tandimplantat. Behandling av periimplantit bör ske i samråd med specialist.

Endodontiska infektioner

Infektioner i tandens pulpa och omgivande käkben orsakas av bakterier som fått tillträde via kariesangrepp, fyllningsskarvar eller mikrosprickor efter trauma mot tanden. Pulpa-dentinkomplexet utgör ett effektivt infektionsförsvar i kraft av dentinvätskans egenskaper, bildandet av peritubulär- och tertiärdentin (1), samt i form av kroppens immunförsvar.

Pulpans olika försvarsfunktioner bidrar till att upprätthålla barriären och förhindra en infektion av pulpan. Så länge infektionen enbart finns i dentinet har pulpan stora möjligheter att överleva (2). Under vissa omständigheter tar dock angreppsfaktorerna överhanden och pulpan går i nekros, varvid mikroorganismerna får tillträde och en infektion etableras i rotkanalen. Som en följd av rotkanalsinfektionen uppkommer en inflammatorisk reaktion i den periradikulära vävnaden, apikal parodontit, som ett försvar mot invasion av mikroorganismerna. Infektionen förlöper oftast helt symtomfritt, men kan i vissa fall ge upphov till tandvärk, lokal svullnad och i sällsynta fall också till allvarliga, ibland livshotande, tillstånd (3). Systemisk antibiotikabehandling för behandling av endodontiska infektioner kan i vissa fall användas i tillägg till kemo-mekaniskt avlägsnande av rotkanalsinfektionen.

”Systemisk antibiotikabehandling har ingen eller låg tilläggseffekt till mekanisk infektionsbehandling”

Prevalens

Utgående från den senast publicerade epidemiologiska studien utförd i Sverige på slumpvis utvalda individer mellan 20 och 80 år gamla har omkring var tredje vuxen individ en eller flera tänder med röntgenologiska tecken på apikal parodontit. Av dessa tänder är omkring två tredjedelar tidigare rotbehandlade och har en rotkanalsinfektion som antingen tillkommit eller kvarstår efter behandlingen. Studien visade att samtidigt som den tekniska kvaliteten på rotfyllningarna förbättrats under senare decennier så kvarstår prevalensen oförändrat kring 25 % (4).

Mikroorganismer

Till skillnad från en klassisk infektionssjukdom med en specifik mikrobiell orsak, så orsakas apikal parodontit av en blandflora av oralt förekommande mikroorganismer. Till sammans bildar dessa ett ekosystem där de lokala miljöförhållandena blir avgörande för den aktuella florans sammansättning och egenskaper. Mikroorganismer som invaderat rotkanalen förekommer företrädesvis i biofilmer, men också som planktoniska celler. De enskilda mikroorganismerna i rotkanalen har vanligen låg virulens, men förmågan att ingå i en biofilm – att fästa till ytor och till varandra – är en stark virulensfaktor. Mikroorganismerna är betydligt mer resistent som biofilm än som planktoniska organismer. I biofilmen skyddar mikroorganismerna varandra på olika sätt

genom en förmåga att förändra sina egenskaper och genom att kunna signalera till varandra (5,6,7). Den mikrobiella biofilmen etableras inne i rotkanalen samt i vissa fall extraradikulärt.

Behandlingsprinciper

En endodontiskt relaterad infektion kan inte omhändertas av kroppens immunförsvar då kärlförsörjning saknas där mikroorganismerna etablerats. Det innebär att de sätt som för närvarande finns för att behandla infektionen är att avlägsna denna, antingen genom exkavering, rotbehandling eller genom extraktion av tanden. Av detta följer att antibiotikatillförsel aldrig kan vara den enda behandlingsmetoden i samband med endodontiska infektioner. En eventuell antibiotikabehandling i samband med endodontisk sjukdom kan inte behandla rotkanalsinfektionen, utan syftar till att begränsa spridning av befintlig infektion eller hindra progression av sjukdomen. Antibiotikabehandling är huvudsakligen indicerat när patientens allmäntillstånd är påverkat, eftersom detta är ett tecken på en allvarligare infektionsspridning.

Symtomatiska tillstånd

Det primära målet med insatta åtgärder är att patienten blir smärtfri. Vid fall av symtomatisk pulpitis med vital pulpa är ett avlägsnande av etiologiska faktorer, i form av exkavering av det kariesade dentinet och avlägsnande av kronpulpan i de fall kariesskadans uppmjukningszon nått pulpan, en behandling som ger smärtfrihet i mycket hög grad i det akuta skedet (8). Vid ett senare tillfälle följs denna behandling upp med rotbehandling, samt med en tät rotfyllning och koronal förslutning, alternativt extraktion.

I de fall pulpan är vital har antibiotikabehandling ingen effekt på sjukdomen (9), eftersom kärlförsörjning saknas i dentinet där infektionen är lokaliserad. Antibiotikabehandling är kontraindicerad vid symtomatisk pulpitis (8).

Avital pulpa utan påverkat allmäntillstånd

Vid fall av avital pulpa (symtomatisk apikal parodontit) där allmäntillståndet inte är påverkat, har akutbehandling visat sig innebära symtomfrihet för en hög andel av patienterna. I dessa fall har rotkanalsinfektionen avlägsnats vid en kemo-mekanisk behandling av rotkanalsystemet och ett temporärt rotkanalsinlägg utförs med kalciumhydroxid. Antibiotikabehandling som tillägg till en akutbehandling med avlägsnande av etiologiska faktorer har ingen säkerställd ytterli-

gare effekt (8). En kompletterande behandling med lämpligt analgetikum för att kupera en eventuellt kvarstående smärta kan vara indicerad (10,11).

Antibiotikabehandling som enda akutåtgärd vid avital pulpa utan påverkat allmäntillstånd har rapporterats innebära smärtlindring för en hög andel av patienterna inom tio dagar (8). Detta är att betrakta som en åtgärd som endast i undantagsfall bör användas, eftersom det är effektivt att som akutbehandling avlägsna etiologiska faktorer genom fullständig utrensning av rotkanalerna eller extraktion.

I enstaka fall kan det dock vara nödvändigt med enbart systemisk antibiotikabehandling i avvaktan på att kemo-mekanisk behandling (fullständig utrensning), apikalkirurgi eller extraktion ska bli möjlig. Exempel på detta är när patienten inte kan gäpa eller då tandens rotkanal är blockerad av en cementserad stiftpelare, samt i fall då extraktion är indicerad men det föreligger osäkerhet om huruvida infektionsspridning skett.

”Antibiotikabehandling är kontraindicerad vid symtomatisk pulpitis”

Avital pulpa med spridning och påverkat allmäntillstånd

Vid dessa infektionstillstånd har ett systemiskt administrerat antibiotikum, tillsammans med avlägsnande av den nekrotiska och infekterade vävnaden i rotkanalen eller incision av en befintlig abscess som akut åtgärd, god effekt inom två till fem dagar (8).

Tandtrauma

Trauma mot ansiktet kan ge upphov till tandskador, vilka i vissa fall involverar tandens pulpa och innebär att denna nekrotiseras och infekteras. För exartikulerade och replanterade traumafall har systemisk antibiotikabehandling tidigare rekommenderats, för att eventuellt underlätta den parodontala läkningen och minska risken för rotresorption. Senare systematiska översikter har inte kunnat påvisa några entydiga positiva effekter av detta.

I de fall den replanterade tanden har ett öppet apex har en kompletterande lokal antibiotikabehandling rekommenderats före replantering, för att öka chanserna för revaskularisering.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Vetenskapligt stöd för denna rekommendation saknas.

Utan att ytterligare skada rothinnan rekommenderas att roten försiktigt spolans ren inför replantering (12).

Parodontala infektioner

Idag är man helt överens om att gingivit är den första förändring som uppkommer i munnen när parodontit utvecklas. För att gingivit ska uppkomma krävs en infektion orsakad av bakterier. När bakteriebeläggningar förekommer ovanför tandköttskanten (supragingival) är det möjligt att avlägsna dessa beläggningar, eller åtminstone minska mängden beläggningar. Enklast görs detta med tandborste, tandtråd och tandstickor. När bakteriebeläggningarna når området under tandköttskanten (subgingival) är det omöjligt för patienten att själv hålla rent, och då behövs professionella åtgärder från tandvårdsteamet. Tandhygienist eller tandläkare använder handinstrument (kyrletter eller scaler) eller ultraljudsinstrument för att göra rent under tandköttskanten (13).

Parodontitassocierad mikroflora

Särskilt i området under tandköttskanten förekommer rikligt med rörliga mikroorganismer. Vissa bakterier föredrar att växa i syrerik miljö (aeroba mikroorganismer). Miljön ovanför tandköttskanten är i huvudsak aerob. Under tandköttskanten är miljön syrefattig och anaeroba bakterier är vanligast i detta område. Det finns bakterier som kan växa i både aerob och anaerob miljö.

På andra vävnader i kroppen stöts ytskiktet av celler ständigt bort. Om skadliga bakterier fäster på ytan av huden eller slemhinnan, kan dessa bakterier minska i antal eller helt försvinna när ytskiktet av gammal vävnad stöts bort och förnyas. Ytskiktet på en tand eller ett implantat stöts däremot inte bort. Därför underlättas ansamling och tillväxt av bakterier på dessa ytor. Bakterierna växer alltså på en stabil yta – tand eller implantat – och hålls därmed i ständig närhet till mjukvävnader runt om tanden eller tandimplantatet. Detta utgör ett möjligt hot mot dessa vävnader.

Mekanisk infektionsbehandling av parodontit

Mekanisk infektionsbehandling (rotinstrumentering) är ett sammanfattande begrepp för olika åtgärder att rengöra rot-ytan från mjuka och hårda beläggningar och från inflammerade mjukvävnader. Med gracila och vassa instrument (kyrletter, scalers) eller med ultraljudsinstrument, görs rot-ytan mekaniskt ren från bakteriebeläggningar och tandsten. Oftast är denna behandling framgångsrik – sjukdomen avstannar och det sker ingen, eller mycket begränsad, ytterligare vävnadsdestruktion.

Antibiotikabehandling av parodontit

Eftersom vävnadsförstörande sjukdom vid parodontit initieras genom bakteriell infektion, ter det sig inte orimligt att behandling med antibiotika har bedömts vara en möjlig behandling. Vid systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget för sådan behandling visar det sig dock att litteraturen är mycket heterogen vad gäller val av antibiotikapreparat, dose-

ring, behandlingstidens längd, den mekaniska tilläggsbehandlingens utformning, uppföljningstid, studiepopulation och val av parametrar för utvärdering av behandlingsresultat. Generellt är således det vetenskapliga underlaget otillräckligt, eller bedöms vara svagt eller måttligt för behandlingsrekommendationer med systemisk antibiotika.

Vid behandling av kronisk parodontit har användningen av systemisk antibiotikabehandling ingen eller låg tilläggs effekt till mekanisk infektionsbehandling. I de nyligen framtagna nationella riktlinjerna för vuxentandvård från Socialstyrelsen anges att antibiotika bör användas först vid risk för spridning av infektionen och när patientens allmäntillstånd är påverkat. Tandvården bör därför undvika användning av systemisk antibiotikabehandling i samband med behandling av kronisk parodontit (8).

”För att gingivit ska uppkomma krävs en infektion orsakad av bakterier”

Aggressiv parodontit

Tillståndet har en mycket stor påverkan på den orala hälsan. Vid aggressiv parodontit ger mekanisk infektionskontroll i kombination med lambåkirurgi en minskning av den gingivala inflammationen och ficksonderingsdjupet samt en förbättring av den kliniska tandfästenivån som är jämförbar med motsvarande behandling av kronisk parodontit (14,15). Lambåkirurgi ger en tilläggs effekt till icke-kirurgisk infektionskontroll, främst för åtkomlighet av de kvarstående djupare tandköttsfickorna där den önskade läkningen inte har erhållits. Med lambåkirurgi finns därmed en viss ytterligare möjlighet att positivt påverka den orala hälsan.

