

Antibioticumgebruik in de parodontale praktijk

Resultaten van een verkennend onderzoek

Samenvatting. In een verkennend onderzoek werd bij parodontitis-patiënten die recent een antibioticumkuur hadden ondergaan en bij patiënten bij wie dat niet het geval was, onderzoek verricht naar de antibioticumgevoeligheid van de subgingivale microflora en naar het voorkomen van stafylokokken, enterobacteriën en *Candida* in de subgingivale plaque. Op grond van de gevonden resultaten is het raadzaam om bij patiënten die om parodontale redenen een antibioticumkuur moeten ondergaan, te informeren naar voorafgaand antibioticumgebruik. Ten behoeve van de indicatiestelling voor parodontitis-patiënten in de fase volgend op de initiële therapie is een beslisboom opgesteld ter bepaling van de antibioticumkeuze.

MIKX FHM, LANGENDIJK P, RENGGLI HH. Antibioticumgebruik in de parodontale praktijk. Resultaten van een verkennend onderzoek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 386-9.

F.H.M. Mikx, microbioloog
P. Langendijk, microbioloog
H.H. Renggli, parodontoloog

Uit de vakgroep Parodontologie en
Preventieve Tandheelkunde van de
Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Trefwoorden: Parodontologie –
Antibiotica – Microbiologie

Datum van acceptatie: 3 mei 1996.

Adres: Dr. F.H.M. Mikx,
KUN, postbus 9101,
6500 HB Nijmegen.

1 Inleiding

Bij het merendeel van de parodontitis-patiënten leidt de standaardtherapie van goede mondhygiëne en mechanische subgingivale plaque- en tandsteenverwijdering tot het gewenste resultaat. Slechts in een relatief kleine patiëntengroep, ongeveer 20%, kan het gebruik van een antibioticum ter ondersteuning van een hernieuwde subgingivale reiniging geïndiceerd zijn.

Bij de keuze van een antibioticum dient men zich te realiseren dat parodontitis een opportunistische menginfectie is, die meestal wordt veroorzaakt door lokale uitgroei van voornamelijk Gram-negatieve anaërobe bacteriën. In mindere mate komen in de parodontale pocket secundaire infecties met stafylokokken, *Candida* of enterobacteriën voor.^{1,2} Evenals bij iedere andere bacteriële infectie wordt de antibioticumkeuze bij de behandeling van parodontitis bepaald door:

- de gevoeligheid van de te bestrijden bacteriën voor het antibioticum;
- het vermogen van het antibioticum om door te dringen in de infectiehaard;
- de toedieningsvorm;
- de balans tussen de ernst van de infectie en de eventuele ongewenste bijwerkingen;
- het optreden respectievelijk voorkomen van resistentieontwikkeling en secundaire infecties.³

In de 'parotherapie' is de gevoeligheid van de ziekteverwekkende microflora redelijk voorspelbaar en men zou bij het antibioticumbeleid kunnen afgaan op de toepassing van metronidazol ter *selectieve* bestrijding van de anaërobe subgingivale microflora.⁴ Gebleken is echter dat Nederlandse tandartsen bij de behandeling van parodontitis voornamelijk een combinatie van antibiotica voorschrijven en dat selectieve behandeling met metronidazol weinig wordt toegepast.⁵ Toch mag bekend worden geacht dat bij een breed-spectrumantibioticumkuur de kans op verstoring van de kolonisatieweerstand en het optreden van secundaire infecties groter is dan bij een selectieve antimicrobiële therapie.

Bij recidiverende of progressieve parodontitis maar ook bij operatieve ingrepen, zoals implantaties, is de gevoeligheid van de aanwezige microflora minder voorspelbaar en is een individuele antibioticumkeuze geïndiceerd.¹ Een individuele antibioticumtherapie, berustend op de gevoeligheid van de subgingi-

vale microflora, is met succes toegepast bij patiënten met recidiverende parodontitis en dentoalveolaire abscessen.^{6,7}

Er werd bij patiënten die recent een antibioticumkuur hadden ondergaan en bij patiënten bij wie dat niet het geval was, een verkennend onderzoek verricht naar de antibioticumgevoeligheid van de subgingivale microflora en het voorkomen van stafylokokken, enterobacteriën en *Candida* in de subgingivale plaque.

