

Microbiologie bij de behandeling van ernstige parodontitis

Samenvatting

Er blijken belangrijke verschillen te bestaan in de samenstelling van de subgingivale microflora. Deze verschillende microflora's kunnen worden gekarakteriseerd door zogenaamde indicator-bacteriën. Deze micro-organismen zijn sterk geassocieerd met actieve parodontale afbraak. Als illustratie voor het gebruik van microbiologie bij de diagnostiek en behandelingsplanning wordt een viertal patiënten besproken.

GOENÉ RJ, VAN WINKELHOFF AJ, DE GRAAFF J. Microbiologie bij de behandeling van ernstige parodontitis. Ned Tijdschr Tandheelkd 1990; 97: 163-6.

R.J. Goené, tandarts*)
A.J. van Winkelhoff, microbioloog**)
J. de Graaff, microbioloog**)

Uit de *)Kliniek voor Parodontologie te Amsterdam en de **)afdeling Orale Microbiologie, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Parodontologie – Microbiologie – Antibiotica

Datum van acceptatie: 28 december 1989.

Adres: R. J. Goené, De Boelelaan 589, 1082 RM Amsterdam.

1 INLEIDING

Parodontitis heeft meestal een chronisch verloop en wordt gekenmerkt door perioden van actieve afbraak en perioden waarin deze afbraak lijkt stil te staan. Dit fenomeen maakt het onderzoek naar de etiologie van parodontale infecties niet eenvoudig.

Kenmerkend voor subgingivale plaque in parodontitis is het grote aantal soorten bacteriën. Dit aantal is inmiddels de 300 gepasseerd. Het is echter niet zo dat elke parodontale pocket ook al deze 300 soorten bevat. De individuele pocket bevat in de regel aanzienlijk minder soorten. Een belangrijk deel van de subgingivale bacteriën is strikt anaëroob en Gram-negatief. Morfologisch bestaat deze groep vrijwel geheel uit staven en spirocheten.

Het is uit recente onderzoeken duidelijk geworden dat er grote verschillen bestaan in de samenstelling van de subgingivale microflora tussen verschillende personen en zelfs tussen pockets binnen één persoon. Tevens is vastgesteld dat er grote overeenkomst bestaat in de subgingivale microflora binnen bepaalde klinische vormen van parodontitis. In dit verband is de microbiologie in gelokaliseerde juveniele parodontitis (LJP) het meest eenduidig. Deze infectie wordt aangetroffen bij jeugdige patiënten en kenmerkt zich door een lokale parodontale afbraak bij de eerste molaren en incisieven. Een aantal studies heeft aangetoond dat de subgingivale microflora van deze aandoening zeer kan verschillen van die van adulte parodontitis. Het belangrijkste kenmerk is de sterke associatie van LJP met de bacterie *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Dit micro-organisme wordt door de meeste onderzoekers thans als zeer belangrijk beschouwd in de etiologie van LJP.

A. actinomycetemcomitans is een facultatief

anaëroob, Gram-negatief staafje. Het is een bacterie die bekend is als pathogeen bij o.a. endocarditis, ontstekingen rond hartkustkleppen en actinomycosen. Belangrijke virulentiefactoren in relatie tot parodontitis zijn waarschijnlijk de productie van collagenase, de productie van een zeer krachtig leukocytotoxine en het vermogen tot penetratie in het gingivaweefsel. Uit klinisch-microbiologische studies is naar voren gekomen dat juist in pockets met progressieve afbraak *A. actinomycetemcomitans* zeer vaak wordt aangetroffen.^{1,2}

Uit recente studies is inmiddels gebleken dat *A. actinomycetemcomitans* niet uitsluitend in LJP-laesies wordt aangetroffen, maar dat ook bij volwassenen met ernstige parodontitis (Rapidly Progressive Periodontitis) deze bacterie waarschijnlijk een grote rol speelt. Een kenmerk van *A. actinomycetemcomitans* is dat dit micro-organisme moeilijk door scaling en rootplaning uit het subgingivale gebied te verwijderen is.³ Zelfs met behulp van parodontale chirurgie bleek het slechts in $\pm 50\%$ mogelijk *A. actinomycetemcomitans* uit de pockets te verwijderen.³ Om dit micro-organisme te elimineren is vaak aanvullende antimicrobiële therapie noodzakelijk als ondersteuning van de parodontale therapie.^{4,5}