Vid aggressiv parodontit, som är en infektionssjukdom som karaktäriseras av snabb sjukdomsprogression med omfattande nedbrytning av parodontiet, har systemisk antibiotikabehandling en påvisad positiv tilläggs effekt vid användning tillsammans med mekanisk infektionsbehandling (16–19). Nyligen har Socialstyrelsen förtydligat den kliniska definitionen av aggressiv parodontit hos vuxna personer (20). Vid aggressiv parodontit kan således systemisk antibiotikabehandling kombinerat med mekanisk infektionsbehandling leda till ett förbättrat läkningsresultat och därmed ytterligare positivt påverka den orala hälsan.

Nekrotiserande gingivit och parodontit

Nekrotiserande gingivit och parodontit är en akut inflammatorisk destruktiv sjukdom karakteriserad av förekomst av approximala nekrotiska sår som är smärtsamma vid beröring och mycket lättblödande. Patienten har oftast också en uttalad halitosis (dålig andedräkt). Vid nekrotiserande gingivit och parodontit leder lokala sårdebrideringar och infektionskontroller – vid behov i kombination med systemiska antibiotikabehandlingar med metronidazol eller penicillin V – till eliminering av smärtan samt utläkning av nekrotiska sår i gingivan (8).

Parodontal abscess

En parodontal abscess är en akut, lokalt begränsad purulent (varig) inflammation i tandens parodontala vävnader till följd av ett förhindrat dränage genom tandköttsfickan. Den vanligaste orsaken är akutisering av en kronisk parodontit, som är associerad med en djup tandköttsficka eller en furkationsinvolverad tand. Tillståndet anses innebära en mycket stor påverkan på den orala hälsan, med en stor risk för fortsatt vävnadsskada och/eller spridning om tillståndet lämnas obehandlat. Vid en parodontal abscess leder ett dränage av mjukvävnadsabscessen, vid behov i kombination med en systemisk antibiotikabehandling, till eliminering av smärtan och svullnaden (8).

Infektioner runt implantat

Tandimplantat har revolutionerat tandvården och både yngre och äldre får ofta sina tandförluster ersatta med implantat. Emellertid har det visat sig att infektioner är vanligt förekommande runt dentala implantat. Riskfaktorer är rökning, tidigare parodontal sjukdom och dålig munhygien. Infektionerna delas in i

- **mukosit:** inflammation i mjukvävnaden runt implantatet utan förlust av käkben
- **periimplantit:** inflammation i mjukvävnaden runt implantatet med samtidig förlust av käkben.

Mukosit är den första förändringen som uppkommer runt ett implantat och som sedan kan utvecklas till periimplantit.

Infektioner runt implantat är vanliga och mukosit förekommer hos cirka 80 % av de patienter som har fått implantat. Cirka 50 % av mjukvävnaden som omger implantaten uppvisar tecken på inflammation. Periimplantit har påvisats hos 28–56 % av individerna med implantat och vid 12–40 % av implantaten (21). Det bör observeras att vävnadsnivån runt implantat kan vara stabil under många år, för att sedan visa tecken på progressiv vävnadsdestruktion på liknande sätt som vid utveckling av parodontit.

Orsaken till inflammation vid tandimplantat är vanligen en bakterieinfektion. Vid implantat som uppvisar sjukdom kan man finna en liknande mikroflora som runt tänder med parodontit, det vill säga en periopatogen bakterieflora. Dessutom hittar man ibland en mikroflora som inte så ofta påträffas runt tänder, som till exempel svamp, enterobakterier och stafylokocker. Betydelsen av dessa fynd är oklar.

Vid periimplantit är de kliniska tecknen på inflammation blödning vid sondering runt implantaten, oftast i kombination med fördjupade mjukvävnadsfickor och pus. På röntgen ses en förlust av marginalt käkben vid implantatet.

Det vetenskapliga underlaget för behandling av infektioner runt implantat är otillräckligt. De flesta studierna är fallstudier och få randomiserade studier finns. Behandlingen syftar i första hand till infektionskontroll.

Mukosit och antibiotika

Endast en randomiserad studie är tillgänglig där mukosit behandlats icke-kirurgiskt, med eller utan antibiotika. Studien visade att antibiotika inte hade någon tilläggs effekt (22).

”Infektioner är vanligt förekommande runt dentala implantat”

Periimplantit och antibiotika

Ingen randomiserad studie finns vad gäller icke-kirurgisk eller kirurgisk behandling av periimplantit i kombination med systemisk antibiotikabehandling. Socialstyrelsens nationella riktlinjer graderar tilläggsbehandling med lokal antibiotika till 10 och systemisk behandling med antibiotika till 8 (skalan går från 1 till 10, där 1 är bäst och 10 är sämst). I en nyligen publicerad översiktsartikel (23) är slutsatsen att behandling med antibiotika vid periimplantit är tveksam. En expertgrupp vid Socialstyrelsen konkluderar att systemisk tilläggsbehandling med antibiotika vid icke-kirurgisk eller kirurgisk mekanisk infektionsbehandling vid periimplantit sannolikt har en låg effekt på utläkningen av periimplantitleSIONEN och stabiliseringen av bennivån kring tandimplantat (24). Kontrollerade studier av systemiska tilläggsbehandlingar med antibiotika vid icke-kirurgiska eller kirurgiska behandlingar av periimplantit saknas (25). Remiss till specialist rekommenderas.

Referenser

1. Pissiotis E, Spångberg LS. Dentine permeability to bacterial proteins in vitro. *J Endod* 1994;20:118–22.
2. Fransson H. On the repair of the dentine barrier. Akademisk avhandling. Odontologiska fakulteten, Malmö högskola 2012.
3. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Rotfyllning. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm; 2010 <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Rotfyllning/> (access 131010).
4. Frisk F, Hugoson A, Hakeberg M. Technical quality of root fillings and periapical status in root filled teeth in Jönköping, Sweden. *Int Endod J* 2008;41:958–68.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

5. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D et al. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994;176:2137–42.
6. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003;149:279–94.
7. Raskin DM, Seshadri R, Pukatzki SU et al. Bacterial genomics and pathogen evolution. *Cell* 2006;124:703–14.
8. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2012. <http://www.socialstyrelsen.se/tandvardsriktlinjer> (access 131212).
9. Nagle D, Reader A, Beck M et al. Effect of systemic penicillin on pain in untreated irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:636–40.
10. Fouad AF, Rivera EM, Walton RE. Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:590–5.
11. Henry M, Reader A, Beck M. Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *J Endod* 2001;27:117–23.
12. The dental trauma guide. <http://www.dentaltraumaguide.org>. (access 131010).
13. Klinge B, Gustafsson A. Parodontit – en introduktion. Feme upplagan, 2012. Gothia förlag, Stockholm.
14. Wennström A, Wennström J, Lindhe J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis. A 5-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13(9):869–82.
15. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Kronisk parodontit - prevention, diagnostik och behandling. Rapport nr 169. 2004.
16. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L et al. 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(10):1096–107.
17. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N et al. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(7):964–74.
18. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX et al. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011; 82(8):1121–30.
19. Aimetti M, Romano F, Guzzi N et al. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012;39(3):284–94.
20. <http://www.socialstyrelsen.se/tandvardsriktlinjer/omriktlinjerna/omradenriktlinjerna/parodontit> (access 131212).
21. Klinge B, Meyle J; Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 (Suppl) 6:108–10.
22. Hallström H, Persson GR, Lindgren S et al. Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012;39(6):574–81.
23. Javed F, Alghamdi AS, Ahmed A et al. Clinical efficacy of antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *Int Dent J* 2013;63(4):169–76.
24. <http://www.socialstyrelsen.se/tandvardsriktlinjer/sokiriktlinjerna/periimplantit9> (access 131212). SBU kommenterar (2013-12-10): Behandling av infektioner runt tandimplantat (periimplantit). <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Kommentar/Behandling-av-infektioner-runt-tandimplantat-periimplantit/> (access 131212).



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Odontogena infektioner där antibiotikabehandling kan övervägas (II)

Johan Blomgren, Cecilia Larsson Wexell, Ylva-Britt Wahlin, Bo Sunzel, Bodil Lund

Sammanfattning

I avsaknad av vetenskapliga studier avseende antibiotikabehandling vid osteomyelit, osteonekros i käken som komplikation till läkemedels- eller strålbehandling, och perikoronit, används i vissa situationer, som komplement till kirurgi, behandling med antibiotika. Perikoronit är ett vanligt förekommande tillstånd som behandlas av allmäntandläkaren och där det under vissa omständigheter kan vara aktuellt med antibiotikabehandling. Osteomyelit och osteonekros i käken, som komplikation till behandling med läkemedel mot benresorption eller som komplikation till strålbehandling mot huvud-halsområdet, är ovanliga och ofta mycket allvarliga tillstånd som ska behandlas av, eller i samråd med, specialist.

Vid vissa infektionstillstånd i munhålan, exempelvis ovan nämnda, är förhållningssättet till antibiotikabehandling annorlunda jämfört med traditionell behandling av odontogena infektioner. Från vissa håll föreslås andra typer av antibiotika och/eller annan dosering, samtidigt som det från andra håll helt avråds från användning av antibiotika.

Osteomyelit

Osteomyelit definieras som inflammation i kortikalt och trabekulärt ben, och kan drabba all benvävnad i kroppen. I käkområdet drabbas vanligast mandibeln. Symtombilden kännetecknas av smärta och svullnad men det kan också förekomma känselbortfall, lösa tänder, fistelgångar med pus-tömning och sekvestrar. Osteomyelit uppkommer vanligtvis sekundärt till trauma eller dental infektion. Tobaksrökning, bristtillstånd, immunsuppression, alkoholmissbruk och undernäring predisponerar för osteomyelit (1). Hos 17 % av patienterna kan dock inte någon underliggande predisponerande faktor påvisas (2).

Olika klassifikationer av osteomyelit gör det svårt att jämföra de studier som finns. Den vanligaste indelningen är akut respektive kronisk osteomyelit. I vissa fall av kronisk osteomyelit är mikrobiell orsak svår att konstatera. Det kan bero på att mikroorganismerna är svåra att odla, men också på att det är svårt att ta ett korrekt odlingsprov utan att detta kontamineras av andra mikroorganismer.

Medan *Staphylococcus aureus* är en relativt vanligt orsak vid osteomyelit i övriga kroppen, exklusive maxillan och mandibeln (3), är det i käkarna ofta fråga om en blandinfektion med för dental infektion typisk bakterieflora, som *Prevotella* spp., *Actinomyces* spp. och *Eikenella* spp., men även *Candida* eller annan svamp (4,5).

Vid sökning i PubMed finner man ingen jämförande studie avseende behandling av osteomyelit. Det finns inga

gemensamma internationella eller nationella riktlinjer för behandling av osteomyelit.

Vid de flesta käkkirurgiska kliniker är det kirurgisk debridering i kombination med systemisk långtidsbehandling med antibiotika (1–6 månader) och analgetika som är den primära behandlingen, även om vetenskapligt stöd för antibiotikabehandling saknas. Antibiotikavalet styrs av odlings-svar och resistensbestämning. Samtidigt är det viktigt att försöka komma till rätta med eventuella bristtillstånd och metabola störningar. Saknar patienten kända riskfaktorer för osteomyelit ska allmänmedicinsk utredning övervägas. Vid terapivikt används hyperbar syrgasbehandling, delresektion av affekterat ben, avlägsnande av sekvestrar samt behandling med antiinflammatoriska läkemedel, till exempel steroider (6).

”Osteomyelit uppkommer vanligtvis sekundärt till trauma eller dental infektion”

Osteonekros i käken som komplikation till läkemedels- eller strålbehandling

Osteonekros i käken kan uppstå som komplikation till behandling med läkemedel mot benresorption (*osteonecrotic jaw*, ONJ) eller som komplikation efter strålbehandling mot huvud-halsområdet (osteoradionekros, ORN). Runt båda dessa tillstånd har det i litteraturen rests många frågor kring terminologi, klassifikation och behandling. Olika patofysiologiska teorier har diskuterats men mekanismerna är fortfarande ofullständigt klarlagda.

