

Jørgen Engberg, Tove Larsen og Charlotta Edlund

## Antibiotika – basal farmakologi

Tandlæger er ansvarlige for en betydelig del af antibiotikaforbruget inden for humanmedicinen. I den aktuelle artikel belyses basale virkningsmekanismer af relevante antibiotika i forbindelse med tandbehandling. Artiklen gennemgår aktuel viden om konsekvenser af antibiotikabehandling – fra de umiddelbare bivirkninger til langsigtede effekter med resistensudvikling. Resistensmekanismer for de enkelte antibiotika beskrives. Der er en direkte korrelation mellem antibiotikaforbrug og udvikling af resistens og selektion af resistente bakterier. Antibiotika skal derfor bruges med omtanke med afvejning af den forventede kliniske effekt og den risiko, der er forbundet med en infektion i mundhulen over for det stigende problem med antibiotikaresistente bakterier. Denne afvejning har i flere nordiske kliniske vejledninger for tandbehandling medført, at der nu på flere områder anbefales en mere restriktiv anvendelse af antibiotika end tidligere praktiseret.

Norden er tandlægerne ansvarlige for omkring 5–7 % af forbruget af antibiotika i primærsektoren. Tal fra det danske Lægemiddelregister for perioden 2005–2014 viser, at antallet af personer, der har fået ordineret antibiotika i forbindelse med behandling hos tandlæge er steget med 24 %. Først fra 2015–2016 er forbrugsstigningen bremset. Tal fra samme register viser endvidere, at tandlægers ordination af præparatet amoxicillin (bredspektret antibiotikum) er næsten tidoblet fra 1995 til 2014. Tilsvarende tal fra det norske Reseptregisteret viser ligeledes en stigning i tandlægers anti-

biotikaforbrug frem til 2010 efterfulgt af en stagnation og senest et fald i 2016. Også i Sverige er der set en opbremsning i forbruget de seneste år; og i Norge og Sverige er forbruget af amoxicillin reduceret de seneste år (1–3).

Ved brug af antibiotika kan der udvikles resistens, både blandt de bakterier, man ønsker at ramme, og blandt normalfloraen. En antibiotikakur mod en mundhuleinfektion kan altså resultere i resistensudvikling i tarmfloraen og vice versa. En lang række undersøgelser fra forskellige lande har dokumenteret forekomst af resistens i orale bakterier over for penicilliner inkl. amoxicillin, makrolider, clindamycin og tetracykliner, mens resistens overfor metronidazol er langt mere begrænset. Resistensen er bl.a. fundet i bakterier tilhørende slægterne *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* og meget hyppigt i *Prevotella*, der ofte kan isoleres fra infektioner i mundhulen (1).

Undersøgelser har desuden vist, at andelen af resistente bakterier isoleret fra mundhuleinfektioner er steget væsentligt over de senere år i lande med et højt antibiotikaforbrug (4,5).

### Hovedbudskap

- Antibiotika skal bruges med omtanke, da resistensudvikling er vist ved både terapeutisk og profylaktisk tandbehandling.
- Der er påvist sammenhæng mellem forekomsten af resistente bakterier i mundhulen og indtagelse af antibiotika.
- Penicillin V har et smalt antibakterielt spektrum med god effekt mod mundhulens normale aerobe/fakultativt anaerobe bakterieflora og majoriteten af anaerobe bakterier.
- Metronidazol er indiceret som supplement til penicillin V ved terapivigt, eller som primærbehandling i kombination med penicillin V ved alvorlig infektion med risiko for spredning.
- Clindamycin har betydelig økologisk påvirkning på såvel den orale som intestinale flora og er kun indiceret ved penicillinallergi.