De strikt anaëroobe Gram-negatieve

staafjes in subgingivale plaque worden voor een belangrijk deel vertegenwoordigd door de groep van zwart-gepigmenteerde *Bacteroides*. Het voorkomen van deze bacteriën en hun rol in parodontale infecties is reeds eerder in dit blad besproken.⁶

Het voorkomen van *A. actinomycetemcomitans*, *B. gingivalis* en *B. intermedius* in ernstige parodontitis in Nederland is recentelijk onderzocht bij patiënten van het ACTA en de Kliniek voor Parodontologie Amsterdam (tabel I). Uit dit onderzoek bleek dat 54% van de onbehandelde patiënten geïnfecteerd was met *A. actinomycetemcomitans*. Tevens werd vastgesteld dat 55% van de reeds in het verleden behandelde patiënten ('refractory periodontitis') geïnfecteerd was met *A. actinomycetemcomitans*.⁸ Deze gegevens tonen aan dat *A. actinomycetemcomitans*, anders dan *B. gingivalis*, moeilijk te elimineren is uit het subgingivale gebied. Mede op grond van deze bevindingen is het gebruik van klinische microbiologie in de parodontale behandeling gebaseerd.

2 INDICATOR-BACTERIËN

Het is een belangrijke ontwikkeling dat thans microbiologische kennis bij de behandeling van parodontale infecties kli-

Tabel I. Het voorkomen van *A. actinomycetemcomitans*, *B. gingivalis* en *B. intermedius* in onbehandelde (N = 138) en 'refractory periodontitis' (N = 104) patiënten.⁸

Bacteriesoort	Onbehandelde patiënten	Behandelde patiënten
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	54%	55%
<i>B. gingivalis</i>	48%	27%
<i>B. intermedius</i>	63%	59%

nisch kan worden toegepast. Eén van de benaderingen daarbij is om niet de gehele subgingivale microflora te beschouwen, maar enkele vertegenwoordigers hieruit. Op basis van de associatie met ernstige vormen van parodontitis, de aanwezigheid van relevante virulentiefactoren en de specifieke immuunrespons in parodontitis-patiënten zijn *A. actinomycetemcomitans* en de zwart-gepigmenteerde *Bacteroides*-soorten, *Bacteroides gingivalis* en *Bacteroides intermedius*, onderzocht in relatie tot actieve parodontale afbraak. Uit diverse studies is gebleken dat deze micro-organismen sterk geassocieerd zijn met actieve parodontale afbraak in zowel juveniele parodontitis als snelle progressieve parodontitis bij volwassenen.^{1 2 7}

Op grond van de sterke associatie van de genoemde drie micro-organismen met progressieve parodontale afbraak worden zij ook wel indicator-bacteriën genoemd: zij zijn indicatief voor actieve parodontitis. Het eindpunt van een parodontale behandeling zou derhalve de eliminatie van deze micro-organismen uit het subgingivale gebied kunnen zijn. De klinische microbiologie maakt het bovendien mogelijk de behandeling bacteriologisch te evalueren. Met name in situaties waarin de parodontale therapie niet het gewenste resultaat oplevert, is bacteriologisch onderzoek van praktisch nut.

3 ENKELE ZIEKTE-GESCHIEDENISSEN

3.1 Selectie van de patiënten

Om te illustreren hoe microbiologische gegevens geïntegreerd kunnen worden in de diagnose en behandlingsplanning van patiënten met ernstige parodontitis zal een viertal patiëntenbehandelingen beschreven worden.



Afb. 2. Benodigdheden voor het nemen van een subgingivaal plaquemonster.