2 Patiënten

Het onderzoek betreft een multi-centrumstudie waarbij in totaal 22 patiënten, afkomstig uit 11 parodontologie-praktijken, betrokken waren. De tandarts-parodontologen werd verzocht uit het dagelijkse patiëntenaanbod, nieuwe patiënten en 'recall' patiënten, twee personen te selecteren: een patiënt die recent een antibioticumkuur had ondergaan en een patiënt die in de voorafgaande periode van zes maanden geen antibiotica had gebruikt. Verder werd aan hen gevraagd initialen, leeftijd, geslacht, datum van laatste subgingivale reiniging, plaats en pocketdiepte van de bemonsteringsplaats en aard van de parodontale aandoening te registreren.

3 Monsternamen en verwerking

Bij iedere patiënt werden na verwijdering van de supragingivale plaque twee pockets bemonsterd met een steriele paperpoint. De paperpoints werden afzonderlijk vervoerd in 2 ml monsterpotjes met gerepareerd transport medium en in het laboratorium binnen 24 uur in een anaërobe kast verwerkt.⁸ In een microscopisch preparaat werd het percentage spirocheten in de subgingivale plaquemonsters berekend.⁹

De antibioticumgevoeligheid van 28 monsters afkomstig van 14 patiënten werd bepaald met de Etest en van 23 monsters afkomstig van 13 patiënten met agar-diffusieschijfjes. Bij 11 monsters werd zowel met behulp van de Etest als met agar-diffusieschijfjes de antibioticumgevoeligheid bepaald. Gebruikt werden agar-diffusieschijfjes van Oxoid voor: amoxicilline (AMX 25), doxycycline (DC 30), clindamycine (CC 10) en ofloxacin (OF 5). Bloedagarplaten (Oxoid bloodbase II met 10% schapebloed, 5 mg/L hemine en 2,5 mg/L menadion) werden beënt met 0,1 ml van de onverdunde monsters nadat

Tabel I Kritische grensconcentratie en doseringsschema's van antibiotica bij volwassenen met normale nier- en leverfunctie¹.

Antibioticum	Kritische grensconcentratie (S) ²	Orale dosis in 24 uur
Amoxicilline	2 µg/ml	3x 500 mg
Ofloxacin	1 µg/ml	2x 200 mg
Clindamycine	1 µg/ml	4x 300 mg
Doxycycline	1 µg/ml	200 mg 1 ^e dag, 100 mg daarna
Metronidazol ³	10 µg/ml	2x 500 mg

¹ grensconcentratie waaronder het micro-organisme gevoelig (S) is voor het antibioticum

² dosering overeenkomstig vaginale infecties¹¹

Tabel III Antibioticum-resistentie bij parodontitis-patiënten in relatie tot antibioticumgebruik en progressieve parodontitis (PP).

Antibioticum	Resistentie van subgingivale microflora			
	Alle patiënten n = 22	PP patiënten n = 10	Antibioticumgebruik ja n = 8	Antibioticumgebruik nee n = 14
Amoxicilline	50*	60	75 ^a	36 ^a
Clindamycine	68	70	75	64
Doxycycline	82	80	88	79
Ofloxacin	100	100	100	100

*percentage patiënten

a) significant verschil $X^2=13,1$, $p<0,001$.

deze gedurende 1 minuut op een vortex waren gehomogeniseerd. Vervolgens werden na 48 uur anaërobe incubatie bij 37°C de diameter van de remmingszones van de schijfjes in mm en de remmingsconcentraties van de Etest-strip in µl/ml afgelezen. De remmingsconcentraties van de Etest werden voor het vaststellen van de gevoeligheid afgerond naar de dichtstbijzijnde, hoger gelegen macht van twee (MRC waarde). Voor het vaststellen van de uitslag 'S' (sensitive = gevoelig) en 'R' (= resistent) werd gebruik gemaakt van de kritische grenswaarden van de Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (tab. I).³ Als een van de twee monsters van dezelfde patiënt resistentie vertoonde, werd de patiënt ongevoelig (R) genoemd voor het betreffende antibioticum.

De aanwezigheid van stafylokokken en enterobacteriën werd bepaald op een bloedagarplaat na 24 uur aërobe incubatie bij 37°C. Vervolgens werd deze plaat na 7 en 14 dagen incubatie onderzocht op het voorkomen van Candidakolonies. Identificatie van de enterobacteriën vond plaats met API Rapid ID 32E.

4 Resultaten

De klinische gegevens van de totale patiëntengroep en van de patiëntengroep opgesplitst volgens antibioticumgebruik is weergegeven in tabel II.