Bakgrund osteonekros i käkben

Osteonekros i käkben (ONJ) orsakad av läkemedel som påverkar hårdvävnad och mineralisering kan definieras som en benblotta som kvarstår minst åtta veckor på patienter som *inte* har behandlats med strålning mot huvud-halsområdet. De senaste tio åren har ONJ rapporterats hos cirka 5–10 % av de cancerpatienter som behandlas med läkemedel som hämmar benresorption, till exempel bisfosfonater (BF) intravenöst och på senare tid även denosumab, som är en annan potent benresorptionshämmare (7–12). Tillståndet finns även beskrivet för patienter som behandlas för benigna sjukdomar som osteoporos och Pagets sjukdom, och för patienter med osteoporosprofylax vid glukokortikoidbehandling (13). Patogenesen för ONJ är inte klarlagd, men den toxiska effekten av BF på olika celltyper kan öka mottagligheten för infektioner i munhålan och försämra läkning av slemhinnan (14). Denosumab kan interferera med och

ha en skadlig effekt på funktionen hos monocytter och makrofager (15).

Lokal osteolys, som är en viktig försvarsmekanism mot infektion på benytter, blockeras både av BF och av denosumab (13). Innan behandling med läkemedel som hämmar benresorption påbörjas är förebyggande tandvård viktig för cancerpatienter men kanske inte nödvändig för osteoporospatienter. Behandling av etablerade ONJ-lesioner kan ta lång tid och man har noterat att förständig och omdömesgill kirurgisk resektion, ibland i kombination med antibiotikabehandling, ger bäst resultat (12). Av de patienter som drabbats har tiden för utveckling av ONJ efter behandling med zoledronat varit mellan 1,8 och 3 år. Medeltiden för utveckling av ONJ vid behandling med BF i samband med benigna tillstånd ligger på cirka 4,6 år med en mediantid på tre år (16). ONJ förekommer oftare hos patienter som är betandade, exempelvis som komplikation efter extraktioner eller som en konsekvens av parodontit, jämfört med tandlösa patienter.

Andra patientgrupper som behandlas med läkemedel som hämmar benresorptionen, som patienter med autoimmuna sjukdomar, Pagets sjukdom, hyperkalcemi och patienter som har osteoporos, kan drabbas från ett eller ett par år efter behandlingens start och framåt trots att läkemedlet satts ut (13).

Bakgrund osteoradioneckros

Osteoradioneckros (ORN) är en av de allvarligaste komplikationerna till behandling av huvud-halscancer. ORN är en försenad strålningsskada som kännetecknas av benvävnadsnekros utan förmåga till läkning under 3–6 månader. ORN kännetecknas kliniskt av smärta, fistlar och pusutträde genom slemhinnan i munhålan eller genom hud i nära relation till det strålningsexponerade benet. Tumörstorlek, lokalisering, stråldos, lokalt vävnadsstrauma och malnutrition kan påverka utvecklingen och förloppet av ORN (17–20). ORN har rapporterats förekomma hos cirka 8–9 % av de patienter som fått strålning mot huvud-halsområdet (21).

Tidigare har hypoxi, hypovaskularitet och hypocellularitet varit de mest accepterade teorierna för att förklara bakgrunden till ORN (22) men på senare tid har andra teorier presenterats, till exempel minskad mängd aktiva osteoklasterna på grund av strålning (23–24). Förebyggande tandvård innan strålbehandling är viktigt. Man är dock inte lika radikal med borttagande av tänder idag som man var tidigare. Behandling av etablerad ORN-lesion är problematisk. Hyperbar syrgas (HBO) och förständig/omdömesgill kirurgisk

resektion i kombination med antibiotikabehandling ger bäst resultat (25).

ORN kan utvecklas under de första 6–12 månaderna efter strålning, men det föreligger en livslång risk att drabbas. ORN förekommer oftare hos patienter som är betandade, exempelvis som komplikation efter extraktioner eller som en konsekvens av parodontit, jämfört med patienter som är tandlösa (18).

”Förebyggande tandvård innan strålbehandling är viktigt”

Mikrobiologi vid ORN/ONJ

För både ORN och ONJ gäller att risken för infektioner i munhålan ökar under och efter cancerbehandling (både cancer i munhålan och andra cancer typer) eftersom den orala mikrofloran förändras genom benmärgssuppression, förändrade salivegenskaper och minskat salivflöde. Latenta virus, samt odontogena och periodontala infektioner, kan aktiveras på grund av behandlingen. Candidainfektioner är vanliga hos cancerpatienter och i sällsynta fall kan svamporganismer sprida sig till underliggande ben (26).

Grampositiva bakterier dominerar den mikrobiologiska floran i munhålan, dock kan cancerbehandling möjliggöra opportunistiska infektioner (27). *Actinomyces* är en grampositiv anaerob bakterie som ingår i normalfloran i munhålan. Så länge bakterien finns på ytan av slemhinnan orsakar den ingen skada, men om bakterien når käkbenet kan den bli patogen och initiera en lång kronisk process.

De vanligast förekommande bakterierna i områden med ORN är *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* och *Actinomyces* (*A. viscosus*, *A. gerencseriae* eller båda). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* återfinns ofta tillsammans med *Actinomyces*-arter. *Prevotella*, *Campylobacter rectus* och *Eikenella corrodens* har också hittats. *Treponema*-arter och *Eubacterium saburreum* är sällsynta. Studier har visat att bakterier, framför allt anaeroba, har större patofysiologisk betydelse för ORN än att bara vara en ytförening (28).

Behandlingsprinciper ONJ

Utsättning av läkemedlet har inte visat någon direkt betydelse för utvecklingen av lesioner (13). Mekanisk rengöring (till exempel piezo) och kirurgisk mindre eller större resektion av det drabbade området har visat relativt bra resultat. I

de fall vävnaden är påverkad av infektion och där *Actinomyces* identifierats kan systemisk antibiotikabehandling bli nödvändig. Vissa förordar då intravenöst administrerat penicillin (bensylpenicillin) i cirka 1–2 månader och därefter årslång behandling med peroralt penicillin V (29). Vid en akut infektion med svullnad, rodnad och pusutträde behandlas tillståndet på sedvanligt sätt med incision, dränage, peroral eller intravenös antibiotika (till exempel penicillin V och metronidazol, eller klindamycin), lokal rengöring (spolning med NaCl) och kontroll av infektionsparametrar.

”Vid akut perikoronit är målet att bromsa spridning av infektionen”

Behandlingsprinciper ORN

Behandling med hyperbar syrgas i kombination med ablativ och rekonstruktiv kirurgi har visat goda resultat (30). Endast HBO-behandling av öppna mandibulära nekroser hade ingen effekt (31). Mekanisk rengöring (piezo 40–50 tillfällen à 10 minuter) i kombination med metronidazol är ett behandlingsförslag som visat läkning i cirka 50 % av fallen hos ORN-patienter (32).

Kirurgin syftar till att avlägsna icke viabelt/perfunderat ben och skapa en blodförsörjning av benet via periostet genom att slemhinnan läks. En ny tilläggsbehandling med pentoxifyllin, E-vitamin och klodronat (BF) utvärderas för närvarande (33). Målet är att benbildningen ska stimuleras där käkbenet på grund av strålningen har blivit fibrotiskt. Vid akutisering med svullnad, rodnad och pusutträde behandlas tillståndet på sedvanligt sätt med incision, dränage, peroral eller intravenös antibiotika (till exempel penicillin V och metronidazol eller klindamycin), lokal rengöring (spolning med NaCl) och kontroll av infektionsparametrar.

Perikoronit

Perikoronit är en inflammation i slemhinnan som omger och delvis täcker kronan av en partiellt frambruten tand. Slemhinnan som täcker tanden benämns operculum. Vanligen är det visdomstanden i underkäken som är retinerad och delvis frambruten (34). Perikoronit är ett relativt vanligt tillstånd hos unga vuxna, vid delvis erumperade visdomständer. Orsaken kan vara påbitning på slemhinnan av antagonisten i motsatt käke och en infektion kan uppstå när mikroorganismer och födoämnesrester blir kvar under operculum. Perikoronit kan debutera som kronisk/asymtomatisk med inga, få eller milda symtom, eller som akut perikoronit med smärta och svullnad. Dålig munhygien ökar risken för akutisering av perikoronit med förändrad virulens hos mikroorganismerna och försämrat dränage (35). Mikroorganismerna kan då spridas i vävnaden och orsaka svullnad i kinden och i bakre delen av munbotten. Kliniska tecken på en allvarlig akut infektion är dysfagi, trismus och att uvula devierar mot den friska sidan.

Mikroorganismerna som koloniserar området runt tredje molaren är dåligt karakteriserade. En studie av bakteriestammar i placket hos partiellt erumperade tredje molarer jämfört med incisiver i underkäken hos samma patienter, visar en komplex mikroflora runt molarerna. *Dialister invisus*, *Filifactor alocis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella denticola*, *Tannerella forsythia* och *Treponema denticola* som har associerats med periodontal sjukdom fanns i större mängd vid perikoronit jämfört med runt incisiver (36).

Förebyggande behandling

En svensk studie visar att 2 % av tjugoföråringarna saknar samtliga fyra visdomständer och att 22 % har partiellt erumperade visdomständer i underkäken (34). I en longitudinell studie, där man hos artonåringar kategoriserade visdomständerna i underkäken som retinerade eller ej, visade uppföljningen vid 26 års ålder att 25,6 % av de retinerade molarerna i underkäken hade erumperat (37). Uppfattningen att man profylaktiskt ska avlägsna asymtomatiska retinerade visdomständer för att inte riskera perikoronit, karies eller annan skada på granntänderna eller utveckling av cystor har analyserats i en Cochranegenomgång. Ingen randomiserad studie förelåg som kunde visa att profylaktiskt avlägsnande av retinerade visdomständer är bättre än att låta tanden förbli retinerad (38). År 2000 publicerades i Storbritannien riktlinjer för behandling av tredje molaren. Där slår man fast att avlägsnandet av asymtomatiska visdomständer bör upphöra (39). *American Public Health Association* anslöt sig till beslutet år 2008. Vid en uppföljning av indikationer för avlägsnande av visdomständer noterades stora förändringar. Diagnosen retention av tand har minskat avsevärt som indikation för extraktion, medan diagnoserna karies och parodontal sjukdom har stigit, för karies från några få procent till närmare 30 % (40).

Behandling

Behandling av perikoronit är beroende av dels hur akut tillståndet är, dels av spridningen. Vid akut perikoronit är målet inställt på att bromsa spridningen av infektionen. I avsaknad av allmänsymtom sker infektionsbehandling genom avlägsnande av debris och spolning under operculum och i fickor med fysiologisk koksaltlösning, väteperoxid eller klorhexidin. Dränage skapas, eventuellt behövs incision och en inlagd tamponad. Antagonisten slipas ur ocklusion, eller extraheras (överkåkständer). Smärtlindring kan behövas. Senare, i en lugn fas, avlägsnas tanden.

Om det föreligger påverkat allmäntillstånd med feber, trismus, dysfagi, ökande smärta och svullnad i kinden och bakre delen av munbotten och palpabla lymfkörtlar på halsen bör antibiotikabehandling ges, och då vanligen penicillin.

Referenser

1. Scully C, Flint S, Porter SR. Oral and Maxillofacial Diseases. Informa Healthcare. 2010. ISBN 978-0-4154-1494-4.
2. Koobusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis: etiology, demographics, risk factors and management in 35 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;149–54.

3. Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: Antibiotics and Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2011;127 (Suppl.): 177S.
4. Krakowiak PA. Alveolar Osteitis and Osteomyelitis of the Jaws. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2011;23:401-13.
5. Kaldau NC, Brorson S, Jensen PE, et al. Bilateral polymicrobial osteomyelitis with *Candida tropicalis* and *Candida crusei*: a case report and an updated literature review. *Int J Infect Dis* 2012;16(1):e16-22.
6. Kölsen Petersen J. Akuta smärttillstånd i tandläkarpraxis. *Tandläkartidningen* 2005;97(1):26-31.
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007. 22(10):1479-91.
8. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007. 65(3):369-76.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
10. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(2):95-103.
11. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, et al. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(13):1016-24.
12. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013 apr 20.
13. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(2):90-6.
14. Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35(3):155-60.
15. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3): 232-40.
16. Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 2009;14(11):1154-66.
17. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, et al. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--Part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2010;14(2):81-95.
18. Nabil S, and Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(3):229-43.
19. Nabil S, and Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012.;113(1):54-69.
20. Lambade P.N, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral Maxillofac Surg* 2012 sep 28.
21. Reuther T, Schuster T, Mende U, et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(3):289-95.
22. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41(5):283-8.
23. Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(2):125-6.
24. Al-Nawas B, Duschner H, Grotz KA. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(8):1045.
25. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int* 2013;44(3):267-79.
26. Karbach J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation. *Clin Oral Invest* 2012;16(4):1305-12.
27. Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, et al. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(5):738-46.
28. Store G, Eribe ER, Olsen I. DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(2):193-6.
29. Moghimi M, Salentijn E, Debets-Ossenkop Y, et al. Treatment of Cervicofacial Actinomycosis: A report of 19 cases and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(4):p e627-32.
30. Peleg M, Lopez EA. The treatment of osteoradionecrosis of the mandible: the case for hyperbaric oxygen and bone graft reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(6):956-60.
31. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4893-900.
32. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30(5):313-8.
33. Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):832-9.
34. Hugosson A, Kulgelberg CF. The prevalence of third molars in Swedish population. An epidemiological study. *Community Dent Health* 1988;5(2):121-38.
35. Moloney J, Stassen LF. Pericoronitis: treatment and clinical dilemma. *J Ir Dent Assoc* 2009;55(4):190-192.
36. Mansfield JM, Campbell JH, Bhandari AR, et al. Molecular analysis of 16S rRNA genes identifies potentially periodontal pathogenic bacteria and archaea in the plaque of partially erupted third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1507-14.e1-6. doi: 10.1016/j.joms.2011.09.049. Epub 2012 Feb 9.
37. Kruger E, Thomson WM, Konthasinghe P. Third molar outcomes from age 18 to 26: Findings from a population-based New Zealand longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(2):150-5.
38. Mettes TG, Ghaemina H, Nienhuijs MEL, et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic impacted wisdom teeth. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Technology Appraisal Guidance, TAI. Guidance on the Extraction of Wisdom Teeth. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2000.
40. Renton T, Al-Haboubi M, Pau A, et al. What has been the United Kingdom's experience with retention of third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(9 Suppl 1):S48-57



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Dränage och vikten av god tandhälsa

Bo Sunzel, Ann Hermansson

Sammanfattning

Kirurgisk lokal behandling av infektioner, så kallad source control, är en känd principiell behandling av infektioner som användes långt innan antibiotika togs fram (1). Idag har begreppet source control aktualiserats på nytt i och med den utbredda resistensutvecklingen mot antibiotika. Source control innebär en rad åtgärder som syftar till att eliminera infektionens fokus, ta kontroll över pågående kontamination och kunna återskapa preoperativ anatomi och funktion. Åtgärderna indelas i dränage, debridering, avlägsnande av misstänkt infekterat inopererat material samt rekonstruktion av skadad vävnad för att uppnå normal funktion. Inom odontologin sker rutinmässigt en rad olika typer av behandlingar enligt principerna för source control, till exempel vid endodonti (rensning av kanaler), parodontologi (depuration) och käkkirurgi (extraktion). Dessa ingrepp leder oftast till en utläkning av infektionen. Vissa delar av principerna för source control inom odontologin har tyvärr ersatts av antibiotikabehandling genom att abscesser inte alltid primärt dräneras.

I detta dokument beskrivs mindre allvarliga odontogena infektioner, som vanligtvis kan behandlas enligt principen source control av allmäntandläkare eller i samråd med specialist. Även allvarliga, ibland livshotande komplikationer till odontogena infektioner, som Ludwigs angina, nekrotiserande fasciit och Lemierres syndrom, beskrivs. Vid misstanke om dessa tillstånd ska patienten remitteras akut till sjukhusvård.

Bakgrund

Allmänhälsa och munhålestatus interagerar med varandra (2,3) och är starkt påverkade av socioekonomiska faktorer (4,5). Behandlingspanoramat är förändrat genom att allt färre äldre är tandlösa (6). Därmed uppstår nya riskgrupper för infektioner. Det är därför viktigt att läkare i större utsträckning blir införstådda med munhålets sjukdomar och att tandläkarnas medicinska kunskaper förbättras, för att möta/hantera ett förändrat behandlingspanorama (3).

Vissa riskfaktorer, som till exempel patientens hälsotillstånd (bedömt enligt American Society of Anaesthesiologists [ASA] klassificering [7]), medicinering (immunosuppression), missbruk, munhålestatus (8) och tidigare tandvård (9), kan medverka till en utveckling av allvarlig oral infektion som leder till sjukhusvård (10). Innan antibiotikabehandling fanns tillgänglig hade svåra odontogena infektioner (Ludwigs angina) en mortalitet på 40 % (11). Idag utgör odontogena infektioner en stor del av de mjukdelsinfektioner i huvud-halsområdet som behandlas på sjukhus. Trots att mortaliteten är relativt låg räknas dessa infektioner som livshotande och kräver högspecialiserade vårdresurser inom

till exempel öron-näsa-hals, käkkirurgi, avancerad röntgen-diagnostik och intensivvård. Denna specialistvård är mycket kostsam för samhället (12) i och med att patienten ofta ligger kvar på sjukhuset under ett antal dagar (13). Det är därför viktigt att tandläkaren kan identifiera riskpatienter för att tidigt förebygga och behandla dessa infektioner på ett adekvat sätt (14).

”För riskpatienter är det viktigt att läkaren är väl införstådd med munhålets sjukdomar”

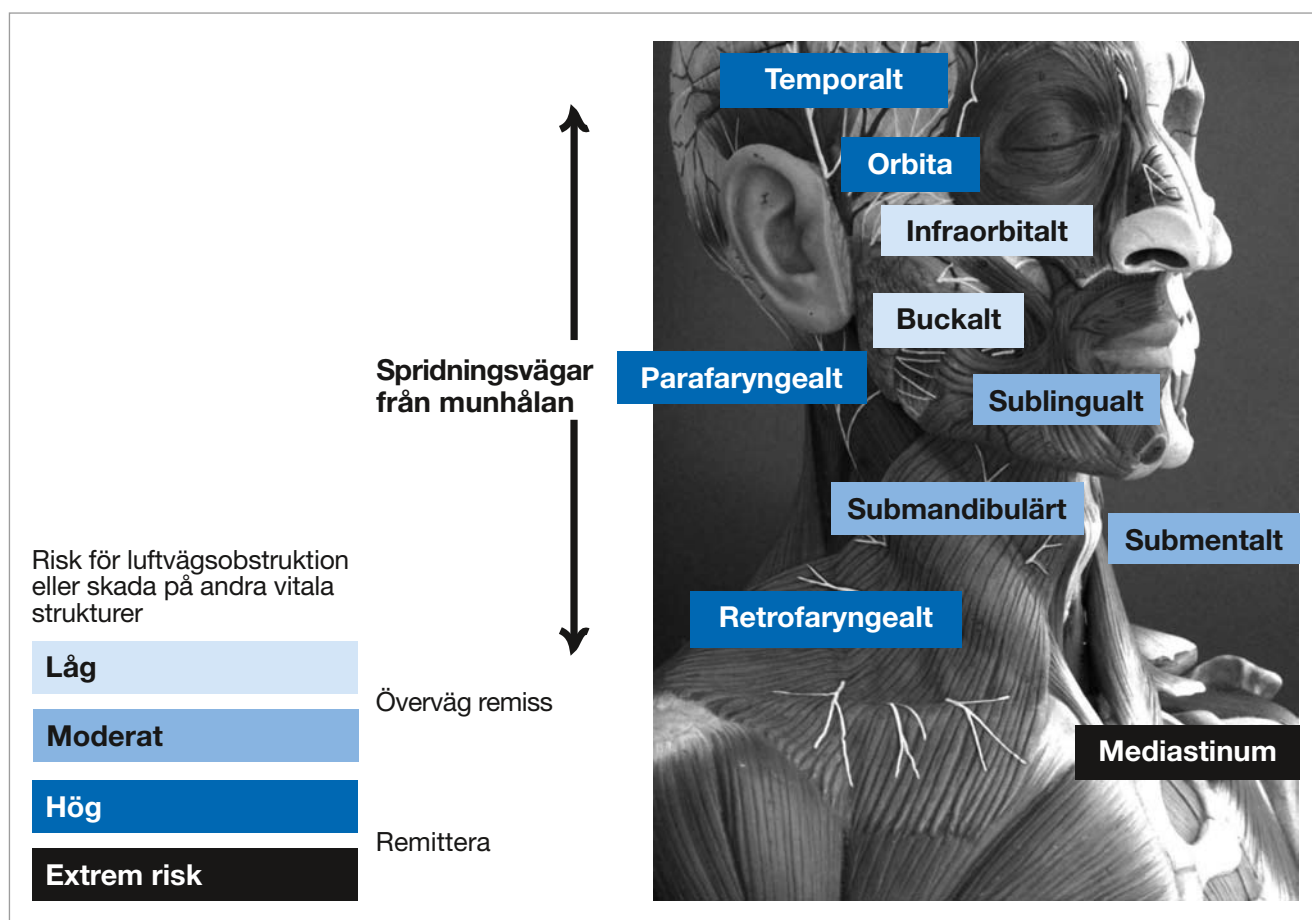
Source control

Kirurgisk lokal behandling av infektioner, så kallad source control (1), är en känd principiell behandling av infektioner som användes långt innan antibiotika togs fram. Source control har fortlöpande tillämpats men har i många fall ersatts av antibiotikabehandling. Alternativt har antibiotikabehandling varit förstahandsvalet. Idag har begreppet source control aktualiserats på nytt i och med den utbredda resistensutvecklingen mot antibiotika. Source control innebär en rad åtgärder som syftar till att eliminera infektionens fokus, ta kontroll över pågående kontamination och kunna återskapa preoperativ anatomi och funktion. Åtgärderna indelas i dränage, debridering, avlägsnande av misstänkt infekterat inopererat material samt rekonstruktion av skadad vävnad för att uppnå normal funktion.

Odontogena infektioner

Mindre allvarliga infektioner begränsas av kroppens vävnadslager och bildar ofta en abscess, ett hålrum som innehåller pus. Trycket i abscessen orsakar en lokal vävnadsnekros och därmed en successiv storleksökning. Inflammationen kan även orsaka en svullnad i mjukvävnaden som saknar lumen, så kallad cellulitis. Enbart antibiotikabehandling av en abscess är inte effektiv på grund av ett förändrat pH och en hyperton miljö i kombination med dålig penetration av antibiotika (15). Förändrat pH och förändrade syreförhållanden leder även till försämrade leukocytfunktion inom abscessmiljön, vilket gynnar infektionen (16). Påverkan på allmäntillståndet av odontogena infektioner kan kvantifieras genom CRP (C-reaktivt protein), ett akutfasprotein som associeras till stegring av en bakteriell infektion. Denna effekt kan även ses vid odontogena abscesser, vilka normalt behandlas polikliniskt (17).

I de allra flesta fall är dränage en lämplig åtgärd som bör övervägas tidigt under en infektionsbehandling. Dränage kan uppnås via en rad olika åtgärder, som rensning av rotkan-

Figur 1. Spridningsvägar för infektioner via spatier i huvud-halsregionen.


al, depuration av tandköttsfickor, tandextraktion och incision av abscesser. Man har visat att dränage av abscesser förkortar behandlingstiden med antibiotika (18). Vid odontologiska infektioner är det därför viktigt att i första hand inleda en behandling enligt source control och när indikationer finns komplettera med antibiotika.

Kliniska tecken

Vid en odontogen infektion reagerar kroppen med de klassiska tecknen rodnad (robur), svullnad (tumor), smärta (dolor), värme (calor) och nedsatt funktion (functio laesa).