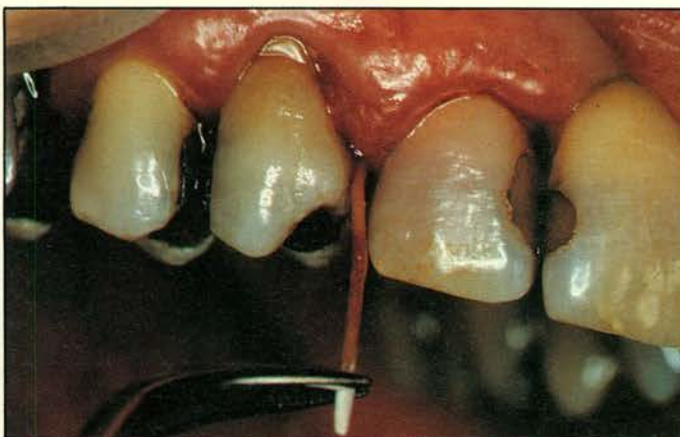
Patiënten A (33 j.) en *B* (45 j.) werden in het verleden eerder parodontaal behandeld. Deze behandeling bestond uit mondhygiëne-instructie, scaling en rootplaning, echter zonder het gewenste resultaat; er was sprake van voortschrijdende parodontitis ('refractory periodontitis'). Antibiotica werden niet toegepast. *Patiënten C* (37 j.) en *D* (36 j.) waren onbehandelde parodontitis-patiënten.

De patiënten werden geselecteerd voor microbiologisch onderzoek op basis van: ten minste vier pockets met een pocketdiepte van ≥ 6 mm, suppuratie, bloeding na sonderen en $\geq 50\%$ verlies van alveolair bot op diverse plaatsen in de mondholte, al dan niet met angulaire defecten. Door lichte druk op de gingiva uit te oefenen werd suppuratie vastgesteld. Vervolgens werd de mate van bloeding na sonderen gescoord als 0 (geen bloeding), 1 (geringe bloeding),

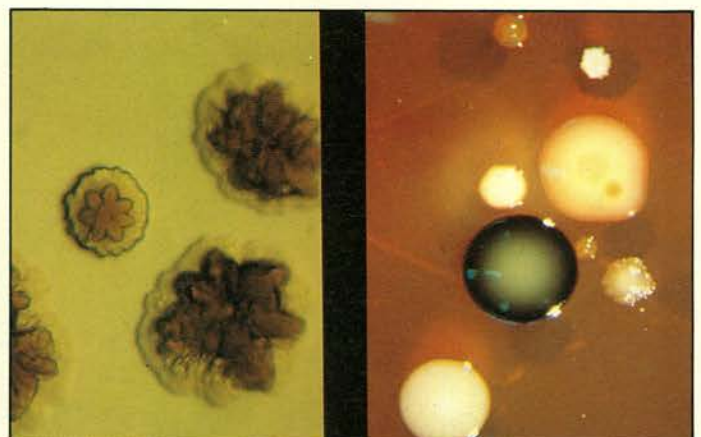
2 (directe hevige bloeding). De patiënten hadden geen antibiotica gebruikt in de zes maanden voorafgaande aan het bacteriologisch onderzoek.

3.2 Het nemen van monsters

Na zorgvuldig verwijderen van de supragingivale plaque werd subgingivale plaque met behulp van papierstiften uit vier diepe parodontale pockets bemonsterd (afb. 1). De papierstiften werden in een transportmedium verzameld (afb. 2) In het laboratorium werden de bacteriën losgemaakt van de papierstiften door het flesje te schudden. Verdunningen werden gemaakt en vervolgens op voor *A. actinomycetemcomitans* selectieve voedingsbodems gebracht. Daarnaast werden bloedagarplaten geënt voor de groei van anaërobe bacteriën. *A.*



Afb. 1. Papierstiften in situ.



Afb. 3. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-kolonies met hun karakteristieke sterstructuur (links). *Bacteroides gingivalis* en *Bacteroides intermedius* op bloedagar (rechts).

actinomycetemcomitans en zwartgepigmenteerde *Bacteroides*-soorten werden geïdentificeerd volgens standaard laboratoriummethoden.