De overeenkomst in gevoeligheid tussen de twee monsters per patiënt varieerde van 83% voor amoxicilline tot 61% voor clindamycine. De antibioticumresistentie bij parodontitis-patiënten is weergegeven in tabel III. Alle patiënten (100%) bleken ongevoelig voor ofloxacin.

Het resistentiepatroon van patiënten met progressieve paro-

Tabel II Gegevens van de patiëntengroep die een antibioticumkuur had ondergaan en de groep die geen antibiotica had gebruikt in de voorafgaande periode van zes maanden

Gegevens	Totale groep	Antibioticumgebruik	
		ja	nee
Aantal patiënten	22	8	14
leeftijd (mediaan, jaren)	42	37	43
vrouw (%)	49	47	50
laatste scaling (mediaan, weken)	12	20	12
laatste antibioticumkuur (idem)	>58	4	>58
juvenile parodontitis (JP)	1	0	1
adulte parodontitis (AP)	11	3	8
progressieve parodontitis (PP)	10	5	5
pocket diepte (mediaan, mm)	6	6	6
Aanwezigheid op bemonsteringsplaats in %:			
supragingivale plaque	40	47	36
bloeding	67	60	71
pus	14	13	14
supragingivaal tandsteen	30	33	29
subgingivaal tandsteen	28	40	21
alveolair botverlies	< 1/3	28	0
	1/3-1/2	28	27
	> 1/2	44	73

odontitis (PP) verschilde niet met dat van de gehele groep. Er was echter een significant verschil in het antibiogram van patiënten die vooraf een antibioticumkuur hadden ondergaan en de patiënten die in de voorafgaande zes maanden geen antibioticum hadden gebruikt. De resistentie voor amoxicilline was 75% voor de patiënten in de antibioticumgroep en 36% voor de overige patiënten ($X^2 = 13,1$, $P<0,001$). De patiënten met een amoxicilline-resistente subgingivale microflora hadden een behandeling ondergaan met amoxicilline of een combinatie van amoxicilline en metronidazol, terwijl twee patiënten waren behandeld met doxycycline. De twee patiënten die geen resistentie vertoonden, hadden een kuur ondergaan met metronidazol. De verdeling van de patiënten naar gevoeligheid voor een of meer antibiotica is weergegeven in tabel IV. Geen van de geteste patiënten bleek gevoelig voor alle vier de antibiotica, 9% bleek gevoelig voor drie antibiotica, 36% voor twee of meer, en 64% voor een of meer antibiotica. De subgingivale microflora van acht patiënten (36%) bleek resistent voor de vier geteste antibiotica.

Stafylokokken en *Candida* werden waargenomen bij vijf patiënten, *Serratia marcescens* werd aangetroffen in een subgingivaal plaquemoster. Het antibiogram van deze isolaten is weergegeven in tabel V.

5 Discussie

In de meeste ziekenhuizen en in veel groepspraktijken is het antibioticumbeleid vastgelegd in een formulier waarmee het antibioticumgebruik wordt beperkt. In de parodontologie ontbreken, ondanks de vele klinische studies, duidelijk criteria voor antibioticumgebruik. Gegevens betreffende

Tabel IV Antibiogrammen van de subgingivale microflora van 22 patiënten voor amoxicilline, clindamycine, doxycycline en ofloxacin.

Amoxicilline	Clindamycine	Doxycycline	Ofloxacin	Patiënten aantal	Cumulatief percentage
S	S	S	R	2	9%
R	S	S	R	1	
S	S	R	R	5	36%
S	R	R	R	4	
R	S	R	R	1	
R	R	S	R	1	64%
R	R	R	R	8	100%