### Forfattere

Jørgen Engberg, overlæge, dr.med. Klinisk Mikrobiologisk afd. Slagelse Sygehus, Slagelse, Danmark

Tove Larsen, Lektor, ph.d. Tandlægeskolen ved Københavns Universitet, Danmark

Charlotta Edlund, tandlækare, professor i mikrobiologi. Enheten för antibiotika och vårdhygien, Folkhälsomyndigheten, Sverige (Public Health Agency of Sweden)

Ligeledes er der påvist en sammenhæng mellem forekomsten af resistente bakterier i mundhulen (subgingival plak) og indtagelse af antibiotika de forudgående år (6). Resistensudvikling efter terapeutisk anvendelse af antibiotika er velkendt og accepteret viden. Talrige studier har tillige vist forskydning af den normale mikrobiota i tarmen efter få dages administration af amoxicillin og amoxicillin-clavulansyre (7–9).

Resistensudvikling i den orale mikrobiota som følge af kortvarig brug af antibiotika som profylakse er mere sparsomt undersøgt. Et studie fra Israel viste, at profylaktisk indgift af én dosis penicillin til 29 patienter med risiko for infektiøs endocarditis førte til selektion og forøgelse af andelen af resistente streptokokker i mundhulen. Der fandtes ikke resistente streptokokker forud for den profylaktiske indgift, men allerede 6 timer efter kunne de første resistente streptokokker isoleres, og efter 9 dage kunne de fortsat påvises (10). Dertil har mange studier vist udvikling af penicillinresistente orale streptokokker efter gentagen profylakse med både phenoxymethyl penicillin (penicillin V) og amoxicillin (1,11,12).

Nedsat følsomhed og resistens i mundhulestreptokokker er bekymrende af flere årsager. Nedsat følsomhed og resistens er associeret med behandlingssvigt og nødvendiggør brug af mere bredspektrede antibiotika og/eller kombinationsbehandling med alvorligere uønsket bivirkningsprofil; fx ved behandling af infektiøs endocarditis med skift fra benzylpenicillin (penicillin G) til

ampicillin i.v. og kombinationsbehandling med aminoglycosider og/eller vancomycin, som begge er toksiske for nyrerne. Dertil kommer, at et dansk studie i overensstemmelse med tidligere studier har vist, at mundhulestreptokokker, især *Streptococcus mitis* og *Streptococcus oralis* udgør et reservoir for  $\beta$ -lactam resistensgener i *Streptococcus pneumoniae* (11,13). I Danmark er der p.t. 5,5% ikke-penicillinfølsomme og penicillinresistente pneumokokker, mens andelen i lande med større antibiotikaforbrug, som fx Spanien og Rumænien, er oppe på henholdsvis 28% og 47% (14,15). På tilsvarende vis er der vist udveksling af resistensgener mellem en række øvrige bakterier i mundhulen. Mundhulefloraen kan således udgøre et reservoir af resistensgener for andre, herunder patogene bakterier (16,17). Endnu en risiko forbundet med administration af antibiotika er erhvervelse af *Clostridium difficile* infektioner (CDI, herunder pseudomembranøs enterocolitis).

Ved ordination af antibiotika inden for odontologien skal der således foretages afvejning af hensynet til den forventede effekt af en behandling med antibiotika og den risiko, der er forbundet med en infektion i mundhulen, overfor det overordnede problem med antibiotikaresistente bakterier. En nylig dansk national klinisk retningslinje for brug af antibiotika anbefaler således i overensstemmelse med svenske og norske rekommandationer, at antibiotika ikke anvendes rutinemæssigt i forbindelse med behandling af patienter med odontogene abscesser. Der er dog

**Tabel 1.** Sammenfatning af egenskaber hos de fire antibiotikapræparater som hovedsageligt anvendes inden for odontologien: Penicillin V, amoxicillin, metronidazol og clindamycin