3.3 Resultaten

De patiënten bleken allen positief voor *A. actinomycetemcomitans* (afb. 3 links); in de patiënten *C* en *D* werden tevens *B. gingivalis* en *B. intermedius* aangetroffen (afb. 3 rechts). Alle patiënten werden vervolgens eerst grondig subgingivaal gereinigd (scaling en rootplaning). Bij patiënten *A*, *B* en *C* werd, na deze initiële behandeling, een ondersteunende antibioticumtherapie toegepast. Deze bestond uit minocycline, 100 mg/dag, gedurende 14 dagen, met een initiële dosis van 200 mg. De keuze voor minocycline was gebaseerd op studies waarin beschreven werd dat tetracyclinehydrochloride in staat is *A. actinomycetemcomitans* te onderdrukken tot onder het detectieniveau. De gevoeligheid van mi-

cro-organismen voor beide antibiotica is identiek. Het voordeel van minocycline is dat het slechts eenmaal per dag ingenomen hoeft te worden om dezelfde bloedspiegels te verkrijgen.

3.4 Evaluatie

De klinische en microbiologische evaluatie vond plaats na 3, 6 en 9-12 maanden (zie tabel II). De klinische pocketdiepten en aanhechtingsverlies in tabel II zijn gemiddelde waarden van de vier bemonsterde plaatsen. De bloedingsneiging en de suppuratie van deze testplaatsen zijn eveneens vermeld in de tabel. Klinisch reageerden de patiënten zeer matig op de initiële behandeling. Bij patiënten *A* en *B* werd geen significante reductie in klinische pocketdiepten en bloedingsneiging vastgesteld. De patiënten *C* en *D* reageerden wel enigszins op de initiële behandeling. De reductie in de gemiddelde pocketdiepten kwam tot stand door recessie van de gingiva. Echter,

de klinische situatie was nog steeds onbevredigend met diepe en bloedende pockets. Microbiologisch bleek de initiële behandeling, zelfs in combinatie met minocycline, niet in staat *A. actinomycetemcomitans* uit het subgingivale gebied te elimineren. Dat ondanks het feit dat de geïsoleerde *A. actinomycetemcomitans*-stammen *in vitro* gevoelig bleken voor minocycline. Er werd, na initiële behandeling, in drie van de vier patiënten zelfs een hoger percentage en absoluut aantal *A. actinomycetemcomitans*-cellen vastgesteld.

Zwartgepigmenteerde *Bacteroides* werd in patiënt *C* na initiële behandeling niet meer gevonden, terwijl patiënt *D* nog steeds positief was voor zowel *B. gingivalis* als *B. intermedius*. De klinische resultaten na initiële behandeling in combinatie met de microbiologische gegevens vormden de basis voor verdere behandeling. Deze bestond voor patiënt *C* uit chirurgie en voor de patiënten *A*, *B* en *C* uit voortgezette subgingivale reiniging ondersteund door een combinatie van twee antibiotica: me-

Tabel II. Klinische en microbiologische gegevens van vier patiënten met ernstige parodontitis.

TIJD (mnd)	PD (mm)	PAL (mm)	BOP	SUP	Aa cfu	Aa (%)	Bg %	Bi %	Treatment
Patiënt A, 33 j., testplaatsen 13M, 22M, 36M, 42D									
0	8,5	8,0	4 (2)	2	744,000	(65)	0	0	IT + Mino
3	8,5	7,0	4 (2)	4	286,000	(68)	0	0	IT + M/A
6	7,0	7,0	4 (1)	0	0	(0)	0	0	recall
12	5,5	5,5	0	0	0	(0)	0	0	recall
Patiënt B, 45 j., testplaatsen 24M, 37M, 47D, 42D									
0	8,5	6,0	4 (2)	0	57,000	(24)	0	0	IT + Mino
3	8,5	7,0	4 (2)	0	171,000	(18)	0	0	IT + M/A
6	6,0	5,5	0	0	0	(0)	0	0	recall
12	6,0	6,0	1 (1)	0	0	(0)	0	0	recall
Patiënt C, 37 j., testplaatsen 16M, 17M, 43D, 45M									
0	9,0	7,5	4 (2)	4	60,000	(4)	1	1	IT + Mino
3	5,5	7,5	4 (2)	0	121,000	(6)	0	0	Surgery
6	2,5	7,5	1 (1)	0	37	(0.002)	0	0	recall
9	4,0	7,3	3 (2)	0	24,000	(2.1)	0	0	M/A
11	3,5	6,0	1 (1)	0	0	(0)	0	0	recall
Patiënt D, 36 j., testplaatsen 26M, 21M, 42D, 46D									
0	7,5	8,0	4 (2)	2	12,000	(0.1)	69	6	IT
3	6,0	5,0	3 (2)	2	48,000	(0.2)	15	4	IT + Mino
6	6,0	7,0	3 (1)	1	31,000	(10)	1	0	M/A
8	5,0	6,0	0	0	0	(0)	0	0	recall