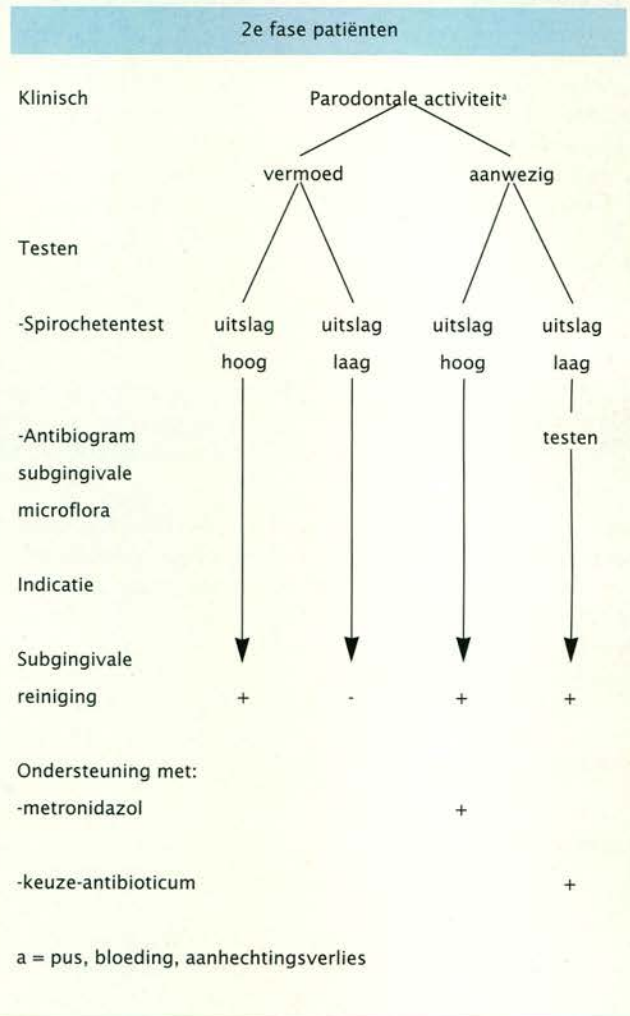
R = resistent, dwz boven de kritische grenswaarde.
S = gevoelig, dwz onder de kritische grenswaarde

Tabel V. Antibiogram van stafylokokken en *Serratia marcescens* isolaten uit subgingivale plaque van parodontitis-patiënten

Bacteriën*	Amoxicilline	Clindamycine	Doxycycline	Ofloxacin
Stafylokokken				
isolaat a	R	S	R	nt
isolaat b1	R	S	R	nt
isolaat b2	R	S	R	nt
isolaat c	R	S	R	nt
isolaat d1	S	S	R	nt
isolaat d2	S	S	R	nt
isolaat e	R	S	R	nt
<i>S. marcescens</i>	R	R	R	S

*isolaten met dezelfde letter zijn afkomstig van dezelfde patiënt
R = resistent, dwz boven de kritische grenswaarde
S = gevoelig, dwz onder de kritische grenswaarde
NT = niet getest

Tabel VI Beslisboom bij de indicatiestelling voor parodontitis-patiënten in de fase volgend op de initiële therapie



resistentie-ontwikkeling, vestiging van niet-orale micro-organismen in de parodontale pocket en secundaire orale infecties door antibioticumgebruik zijn bekend uit buitenlandse bronnen, maar ontbreken voor Nederlandse parodontitis-patiënten.¹²

De gevoeligheidsbepaling van de subgingivale flora betreft de totale anaëroob kweekbare microflora met inbegrip van de met parodontitis geassocieerde soorten: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* en *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. De resultaten van de gevoeligheidsbepaling van de anaërobe subgingivale flora voor doxycycline en in mindere mate voor clindamycine en amoxicilline bevestigden de waarnemingen van Walker en medewerkers,² zij het dat de gevoeligheid van de subgingivale flora voor deze antibiotica niet alleen onvoorspelbaar was maar bovendien gerelateerd bleek aan voorafgaand antibioticumgebruik. Voor een specifieke antibioticumkeuze is derhalve een gevoeligheidsbepaling noodzakelijk. Zo'n gevoeligheidsbepaling van de subgingivale plaque kan met succes worden uitgevoerd en toegepast bij parodontitis-patiënten.^{2,6} Het is de vraag of men daarbij kan uitgaan van een enkel subgingivaal monster. De discrepantie tussen de resultaten van de gevoeligheidsbepalingen van twee monsters per patiënt toont aan dat voor een betrouwbare indicatiestelling een 'gepoold' monster van twee of meer pockets noodzakelijk is.

Het meest opvallende resultaat van het onderzoek was de significante resistentie voor amoxicilline bij de patiënten die

in de voorafgaande periode van zes maanden een kuur met amoxicilline, al of niet in combinatie met metronidazol of doxycycline, hadden ondergaan. Geheel naar verwachting werd deze resistentie niet gevonden bij de alleen met metronidazol behandelde patiënten.

Voor de kritische grensconcentraties in serum en het daarbij behorende doseringsschema werden de richtlijnen gevolgd van het Geneesmiddelen Bulletin en het Farmacotherapeutisch Kompas (tab. V).^{3,10} De aangegeven dosering voor metronidazol van 2 dd 500 mg is, gezien de halfwaardentijd en ophoping in het exsudaat, een logische en een voor de patiënt minst belastende keuze.