Dessa tecken kan i olika grad vara aktuella vid mindre infektioner, men i kombination med olika riskfaktorer bör de behandlas aktivt enligt source control och med antibiotika om allmäntillståndet är påverkat.

Trots att en infektion har spridit sig till ett annat spatium kan vissa infektioner behandlas i primärvården, som exempelvis vid en sinusit (infektion i bihålan). Dentala infektioner som orsakar empyem (varbildning) i sinus maxillaris är ett välkänt och vanligt förekommande problem som oftast kan behandlas polikliniskt med hjälp av source control, det vill säga rotbehandlingar och tandextraktioner.

Allvarliga odontogena infektioner

Tecken på allvarlig odontogen infektion

Patienten ska remitteras till akutsjukvård utan fördröjning vid feber > 38 °C i kombination med något/några av nedanstående tecken:

- Mjukdelssvullnad och/eller rodnad i ansikte
- Igensvullet öga
- Smärta/svärigheter att svälja, vilket kan leda till eventuell uttorkning
- Uttalade gapsvärigheter (trismus)
- Stridor eller hållningsläge med öppen mun, vilket talar för svullnad i andningsvägen
- Svullnad/förhårdnad i munbotten och angulus-region
- Deviation av uvula

Så länge infektionen inte tillåts penetrera munhålan naturliga vävnadslager (spatier) är sjukdomstillståndet reversibelt med rutinmässiga åtgärder (source control).

Spatierna i munhålan avgränsas av ben och muskellager. När infektionen sprider sig utanför alveolarutskottet in i andra spatier påverkas bland annat muskulaturen, som sväl-

ler upp genom inflammation, så kallad trismus, och påverkar normal funktion som exempelvis att gapförmågan begränsas. En spridning till munbotten är särskilt allvarlig i och med att den hotar andningsvägarna genom trismus. Munbotten delas upp i två lager via musculus mylohyoideus, det sublinguala respektive submandibulära spatiet. Det senare kommunicerar med halsens spatier och detta utgör en risk för en djupare spridning av infektionen (se Figur 1). I de flesta fall är underkäkens molarer orsak till infektionen i och med närheten till det submandibulära spatiet. Denna spridning kan ge livshotande komplikationer både lokalt och i form av generell sepsis. Den vanligaste komplikationen som nämns i dessa sammanhang är Ludwigs angina, men även vid nekrotiserande fasciit och Lemierres syndrom anges odontogena infektioner som vanliga orsaker (19–21). Odontogena infektioner kan, förutom att orsaka varbildning i sinus maxillaris, även spridas till andra bihålor och till orbita direkt eller via sinus, vilket kan orsaka allvarliga tillstånd (22) (se Figur 1). I samtliga dessa fall bör patienten remitteras akut till sjukhus.

Ludwigs angina

Ludwigs angina är en bakteriell infektion i munbotten som först beskrevs av den tyske kirurgen Wilhelm Friedrich von Ludwig år 1836 (11). Infektionen orsakas oftast av tandinfektioner eller trauma i området.

Symtomen uppträder snabbt med uttalad svullnad som kan ge livshotande andningssvårigheter. Symtom som bör föra tankarna till Ludwigs angina är:

- Andningssvårigheter
- Feber
- Smärta och svullnad
- Rodnad
- Trötthet
- Sväljningssvårigheter
- Ont i öronen
- Gapsvårigheter
- Grötigt tal

Den kliniska undersökningen bör kompletteras med CT-undersökning. Akut handläggning för att säkra luftvägarna och dränering av infektionen kan krävas, tillsammans med antibiotikaterapi.

Nekrotiserande fasciit

Definieras som en subkutan infektion med nekrotiserande komponent som engagerar subcutis, fascior, eventuellt överliggande hud och underliggande muskelvävnad. Nekrotiserande fasciit är ovanligt förekommande men medför ofta mycket allvarligt sjuka patienter (19). I USA ses 0,04 fall per

1 000 personår, vilket omräknat blir knappt 400 fall per år i Sverige. Mortalitet anges ofta till cirka 35 % (6–76 %) och korrelerar till ålder, komorbiditet och tid till kirurgi. *Cervical necrotizing fasciitis* behandlas ofta som ett specialfall och innefattar allvarliga, snabbt progredierande infektioner längs fascieplan i ansiktet och på halsen. Den initiala spridningen kan snabbt bli större och breda ut sig till andra delar av kroppen. Ofta anges farynx och tänder som utgångspunkt. Akut, aggressiv kirurgisk behandling, alltid kombinerad med intravenös bredspektrumantibiotika och om möjligt även med hyperbar syrgasbehandling, rekommenderas i de flesta studier.

Lemierres syndrom

Lemierres syndrom är ett tillstånd där det föreligger en kombination av trombos i vena jugularis interna, septiska embolier i andra organ (framför allt lungan) och närvaro av anaeroba bakterier, oftast *Fusobacterium necrophorum* (21). Syndromet beskrevs 1936 av André Lemierre, en fransk mikrobiolog. Tillståndet kallas också postangial sepsis eftersom den septiska bilden följer på en episod av infektion i svalget. Tonsillit anges som initial infektion i 80 % av fallen, följt av otiter och tandinfektioner (som troligen står för mindre än 5 %). Före introduktionen av antibiotika var mortaliteten över 90 %. Antibiotikabehandling av de primära infektionerna gjorde att detta postangiala syndrom nästan föll i glömska. Under de senaste 15 åren har dock antalet fall ökat kraftigt och ibland har man kallat syndromet ”*the forgotten disease*” när det nu beskrivs ganska frekvent igen. Orsakerna till återkomsten är inte helt klara men minskad antibiotikaanvändning vid hals- och munhåleinfektioner, ökad bakteriell resistens och försämrat tandstatus har föreslagits. Diagnosen är klinisk men bekräftas oftast med CT/MR, eventuellt ultraljud kombinerat med lungröntgen och odlingar. Behandling rekommenderas med intravenös antibiotika, ofta i kombination med kirurgiskt dränage.

Referenser

1. Marshall JC. Principles of source control in early management of sepsis. *Clin Infect Dis Rep* 2010;12:345–53.
2. Azogui-Levy S and Dray-Spira R. Sociodemographic factors associated with the dental health of persons with diabetes in France. *Spec Care Dentist* 2012;32(4):142–49.
3. Rautemaa R, Lauhio A, Cullinan MP, et al. Oral infections and systemic disease—an emerging problem in medicine. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1041–47.
4. Allukian M. The neglected epidemic and the Surgeon Generals Report: A call to action for better oral health, *Am J Public Health* 2008 Set;98(Suppl 1):S82–S85.
5. Grindefjord M, Sundberg H and Rosen M. Social inequality in oral health and use of dental care in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29:167–74.



6. Muller F, Naharro M, Carlsson GE. What are the prevalence and incidence of tooth loss in the adult and elderly population in Europe? *Clin Oral Impl Res* 2007;18(Suppl 3):2–17.
7. American Society of Anesthesiologist. ASA Physical Status Classification System. <http://asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
8. Antibiotikaprofylax i tandvården - ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2012;23(5):22–35.
9. Boffano P, Rocca F, Pittoni D, et al. Management of 112 hospitalized patients with spreading odontogenic infections: correlation with DMFT and Oral health Impact profile 14 indexes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:207–13.
10. Seppänen L, Lemberg KK, Laubio A, et al. Is dental treatment of infected tooth a risk factor for locally invasive spread of infection. *J Oral and Maxillofac Surg* 2011;69:986–93.
11. Thomas TT. III. Ludwig's angina (part II) An anatomical, clinical and statistical study. *Ann Surg* 1908; March 47(3):335–73.
12. Ahmad N, Abubaker O, Laskin DM et al. The financial burden of hospitalization associated with odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:656–58.
13. Jundt JS and Gutta R. Characteristics and cost impact of severe odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:558–66.
14. Cachovan G, Phark J-H, Schön G, et al. Odontogenic infections: An 8-year epidemiologic analysis in dental emergency outpatient care unit. *Acta Odont Scand* 2013;71:518–24.
15. Marsh P, Martin MV. Ch 3 Acute bacterial infections. In *Oral microbiology*. 4th ed. Edinburgh:Wright, 1999
16. Hays RC, Mandell GL. pO₂, pH and redox potential of experimental abscesses. *Exp Biol Med* 1974; vol 147(1):29–30.
17. Ren Y-F, Malmstrom HS. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:49–55.
18. Ellison SJ. An outcome audit of three day antimicrobial prescribing for the acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 2011;211(12):591–94.
19. Park E, Hirsch EM, Steinberg JP, et al. Ascending necrotizing fasciitis of the face following odontogenic infection. *J Craniofac Surg* 2012;23(3):211–4.
20. Rowe DP, Ollapallil J. Does surgical decompression in Ludwig's angina decrease hospital length of stay? *ANZ J Surg* 2011 Mar;81(3):168–71.
21. Albilal JB, Humber CC, Clokie CML et al. Lemierre Syndrome from an Odontogenic Source: A Review for Dentists. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a 47
22. Legert KG, Zimmerman M, Stierna P. Sinusitis of odontogenic origin: pathophysiological implications of early treatment. *Acta Otolaryngol* 2004;124(6):655–63.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Systemisk antibiotikabehandling

Bodil Lund, Gunilla Skoog, Bengt Götrick, Johan Blomgren, Ulrika Snygg-Martin

Sammanfattning

Inom odontologin är möjligheten att förebygga och behandla infektioner med hjälp av antibiotika nödvändig för ett säkert och effektivt patientomhändertagande. De preparat som förskrivs inom odontologin är framför allt penicillin, metronidazol, klindamycin och amoxicillin. Även om en viss minskning av antibiotikaförskrivningen har noterats inom tandvården på senare år står tandläkarna idag för 7 % av all antibiotikaförskrivning i Sverige. Penicillin utgör merparten av denna förbrukning, men bredspektriga preparat som klindamycin och amoxicillin står tillsammans för cirka 20 % av alla antibiotikarecept i tandvården. En oroande utveckling är att förskrivningen av klindamycin under den senaste tioårsperioden har ökat flerfaldigt. Då den huvudsakliga indikationen för klindamycin är penicillinallergi är denna ökning troligen en glidning i förskrivningsmönstret mot bredare preparat, snarare är en ökning av antalet penicillinallergiker. Även om den beprövade erfarenheten av antibiotika inom odontologin är omfattande så är den vetenskapliga evidensen för optimal dosering och behandlingsduration begränsad. Då sambandet mellan antibiotikaförbrukning och resistensutveckling är oomtvistat så är det rimligt att anta att tandvården bidrar till denna oroande utveckling, varför minimering och optimering av antibiotikaförskrivningen inom tandvården är nödvändig. Resistensläget i Sverige är ur ett internationellt perspektiv alltjämt bra, men rapporter visar en ständigt ökande frekvens av resistenta stammar. Tyvärr finns indikationer på att en relativt stor andel av tandvårdens antibiotikarecept skrivs utan klara indikationer, vilket talar för att kunskapen om antibiotika och dentala infektioner behöver ökas. Sannolikt skulle riktiga rekommendationer för antibiotikabehandling inom tandvården utgöra ett viktigt stöd i tandläkarens kliniska vardag.

Antibiotikapreparat

De idag tillgängliga antimikrobiella medel som används kliniskt inom odontologin kan med avseende på deras verkningsmekanism delas in i fyra huvudgrupper, nämligen hämmare av bakteriecellväggens syntes, blockerare av DNA-syntes, inhibitorer av proteinsyntesen samt antimetaboliter (1–3).

Cellväggshämmare

Inom gruppen av cellväggshämmare återfinns bland annat betalaktamantibiotika, vilka utövar sin effekt på bakterier genom att interagera med olika steg i bakteriens cellväggsyntes. För samtliga betalaktamantibiotika gäller att effekten

är beroende av den tid som läkemedlets koncentration i blodet ligger över den sjukdomsalstrande bakteriens MIC-värde (lägsta inhibitoriska koncentration). Det är alltså fördelaktigare att sprida intaget på flera doser per dygn än att ge få höga doser. Utsöndringen sker i huvudsak via njurarna varför dosen bör minskas till patient med nedsatt njurfunktion.