Pd: gemiddelde van vier pocketdiepten; PAL: gemiddeld aanhechtingsniveau; BOP: aantal testplaatsen met bloeding na sonderen; (:): bloedingscore van de 4 testplaatsen; SUP: aantal testplaatsen met suppuratie; Aa: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; Bg: *Bacteroides gingivalis*; Bi: *Bacteroides intermedius*; IT: initiële behandeling; Mino: minocycline; M/A: combinatie van metronidazol en amoxicilline; cfu: colony forming units.

tronidazol en amoxicilline.⁹

Bij patiënt C resulteerde de chirurgische behandeling in ondiepe pockets en een verminderde bloedingsneiging. *A. actinomycetemcomitans* bleek nog steeds aantoonbaar, echter het aantal kolonies bleek gereduceerd tot slechts 37. Drie maanden later werden bij patiënt C, ondanks goede mondhygiëne, weer een toename in klinische pocketdiepte, een toename in het aantal bloedende pockets en een verhoogde bloedingsneiging geconstateerd. Deze klinische achteruitgang bleek geassocieerd met een significante stijging van het aantal *A. actinomycetemcomitans*-kolonies (van 37 naar 24.000). Patiënt C werd vervolgens behandeld met het genoemde combinatiepreparaat van metronidazol en amoxicilline.

Na de antibioticumtherapie met metronidazol en amoxicilline kon bij de vier patiënten een duidelijke verbetering in de klinische situatie geconstateerd worden. Deze verbetering was geassocieerd met de subgingivale eliminatie van *A. actinomycetemcomitans*. Ook bij de volgende evaluatiemomenten werd geen *A. actinomycetemcomitans* meer aangetroffen (tabel II).

4 CONCLUSIES

De resultaten van deze patiëntenbehandeling tonen aan dat microbiologisch onderzoek bij patiënten met ernstige parodontitis een zinvolle en bruikbare aanvulling kan zijn bij diagnostiek, behandelingsplanning en behandelingsevaluatie. Ook toont deze studie aan dat subgingivale eliminatie van *A. actinomycetemcomitans* beschouwd kan worden als eindpunt van de parodontale behandeling, daar een klinische verbetering sterk is geassocieerd met de eliminatie van *A. actinomycetemcomitans*. Bij de onderzochte patiënten werd tevens vastgesteld dat minocycline niet in staat bleek *A. actinomycetemcomitans* te elimineren. Andere onderzoekers hebben wel een gunstig effect van minocycline in de behandeling van parodontitis beschreven.¹⁰ Echter, in die studie werden patiënten met minder ernstige parodontitis behandeld met een dubbele dosis minocycline (200 mg/dag).