Het klinisch effect van de antibiotica in de behandeling van parodontitis-patiënten is in verschillende controle-studies aangetoond.¹¹ Op grond van de geciteerde literatuur en praktijkervaring is een beslisboom voor zogenaamde 2^e fase-patiënten opgesteld (tab. VI). Deze 2^e fase-patiënten, bij wie ondanks initiële therapie activiteit wordt vermoed of waargenomen, kunnen vaak voldoende worden begeleid met een 'post treatment' spirochetentest. Daarbij is een hoog percentage spirocheten een indicatie voor de aanwezigheid van oude subgingivale plaqueresten.⁹ Herhaling van de subgingivale reiniging, eventueel ondersteund met metronidazol, is geïndiceerd.⁴ Een antibiogram van de subgingivale microflora kan worden overwogen bij die patiënten bij wie ondanks herhaalde scaling en rootplanning en een negatieve spirochetentest, verder parodontaal verval optreedt. Bij deze patiënten zal rekening moe-

ten worden gehouden met secundaire infecties van stafylokokken, enterobacteriën en Candida.

De subgingivale bacteriën zijn door hun groei in een biofilm moeilijk bereikbaar voor antibiotica. Derhalve dient de antibioticumkuur aan te vangen vlak vóór de hernieuwde subgingivale reiniging ten einde de op de tandwortel achterblijvende bacteriën perioperatief met het antibioticum te bereiken.¹¹

6 Conclusie

De subgingivale microflora van patiënten die in de voorafgaande zes maanden een behandeling met amoxicilline, amoxicilline en metronidazol, of doxycycline hebben ondergaan, blijkt resistent te zijn tegen amoxicilline. Deze resistentie is niet aangetroffen bij patiënten die een kuur alleen met metronidazol hebben gevolgd. De gevoeligheid van de subgingivale microflora voor amoxicilline, doxycycline en clindamycine is niet altijd voorspelbaar.

Op grond van de hier beschreven resultaten is het raadzaam om bij patiënten die om parodontale redenen een antibioticumkuur moeten ondergaan van te voren te informeren naar voorafgaand antibioticumgebruik en ter bepaling van de eventuele individuele antibioticumkeuze een antibiogram van de subgingivale microflora vast te stellen.

Literatuur

- 1 Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-93.
- 2 Walker CB, Gordon JM, Socransky S. Antibiotic susceptibility testing of subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 422-32.
- 3 Degener JE, Klinger B van. Antimicrobiële middelen en gevoeligheid. *Geneesmiddelen Bulletin* 1991; 25: 25-9.
- 4 Mikx FHM, Renggli HH. Hoe zinvol zijn de bacteriologische testen in de parodontologie? *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1994; 101: 484-8.
- 5 Mikx FHM, König KG, Rossum GMJM van, Bruers JJM. Antibioticumgebruik in de behandeling van parodontitis-patiënten. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1995; 102: 290-2.
- 6 Magnusson I, Low SB, Mc Arthur WP, et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 628-38.
- 7 Lewis MAO, MacFarlane TW, McGowan DA. Reliability of sensitivity testing of primary culture of acute dentoalveolar abscess. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 177-80.
- 8 Hoeven JS van der, Kieboom CWA van den, Schaeken MJM. Sulfate reducing bacteria in the periodontal pocket. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10: 288-90.
- 9 Mikx FHM. De spirochetentest een subgingivaleplak-verklikker. *Ned Tijdschr Mondhyg* 1995; 19: 20-2.
- 10 Centraal Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfonds Raad. *Farmacontherapeutisch kompas* 1996. Amstelveen: Centraal Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfonds Raad, 1996.
- 11 Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 772-81.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THE USE OF ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

Key words: Antibiotics - Periodontology

The sensitivity of the subgingival plaque for amoxicillin, doxycycline, ofloxacin and clindamycin was estimated by agar diffusion disks and Etest in 22 periodontal patients.

The sensitivity of the subgingival plaque varied per patient. Resistance of the subgingival plaque for amoxicillin was observed in 50% of the patients and was significantly related to the use of antibiotics in the previous 6 months. The resistance to clindamycin was 68% and to doxycycline 82%. The resistance of the subgingival plaque to these antibiotics could not be related to the previous use.

A decision-tree was constructed including a step wise use of a microscopical spirochete test and an antibiotic sensitivity test of the subgingival microflora for the above mentioned antibiotics. The clinical implications of the observed long lasting antibiotic resistance and the practical use of a decision-tree including a spirochete test and antibiotic sensitivity tests need further investigation.