”Penicilliner har generellt sett låg toxicitet”

Penicilliner

Inom denna grupp återfinns både smalspektriga preparat som penicillin V (Pc V) och penicillin G (Pc G), bredspektriga preparat som ampicillin och amoxicillin samt penicillinastabila medel. Samtliga dessa preparat har effekt mot aeroba och anaeroba bakterier. Penicillin har huvudsakligen effekt mot grampositiva organismer medan ampicillin och amoxicillin täcker in även de gramnegativa bakterierna. Penicilliner har generellt sett låg toxicitet. Allergisk reaktion uppstår hos cirka 1–3 % av patienterna beroende på vilket preparat som används. Då en av de vanligare biverkningarna är ospecifika hudutslag, vilket lätt misstolkas som allergi, anges allergifrekvensen ofta som betydligt högre. En annan relativt vanlig biverkan, framför allt för de mer bredspektriga preparaten, är antibiotikaassocierad diarré. Koncentrationen av fenoximetylpenicillin (Pc V) i saliv förblir låg under behandling varför den normala mikrofloras sammansättning i munhåla och svalg inte påverkas nämnvärt. Ur ett odontologiskt perspektiv har fenoximetylpenicillin lämpligast antimikrobiellt spektrum och ska alltid betraktas som förstahandspreparat vid orala infektioner (Tabell I).

Cefalosporiner

Ingen av de idag tillgängliga cefalosporinerna har bättre effekt mot orala bakterier än Pc V. Biverkningspanoramat påminner om det vid penicilliner men med ökad risk för antibiotikaassocierad diarré på grund av det något bredare antimikrobiella spektrumet hos cefalosporiner (Tabell I).

DNA-interfererande preparat

Till denna grupp hör antibiotika vilka angriper bakteriens genom (DNA), antingen direkt eller indirekt genom att blockera en process i DNA-syntesen.

Nitroimidazoler

Trots att metronidazol är ett strikt anaerobpreparat blir den ekologiska störningen på den normala orofaryngeala mikrofloran liten. Det lämpar sig för behandling av allvarligare

orala infektioner där man misstänker anaeroba mikroorganismer, och ska kombineras med i första hand fenoximetylpencillin för att täcka in även aeroba organismer. Absorptionen efter peroral tillförsel är god. Preparatet elimineras via levern. De vanligast förekommande biverkningarna är metallsmak och illamående. Toxiska symtom vid parallellt intag av nitroimidazoler och alkohol, så kallad antabuseffekt, har också rapporterats. Imidazol interagerar med warfarin och fenobarbital (Tabell I).

Proteinsyntesinhibitorer

Gemensamt för preparaten i denna grupp är att de inhiberar olika steg i bakteriecellens proteinsyntes. Till denna grupp hör bland annat tetracykliner, makrolider och linkosamider. På grund av liknande verkningsmekanism förekommer kors-resistens.

Tetracykliner

Tetracykliner klassas som bakteriostatiska bredspektriga medel med effekt mot både gramnegativa och grampositiva aerober samt anaerober. Farmakokinetiken karaktäriseras av en god vävnadspenetrations, även där vaskulariseringen är nedsatt som vid purulent infektion. Då framför allt äldre tetracykliner inlagras i växande ben och emaljlag ska dessa medel inte ges till barn eller gravida kvinnor. Utsöndring sker via gallan med höga koncentrationer i faeces som följd. En stor nackdel med tetracykliner är den snabba resistensutvecklingen, vilket i kombination med en uttalad överkonsumtion lett till att resistenta stammar förekommer frekvent. Överväxt av motståndskraftiga mikroorganismer i munhåla och tarm är vanligt i samband med behandling. De huvudsakliga biverkningarna är diarréer, illamående och fototoxicitet. Tetracyklin är inte att betrakta som ett lämpligt preparat vid dentala infektioner och bör endast undantagsvis användas inom odontologin.

Tabell I. Sammanfattning av egenskaper hos de fyra antibiotikapreparat som huvudsakligen används inom odontologin; penicillin V, amoxicillin*, metronidazol och klindamycin. (*Amoxicillin rekommenderas endast som profylax).

	PenicillinV	Amoxicillin	Metronidazol	Klindamycin
Preparatnamn (®)	Avopenin Fenoximetylpencillin Kåvepenin Tikacillin	Amimox Amoxicillin Imacillin	Flagyl Metronidazol Metronidazole	Klindamycin Dalacin
Spektrum	<i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> Anaeroba kocker
Effekt	Tidsberoende	Tidsberoende	Koncentrationsberoende	Koncentrationsberoende
Absorption (p.o.)	50 %	90 %	> 95 %	90 %
T1/2	Cirka 0,5 timme	Cirka 1 timme	Cirka 8 timmar	Cirka 2,5 timme
Löslighet	Vatten	Vatten	Fett	Fett
Utsöndring	Urin	Urin	Urin, viss del via gallan	Främst via galla och faeces, viss del via urin
Vanliga biv (frekvens)	Lös avföring, illamående, exantem (5 %)	Kräkning, lös avföring, illamående, exantem (5 %)	Diffusa intestinala intoleranssymtom, metallisk smak (5–10 %)	Diarré, illamående, kräkningar (8 %)
Ekologisk påverkan* oralt	++	++	++	+++
Ekologisk påverkan* gastrointestinalt	+	++	+	+++

p.o.: peroralt intag; T1/2: halveringstid; biv: biverkningar; +: mild eller ingen påvisbar påverkan; ++: moderat påverkan; +++: uttalad påverkan
*Baserat på odlingsstudier (4,5)

Makrolider

Trots att effekten av makrolider mot anaerobier är låg ger dessa uttalade ekologiska störningar i både munhåla och tarm, under och efter behandling, samtidigt som snabb resistensutveckling sker. Absorptionen är låg liksom penetrationen in i käkbenet. Preparaten har en tidsberoende avdöning. De vanligaste biverkningarna är av gastrointestinal natur, till exempel illamående, kräkningar och buksmärtor. Interaktioner med ett flertal läkemedel förekommer. Användningsområdet är framför allt som möjligt alternativ vid allergi mot penicillin.

Linkosamider

Dessa bredspektriga preparat har god aktivitet mot anaerobier samt grampositiva aerobier. Effekten är framför allt bakteriostatisk. Den goda absorptionen från mag-tarmkanalen och preparatets goda penetrationsförmåga ger höga vävnadskoncentrationer. Utsöndringen sker huvudsakligen via gallan. De höga koncentrationerna av linkosamider som uppnås i faeces ger kraftiga ekologiska störningar i tarmfloran med mag-tarmsbesvär och diarré som följd. Risken för *Clostridium difficile*-diarré är relativt sett hög. Användningen inom odontologin är begränsad men kan vara ett alternativ vid penicillinallergi.

Antibiotikaval vid odontogena infektioner

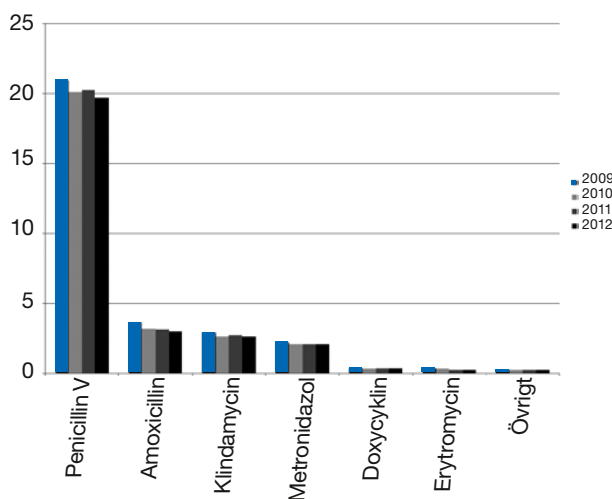
De flesta odontogena infektioner orsakas av bakterier från den normala orala mikrofloran. Pc V har god effekt mot munhålets normala aeroba bakterieflora och mot cirka 90 % av anaeroberna. Vid antibiotikabehandling med Pc V av odontogena infektioner hos friska individer räknar man med att immunförsvaret tar hand om de resterande anaeroberna. Således rekommenderas Pc V som förstahandsalternativ vid odontogena infektioner då substansen uppvisar god effekt mot de mikroorganismer som vanligen orsakar dessa infektioner, i kombination med låg toxicitet och relativt sett liten risk för ekologiska störningar i den normala mikrofloran. Det vetenskapliga underlaget för denna rekommendation är begränsat. I fyra randomiserade prospektiva kliniska studier där man studerat effekten på odontogena infektioner vid behandling med Pc V i jämförelse med metronidazol, klindamycin eller co-amoxicillinklavulansyra har dock ingen statistisk signifikant skillnad i behandlingsresultat kunnat påvisas (6–9). Det finns därför inget stöd för att förskriva dessa preparat med bredare spektrum istället för Pc V, då de får anses vara mer resistensdrivande, orsakar större rubbningar av den normala mikrofloran och medför en större risk för biverkningar och läkemedelsinteraktioner. Orsaken till den begränsade evidensen är att många av de studier som finns publicerade är utförda med amoxicillin eftersom Pc V i många andra länder inte finns tillgängligt på marknaden. Användningen av Pc V utanför Norden är generellt sett mycket låg. Två studier där man jämför effekten av amoxicillin med Pc V vid behandling av odontogena infektioner visar ingen skillnad i lyckande mellan dessa preparat (10,11).

Aktuell förskrivning

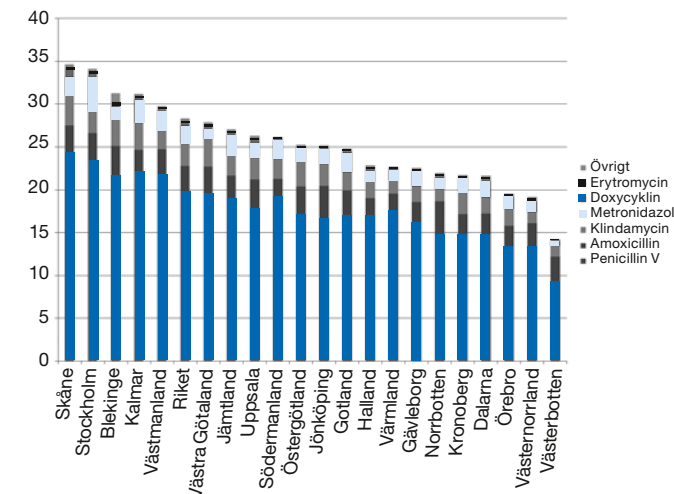
Tandläkares förskrivning av antibiotika för systemiskt bruk står för drygt 7 % av all antibiotikaförsäljning på recept, och denna andel har varit stabil de senaste åren. År 2012 såldes i Sverige 28 recept/1 000 invånare/år med antibiotika för systemiskt bruk förskrivet av tandläkare. Penicillin V är det vanligaste antibiotikum som förskrivs av tandläkare, följt av amoxicillin, klindamycin och metronidazol. Från 2009 till 2012 minskade försäljningen i landet med 2,3 recept/1 000 invånare. Minskningen sågs bland alla antibiotikagrupper (Figur 1).

Variationen mellan länen är stor och kan sannolikt bara till viss del förklaras av åldersstruktur, skillnader i socioekonomi och geografisk tillgänglighet till tandläkare. Under 2012 hämtades det i Västerbotten ut 14 recept/1 000 invånare förskrivna av tandläkare, jämfört med 35 recept/1 000 invånare i Skåne (Figur 2).

Figur 1. Öppenvårdsförsäljning av antibiotika för systemiskt bruk, förskrivarkategori tandläkare. Källa: Apotekens Service AB, Concise. Bearbetat av Smittskyddsinstitutet. (Sedan årskiftet 2013/2014 Folkhälsomyndigheten.)



Figur 2. Tandläkares öppenvårdsförskrivning av antibiotika för systemiskt bruk år 2012. Källa: Apotekens Service AB, Concise. Bearbetat av Smittskyddsinstitutet. (Sedan årskiftet 2013/2014 Folkhälsomyndigheten.)