Bij patiënt C werd, na chirurgie, een significante reductie van het aantal *A. actinomycetemcomitans*-kolonies waargenomen. Deze bevinding is in overeenstemming met gegevens van Christersson en medewerkers.³ De verbeterde situatie in deze patiënt bleek echter niet stabiel. De achteruitgang in deze patiënt bleek sterk geassocieerd met een subgingivale rekolonisatie van *A. actinomycetemcomitans*. Uit

deze bevinding kan geconcludeerd worden dat, in elk geval in deze patiënt, zelfs een gering aantal *A. actinomycetemcomitans* cellen niet acceptabel is en kan leiden tot voortschrijdende parodontale afbraak. Totale eliminatie van *A. actinomycetemcomitans* uit het subgingivale gebied is wellicht noodzakelijk voor een stabiele gezonde situatie. Of dit noodzakelijk is bij alle patiënten met *A. actinomycetemcomitans*-positieve parodontitis is nog niet zeker. Wennström en medewerkers concludeerden uit hun gegevens dat totale eliminatie van zowel *A. actinomycetemcomitans* als *B. gingivalis* en *B. intermedius* de beste garantie is voor een parodontaal stabiele situatie na behandeling.¹¹ Wat *A. actinomycetemcomitans* en *B. gingivalis* betreft wordt de conclusie van Wennström en medewerkers bevestigd door de onderzoeksresultaten van het ACTA. Wat *B. gingivalis* betreft lijkt dit minder duidelijk. Regelmatig

wordt *B. intermedius* in de pocket gevonden in lage aantallen bij patiënten met succesvol behandelde parodontitis.^{8,9}

In deze studie werd ook het gunstige effect van de combinatie van metronidazol en amoxicilline in *A. actinomycetemcomitans* geassocieerde parodontitis bevestigd. In de herhaalde microbiologische onderzoeken bij de vier besproken patiënten werd geen *A. actinomycetemcomitans* meer aangetroffen. Deze gegevens wijzen in de richting van een blijvende eliminatie van dit micro-organisme uit het subgingivale gebied.

Concluderend kan worden vastgesteld dat zorgvuldig klinisch en microbiologisch onderzoek bij patiënten met ernstige parodontitis essentieel is. Effectieve antimicrobiële therapie in *A. actinomycetemcomitans* geassocieerde parodontitis lijkt van groot belang voor een gezonde stabiele parodontale situatie.

SUMMARY

MICROBIOLOGICAL ASPECTS IN THE TREATMENT PLANNING OF PERIODONTAL DISEASE

Key words: Periodontics – Oral microbiology

A large number of bacterial species are found in the periodontal pocket. It has been shown that the composition of the subgingival microbiota can differ significantly between individual pockets in one patient, as well as between different subjects. These different types of microfloras can be characterized by indicator bacteria. These indicator bacteria are strongly associated with active periodontal breakdown. Therefore, these microorganisms can be useful in the periodontal treatment of individual patients. It also supports the use of antibiotics in specific forms of periodontal disease. The application of microbiological data in diagnosis and treatment planning in four severe periodontitis patients is illustrated.

LITERATUUR

- MANDELL RL, EBERSOLE JL, SOCRANSKY SS. Clinical, immunological and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 534-40.
- BRAGD L, DAHLEN G, WIKSTROM M, SLOTS J. The capacity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis: a retrospective study. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 95-9.
- CHRISTERSSON LA, SLOTS J, ROSLING B, GENCO RJ. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 465-76.
- KORNMAN KS, ROBERTSON PD. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 443-6.
- SLOTS J, ROSLING BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 465-86.
- VAN WINKELHOFF AJ, VAN STEENBERGEN TJM, DE GRAAFF J. De bacteriologie van parodontale infecties. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1986; 93: 416-9.
- SLOTS J, BRAGD L, WIKSTROM M, DAHLEN G. The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 570-7.
- RODENBURG JP, VAN WINKELHOFF AJ, WINKEL EG, GOENÉ RJ, ABBAS F, DE GRAAFF J. Occurrence of *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in severe periodontitis in relation to age and treatment history. *J Clin Periodontol* 1989; in press.
- VAN WINKELHOFF AJ, RODENBURG JP, GOENÉ RJ, ABBAS F, WINKEL EG, DE GRAAFF J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-31.
- CIANCIO SG, SLOTS J, REYNOLDS HS, ZAMBON JJ, MCKENNA JD. The effect of shortterm administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol* 1983; 53: 557-61.
- WENNSTRÖM JL, DAHLEN G, SVENSSON J, NYMAN S. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius*: predictors of attachment loss? *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 158-63.