Behandlingsduration och dosering

Behandlingsduration

I Sverige har penicillin V länge varit förstahandsmedel vid behandling av dentoalveolär infektion. För närvarande rekommenderas 1,6 g × 3 i 7 dagar. Det finns dock studier som stöder uppfattningen att en kortare behandlingstid kan vara tillräcklig (12–16).

Det kan konstateras att det vetenskapliga underlaget för att bedöma huruvida den rekommenderade behandlingstiden med antibiotika vid dentoalveolär infektion och påverkat allmäntillstånd kan sänkas är bristfälligt. Man bör också hålla i minnet att antibiotikabehandling inom tandvården inte enbart sker enligt de nationella riktlinjerna (17). Inte sällan ordineras antibiotika som enda behandling på grund av svårighet att ställa diagnos, otillräckligt med tid att utföra kirurgisk behandling, svårighet att uppnå tillräcklig anestesi eller på grund av att patientens tillstånd (trismus, omfattande svullnad) inte möjliggör kirurgisk intervention vid undersökningstillfället. I en studie som undersökte tandläkarnas förskrivning av antibiotika, och som omfattade 268 tandläkare och 24 421 patientjournaler, visade det sig att av de 1 033 patienterna som under en tvåveckorsperiod ordinerades antibiotika fick 54,2 % detta som enda behandling (18).

”Ett problem inom tandvården i Sverige tycks vara att antibiotika ofta sätts in utan klara indikationer”

Dosering

En sökning i PubMed utförd i juni 2013 har inte kunnat identifiera några jämförande studier avseende dosering av antibiotika vid behandling av dentoalveolär infektion. Det saknas vetenskapligt underlag för att ändra nuvarande rekommendationer avseende dosering men penicilliner bör, med nuvarande kunskapsläge, i huvudsak doseras tre gånger per dygn.

Resistensutveckling

Epidemiologi

Ur ett internationellt perspektiv ser antibiotikaresistensläget mycket bra ut i Sverige jämfört med övriga delar av världen. Detta har troligtvis sin förklaring i den restriktiva antibiotikapolitik som bedrivs i landet. Trots detta ses en ökning av antalet resistenta stammar, som MRSA och ESBL. ESBL-stammar som även producerar karbapenemaser (ESBL_{CARBA}) har de senaste åren sporadiskt isolerats från patienter i Sverige (26 fall år 2012). Detta är en mycket låg prevalens jämfört med till exempel södra Europa (Italien, Grekland och Balkan) där ESBL_{CARBA} idag förekommer endemiskt. För närvarande finns mycket få eller inga behandlingsalternativ kvar för ESBL_{CARBA} (Källa www.folkhalsomydigheten.se och SWEDRES/SVARM 2012).

Tandvårdens roll i utvecklingen och spridningen av antibiotikaresistens

Det finns ett klart samband mellan mängden förbrukad antibiotika och utveckling av resistens i befolkningen (19). Vid antibiotikabehandling sker en selektion av redan resistenta mikroorganismer i normalfloran (20–29). Peroral behandling med antibiotika leder till ekologiska störningar både i oral flora och i tarmflora, med en övertaxt av potentiellt patogena mikroorganismer vilka kan spridas inom eller mellan patienter och då ge upphov till infektion (30). Enligt studier kan störningen i normalfloran efter systemisk antibiotikabehandling kvarstå under flera år (28). Resistensutveckling drivs också genom spridning av resistenta bakteriestammar mellan olika individer samt genom förvärvande av nya resistensegenskaper hos bakterierna via mutationer eller överföring av genetiskt material mellan bakterier. Risken att ta upp resistenta bakterier ökar markant efter intag av antibiotika då den normala mikrofloras skyddande effekt är reducerad. I dessa fall är det således kombinationen av antibiotikabehandling och vårdhygienisk standard som påverkar resistensspridningen. Kunskapen om hur hygienrekommendationer följs i tandvården är mycket begränsade liksom tandvårdens exakta roll i problemet med antibiotikaresistens. Tandvårdsrelaterade studier handlar oftast om resistensläge hos de oralt behandlade mikroorganismerna före och efter antibiotikabehandling och kan sammanfattas med att behandlingen gett en selektion av resistenta bakterier (31–34).

Ett problem inom tandvården i Sverige tycks vara att antibiotika ofta sätts in utan klara indikationer (35). Sådan felaktig och onödig behandling med antibiotika ökar således risken för att patienten får övertaxt av mer motståndskraftiga bakterier som i ett senare skede kan försvåra en infektionsbehandling.

Referenser

1. LeBlanc DJ, Flynn TR, Simos C, et al. Antibiotics and treatment of infectious diseases. In: Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, et al, editors. *Oral microbiology and immunology*. Washington, D.C.: ASM Press, 2006; Section 3:379–420.
2. Sullivan Å, Nord CE. Antibiotika – preparat och verkningsmekanismer. *Tandläkartidningen* 2002;1:24–9.
3. Norrby R, Cars O. Antibiotika - och kemoterapi: Behandling av infektioner i öppen vård. Liber AB; 2003.
4. Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986;49:64–72.
5. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):101–14.
6. Lewis MAO, Carmichael F, MacFarlane TW, et al. A randomised trial of co-amoxiclav (Augmentin®) versus penicillin V in the treatment of acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 1993;175:169–74.
7. Mangundjaja S, Hardjawanata K. Clindamycin versus ampicillin in the treatment of odontogenic infections. *Clin Therapeut* 1990;12(3):242–9.
8. Ingham HR, Path MRC, Hood FJC, et al. Metronidazole compared with penicillin in the treatment of acute dental infections. *Br J Oral Surg* 1977;14:264–9.
9. Von Konow L, Köndell PA, Nord CE, et al. Clindamycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute orofacial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(2):1129–35.
10. Paterson SA, Curzon ME. The effect of amoxicillin versus penicillin V in the treatment of acutely abscessed primary teeth. *Br Dent J* 1993;174(12):443–9.
11. Fazakerley MW, McGowan P, Hardy P, et al. A comparative study of cephadrine, amoxicillin and phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute dentoalveolar infection. *Br Dent J* 1993;174(10):359–63.

12. Ellison SJ. An outcome audit of three day antimicrobial prescribing for the acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 2011;211(12):591–4.
13. Martin MV, Longman LP, Hill JB, et al. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997 183(4):135–7.
14. Flynn TR. What are the antibiotics of choice for odontogenic infections, and how long should the treatment course last? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011 Nov;23(4):519–36.
15. Lewis MA, McGowan DA, MacFarlane TW. Short-course high-dosage amoxicillin in the treatment of acute dento-alveolar abscess. *Br Dent J* 1986 Oct 25;161(8):299–302.
16. Chardin H, Yasukawa K, Nouacer N, et al. Reduced susceptibility to amoxicillin of oral streptococci following amoxicillin exposure. *J Med Microbiol* 2009 Aug;58(Pt 8):1092–7.
17. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2011 – stöd för styrning och ledning. www.socialstyrelsen.se.
18. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, et al. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J* 2009;42(12):1112–7.
19. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579–87.
20. Brismar B, Edlund C, Nord CE. Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1991;23:635–42.
21. Brismar B, Edlund C, Nord CE. Impact of cefpodoxime proxetil and amoxicillin on the normal oral and intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:714–9.
22. Adamsson I, Edlund C, Sjöstedt S, et al. Comparative effects of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Infection* 1997;25:154–8.
23. Al-Nassir, Sethi AK, Pultz MJ, et al. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2403–6.
24. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216–23.
25. Mamun-Ur R, Weintraub A, Nord CE. Effect of new antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Anaerobe* 2012;18:249–53.
26. Engelbrektson AL, Korzenik JR, Sanders ME, et al. Analysis of treatment effects on the microbial ecology of the human intestine. *FEMS Microbiol Ecol* 2006;57:239–50.
27. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE* 2010 5, e9836.
28. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56–66.
29. Nyberg SD, Osterblad M, Hakanen AJ, et al. Long-term antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from human intestinal microbiota after administration of clindamycin. *Scand J Infect Dis* 2007;39:514–20.
30. Edlund C, Hedberg M, Nord CE. Antimicrobial treatment of periodontal diseases disturbs the human ecology: A review. *J Chemotherapy* 1996;8(5):331–41.
31. Feres M, Haffajee AD, Allard K, et al. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29(8):724–35.
32. Fiehn NE, Westergaard J. Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy in healthy individuals. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5(4):219–22.
33. Larsen T, Fiehn NE. Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J Clin Periodontol* 1997;24(4):254–9.
34. Rodrigues RM, Goncalves C, Souto R, et al. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol* 2004;31(6):420–7.
35. Medicinsk grupp tandvård. Landstinget Kronoberg. Kartläggning av antibiotikaförskrivningen i Folkhälsö Landstinget Kronoberg. En uppföljning av kartläggningen 2011. 2012-09-19.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Lokal antibiotikabehandling

Kerstin Knutsson, Mikael Zimmerman, Gunnar Dahlén, Ylva-Britt Wahlin

Sammanfattning

Hypotesen är att lokal applikation av antibiotika har effekt, eftersom lokal antibiotikabehandling har fördelen att ge hög koncentration i det område där man applicerar, samtidigt som man undviker systemisk påverkan.

Fyra områden studerades:

- Förbättras effekten av mekanisk infektionskontroll i tandköttsfickan tillsammans med lokal applicering av antibiotika?
- Har lokal antibiotikabehandling effekt på infektioner i munslemhinnan?
- Hur effektiv är lokal antibiotika applicerad i rotkanalen för att
 - eliminera kvarvarande mikroorganismer och sekundärt ge högre lyckandefrekvens vid endodontisk behandling?
 - få en revaskularisering av nekrotisk pulpavävnad vid traumaskadade tänder med icke slutet rotapex?
- Har lokal applicering av antibiotika någon effekt vid behandling av *alveolit* (”tom” alveol som ger upphov till värk efter extraktion)?

För att besvara hypotesen/frågeställningarna genomfördes en sökstrategi i databasen PubMed från 1966 till juli 2013 samt en genomgång i Cochrane Database of Systematic Reviews 2012. Endast studier där kliniska, och i relevanta fall röntgenologiska, effektmått var av intresse att redovisa, inkluderades.

Få studier var relevanta för att besvara frågeställningarna. Studierna uppvisade brister i framför allt design. Sådana brister var för korta uppföljningstider, för små material/populationer eller att kontrollgrupp saknades. Dessutom fanns studier där man, samtidigt med antibiotikaapplicering, använde medikament med annan antimikrobiell effekt. En annan påtaglig felkälla var att antibiotikabehandlingen inte riktades mot den flora som kan förväntas.

Befintliga studier uppvisade alltså inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att rekommendera lokal behandling med antibiotika och således finns inget stöd för att bekräfta hypotesen ovan.

Parodontal sjukdom

Introduktion

Parodontit manifesteras oftast som en lokal sjukdom. Biofilmen, det vill säga bakteriernas utveckling på en tandyta om de får sitta kvar, kan tillfälligt avlägsnas vid enbart mekanisk infektionskontroll (rengöring), eller med hjälp av kemiska preparat, till exempel antibiotika. Dessa kan antingen administreras systemiskt eller appliceras lokalt i tandköttsfickan. Lokal antibiotikabehandling har fördelen att ge hög koncentration i

den angripna tandköttsfickan samt att undvika systemisk påverkan. Lokal antibiotikabehandling används oftast som tillägg till mekanisk infektionskontroll.

Frågeställning

Förbättras effekten av mekanisk infektionskontroll om det kombineras med lokal applicering av antibiotika?

Metod

Sökning i databasen PubMed från 1966 till juli 2013 genomfördes. Sökningen gjordes med MeSH-termerna ”Periodontal Disease/drug therapy” AND ”Periodontal Pocket/drug therapy” and ”Humans”. Filter: engelska.

”Vetenskapligt stöd för lokal antibiotikabehandling inom tandvården saknas”

Inklusionskriterier

- Behandlingen ska avse parodontitskadade tandtytor (definierat som bennedbrytning, kan vara fickor vars djup > 4 mm eller fästeförlust diagnostiserat på röntgenbilden eller attachmentförlust, samt blödning vid sondering).
- Lokalbehandling med antibiotika som tilläggsbehandling (solitärt förekommer inte).
- Undersökningen ska vara utförd på människa.
- Originalstudier; kontrollgrupp – till exempel ”split-mouth” på samma individ – ska finnas som enbart får mekanisk infektionskontroll eller placebo.
- Uppföljningstiden ska vara minst 1 år.
- Effektmåtten ska vara någon eller några av variablerna: fickdjup, fästnivå, bennivå (röntgen).

Exklusionskriterier

- Patienter som har generaliserad sjukdom, till exempel diabetes, eller sjukdomar som är positionerade i munhålan, till exempel pemfigus, lichenoida förändringar i anslutning till tänderna.
- Patienter som behandlats på grund av trauma.
- Patienter som får rekonstruktiv behandling vid parodontit.
- Periimplantitbehandling (för periimplantitbehandling, var god se bakgrundsdocument ”Odontogena infektioner där antibiotika kan övervägas (I)”).
- Studier där kontrollgrupp saknas, fallstudier, systematiska översikter, metaanalyser och guidelines.
- Pseudomått som ej är kliniska eller röntgenologiska.

Resultat

Sökningen renderade 386 artiklar. Nio artiklar (1–9) ansågs relevanta för att besvara frågeställningen. I åtta av dessa visar lokal tilläggsbehandling ingen skillnad i kliniskt utfall i form av minskat fickdjup eller förbättrad sonderbar fäste-nivå jämfört med enbart mekanisk infektionskontroll. En studie (6) visar signifikant skillnad mellan experiment- och kontrollgrupp. Fästevinst och fickdjupsreduktion är dock ej kliniskt relevanta: 0,5–1,5 mm. Resultatet är här, enligt vår uppfattning, svårtolkat eftersom så små skillnader kan ligga i bristerna hos metodernas tillförlitlighet. Dessutom är resultaten inte kliniskt relevanta. Samtliga studier som analyserades presenteras av få individer.

Orala slemhinneförändringar

Introduktion

Infektioner i den orala slemhinnan beror oftast på att mikroorganismer som normalt inte hör hemma i munhålan får möjlighet att kolonisera vävnad, tillväxa och slutligen existera i sådana mängder att symtom uppstår. Grundorsaken till infektionen är oftast förändringar i den lokala mikromiljön orsakad av läkemedelsanvändning, medicinska behandlingar och/eller allmänsjukdomar. De vanligaste mikroorganismerna är svamp, följt av bakterier från hud och tarm (10). Den största andelen av vetenskapliga artiklar som analyserat effekten av behandling av infektioner i slemhinnan utgörs av systemisk antibiotikabehandling. Lokal antibiotikabehandling utgör en minoritet av de studier som beskriver behandlingseffekter.

Frågeställning

Har lokal antibiotikabehandling effekt på infektioner i munslemhinnan?

Metod

Sökning i databasen PubMed från 1966 till juli 2013 genomfördes.

Söktermer:

Oral mucosal lesion AND antibiotic	128 abstracts
Oral mucosal lesion AND antibiotic + Review	25 abstracts
Local antibiotic prophylaxis OR Local antibiotic therapy OR Local antibiotic AND Oral mucosal lesion	9 abstracts

Resultat

Vid en omfattande sökning i PubMed återfinns bara en artikel som beskriver ett större patienturval, 297 patienter där 110 hade ett känt allmänmedicinsk tillstånd där *Candida* spp. var den vanligast förekommande orsaken i 69 %. Bakteriella opportunister förekom i 40 % av fallen och samtliga av de testade bakteriella opportunisterna uppvisade multiresistens mot antibiotika (11).

I *in vitro*-försök med modell av subgingivalt plack har det visats att det krävs upp till 250 gånger högre koncentrationer för att uppnå bakteriestas för orala mikroorganismer i biofilmer jämfört med bakterier i fri form (planktonfas) (12).

Det är möjligt att så pass höga koncentrationer skulle kunna åstadkommas med lokalt applicerad antibiotika i munhålan, men det finns inga studier som visar detta. Således saknas evidens som stöder att oral slemhinnekolonisation av exo-gena bakterier ska behandlas med lokal antibiotika.

”Grundorsaken till infektionen är oftast förändringar i den lokala mikromiljön”

Rotkanalen

Introduktion

Den endodontiska infektionsbehandlingen har som optimalt slutmål att eliminera alla levande mikroorganismer från rotkanalsystemet. Det görs som regel med en kombinerad kemisk och mekanisk utrensning. Lokala antibiotika, som är mindre toxiska, har studerats med avseende på förmåga att eliminera kvarvarande mikroorganismer. Den antimikrobiella effekten är dock begränsad hos enskilda preparat varför kombinationer ofta har testats.

Frågeställning

Hur effektiv är lokal antibiotika applicerad i rotkanalen för att

- eliminera kvarvarande mikroorganismer och sekundärt ge högre lyckandefrekvens vid endodontisk behandling?
- få en revaskularisering av nekrotisk pulpvävnad vid traumaskadade tänder med icke slutet apex?

Metod

En litteratursökning genomfördes i databasen PubMed mellan 1966 och juli 2013. Sökningar med användning av ett stort antal sökord gav mycket magert resultat. Studier som förväntades bli listade kom inte med. Författaren utgick därför från en relativt nyligen publicerad och omfattande review över området (13). Från denna review valdes 36 artiklar, varav tio av de mest relevanta finns med i referenslistan (14–23), som sedan granskats med fokus på frågeställningen i sökningen.

Resultat

Det finns inte tillräckliga vetenskapliga bevis för att rekommendera lokal applikation av antibiotika i rotkanalen för att få högre lyckandefrekvens av den endodontiska behandlingen eller för att få en revaskulering. Studierna uppvisar åtskilliga brister vilket gör det svårt att dra några slutsatser. Materialen är ofta för små, kontrollgrupp saknas, man använder samtidigt medikament med annan antimikrobiell effekt, det är för korta uppföljningstider eller så är inte antibiotikabehandlingen riktad mot den flora som kan förväntas i rotkanalen.

Alveolit

Introduktion

Alveolit är en komplikation som uppträder 1–3 dagar efter extraktion av permanenta tänder med en incidens av 3–4 % hos patienter som avlägsnat tänder i rutintandvård. Efter extraktion av tredje molaren i underkäken kan förekomsten av *dry socket* stiga till 45 % (24). *Dry socket* medför postoperativ smärta i och runt området för extraktionen, alveolen saknar koagel och ofta förekommer halitosis. Det finns många förklaringar till *dry socket* och etiologin anses vara multifaktoriell. Den mest accepterade hypotesen är fibrinolys av blodkoaglet i alveolen, som sedan infekteras (25). Riskfaktorer anses vara energiskt *curetage* och urspolning av alveolen efter extraktionen, andra manipulationer som stör koaglet, kvarvarande fragment från ben eller tand, användning av lokalbedövning som medför vasokonstriktion, och rökning (24). Patienter med dålig munhygien, perikoronit och parodontal sjukdom har ökad risk att få alveolit, vilket tyder på att bakterier kan spela en roll för utvecklingen (26).

Frågeställning

Har lokal applicering av antibiotika någon effekt vid behandling av alveolit?

”Patienter med dålig munhygien, perikoronit och parodontal sjukdom har ökad risk att få alveolit”

Metod

En genomgång av Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 av relevanta publikationer.

Resultat

En studie besvarade frågeställningen (27). I studien jämfördes metronidazolgel med placebo, och effekten mättes som duration av värk med hjälp av VAS-metoden (*Visual Analogue Scale*). Inga andra effektmått utvärderades vid behandlingen. Bevisen som redovisades för att visa effekt av lokal antibiotikabehandling var otillräckliga.

Konklusion

Sammanfattningsvis finns inget vetenskapligt stöd för att använda lokal antibiotikabehandling inom tandvården. Få studier var relevanta för att besvara frågeställningen. Studierna uppvisade brister i design; för korta uppföljningstider, för små populationer, kontrollgrupp saknades eller effektmått som angavs var inte relaterade till minskning/avlägsnande av förmodad infektion *per se*, utan mätte enbart graden av smärtlindring. Dessutom fanns studier där man, samtidigt med antibiotikaapplicering, använde medikament med annan antimikrobiell effekt. En annan påtaglig felkälla var att antibiotikabehandlingen inte riktades mot den flora som kan förväntas.

Referenser

1. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 1995;66:692–9.
2. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. *J Clin Periodontol* 1997;24:914–9.
3. Wilson TG Jr, McGuire MK, Greenstein G, et al. Tetracycline fibers plus scaling and root planing versus scaling and root planing alone: similar results after 5 years. *J Periodontol* 1997;68:1029–32.
4. Needleman IG, Collins AM, Moles DR. Periodontal flap surgery with 25% metronidazole gel. (I). Clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2000;27:187–92.
5. Buduneli E, Turer A, Evrenosoglu E, Bilgic A. comparative clinical and microbiological effects of subgingival metronidazole application in adult periodontitis; 12-months results. *J Int Acad Periodontol* 2001;3:81–6.
6. Almetti M, Romano F, Torta I, et al. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol* 2004;31:166–72.
7. McColl E, Patel K, Dahlen G, et al. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J Clin Periodontol* 2006;33:141–50.
8. Cortelli JR, Querido SM, Aquino DR, et al. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:161–6.
9. Zee KY, Lee DH, Corbet EF. Repeated oral hygiene instructions alone, or in combination with metronidazole dental gel with or without subgingival scaling in adult periodontitis patients: a one-year clinical study. *J Int Acad Periodontol* 2006;8:125–35.
10. Dahlén G. Bacterial infections of the oral mucosa. Review. *Periodontology* 2000. 2009;49:13–38.
11. Dahlén G, Blomquist S, Carlén A. A retrospective study on the microbiology in patients with oral complaints and oral mucosal lesions. *Oral Dis.* 2009;15:265–72.
12. Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22:333–9.
13. Mohammadi Z, Abbott PV. On the local application of antibiotics and antibiotic-based agents in endodontics and dental traumatology. *Int Endodont J* 2009;42:555–67.
14. Hoshino E, Ando-Kurihara N, Sato et al. In vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endodont J* 1996;29:125–30.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

15. Gilad JZ, Teles R, Goodson M et al. Development of a clindamycin-impregnated fibre as an intracanal medication in endodontic therapy. *J Endodont* 1999;25:722–7.
16. Bryson E, Levin L, Banchs F et al. Effect of immediate intracanal placement of Ledermix paste on healing of replanted dog teeth after extended dry times. *Dent Traumatol* 2002;18:316–21.
17. Lin S, Levin L, Peled M et al. Reduction of viable bacteria in dentinal tubules treated with clindamycin or tetracycline. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 2003;96:751–6.
18. Windeley W, Teixeira F, Levin L et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endodont* 2005;31:439–43.
19. Rafter M. Apexification: A review. *Dent Traumatol* 2005;21:1–8.
20. Krithikadetta J, Indira R, Dorothykalyani AL. Disinfection of dentinal tubules with 2% chlorhexidine, 2% metronidazole, bioactive glass when compared with calcium hydroxide as intracanal medicaments. *J Endodont* 2007; 33:1473–6.
21. Krause TA, Liewehr FR, Hahn CL. The antimicrobial effect of MTAD, sodium hypochlorite, doxycycline, and citric acid on *Enterococcus faecalis*. *J Endodont* 2007;33:28–30.
22. Athanassiades B, Abbott PV, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian Dent J* 2007;52:S64–82.
23. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and a review of the literature. *Pediatric Dent* 2007;29:47–50.
24. Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int.J.Oral Maxillofac. Surg* 2002;31:309–317.25.
25. Cardoso CL, Rodrigues MTV, Ferreira Jr O et al. Clinical Concepts of dry socket. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1922–32.
26. Penarrocha M, Sanchis JM, Sáez U et al. *Oral Surg Oral Med Oral Path Endod* 2001;92:260–4.
27. Mitchell L. Topical metronidazole in the treatment of 'dry socket'. *Br Dent J* 1984;156:132–4.