Fire antibiotika-grupper	Penicillin V	Amoxicillin	Metronidazol	Clindamycin
Spektrum	<i>Streptococcus Peptostreptococcus Actinomyces Fusobacterium Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus Peptostreptococcus Actinomyces Fusobacterium Capnocytophaga</i>	<i>Peptostreptococcus Clostridium Bacteroides Porphyromonas Prevotella Fusobacterium Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus Staphylococcus Bacteroides Fusobacterium Prevotella Anaerobe kokker</i>
Effekt	Tidsafhængig (Tid > MIC)	Tidsafhængig (Tid > MIC)	Koncentrations-afhængig	Tidsafhængig (Tid > MIC)
Absorption (p.o.)	60 %	90 %	>95 %	90 %
Halverings-tid (T1/2)	Cirka 0,5 time	Cirka 1 time	Cirka 8 timer	Cirka 2,5 timer
Opløselighed	Vand	Vand	Fedt	Fedt
Udskillelse	Urin	Urin	Urin, en vis del via gallen	Primært via galle og faeces, vis del via urin
Vanlige bivirkninger (frekvens)	Diarré, utilpashed, exantem (5 %)	Opkastning, diarré, utilpashed, exantem (5 %)	Stomatitis, metal smag (5–10 %)	Diarré, utilpashed, opkastning (8 %)
Økologisk påvirkning oralt	+	++	++	+++
Økologisk påvirkning gastrointestinalt	+	++	+	+++

p.o.: peroralt indtag; +: mild eller ingen påviselig påvirkning; ++: moderat påvirkning; +++: udtalt påvirkning  
Tabel modificeret fra (26).

indikation for supplerende antibiotikabehandling ved behandling af odontogene abscesser, hvis sygdomsudbredelsen er stor, hvis patientens almentilstand er påvirket af abscessen (fx feber), eller hvis der er tegn på spredning af abscessen. Her anbefales smalspektret penicillin V evt. i kombination med metronidazol (1,18–20). Ordination af antibiotika må aldrig erstatte korrekt diagnostik, adækvat og effektiv antiseptisk behandling og nødvendig kirurgisk lokalbehandling.

### Systemisk antibiotikabehandling

Antibiotikas aktivitet in vitro bestemmes ved den minimumskoncentration – mindste hæmmende koncentration, MIC – som synligt hæmmer væksten af en given population af bakterier. Antibiotikas effekt in vivo afhænger bl.a. af, om et antibiotikums koncentration på infektionsstedet overstiger MIC for den inficerende bakterie. En række faktorer kan påvirke dette: Fysisk-kemiske forhold, lipofilitet, proteinbinding, farmakokinetik og farmakodynamik (tabel 1). Ændres bakteriens vækstforhold, fx ved at den vokser i en biofilm som fx på tandoverflader, kan MIC forøges mange fold (21). Forskellige klasser af antibiotika er afhængige af forskellige farmakokinetiske variable for at opnå optimal eliminering af bakterier. De vigtigste parametre er den tid, hvor serumkoncentrationen ligger over bakteriernes MIC ( $T > MIC$ ), arealet under serumkoncentrationskurven (AUC/MIC) og den maksimale serumkoncentration ( $C_{max}/MIC$ ). Antibiotika-præparater som anvendes hyppigst inden for odontologien kan på baggrund af deres virkningsmekanisme inddeles i 3 grupper, nemlig cellevægssyntesehæmmere, DNA synteseblokkere og inhibitorer af proteinsyntesen (tabel 1).

### Penicilliner

Penicillin V er førstehåndvalg inden for tandplejen ved de fleste infektioner, som skal behandles med antibiotika. Amoxicillin anvendes primært som korttidsprofylakse inden indgreb, hvor der er konsensus om en sådan anvendelse, samt i visse tilfælde ved behandling af lokaliseret aggressiv marginal parodontitis. Penicilliner som penicillin V, amoxicillin og amoxicillin i kombination med clavulansyre indeholder alle den firdannede  $\beta$ -lactamring og tilhører derved gruppen af antibiotika med fællesbetegnelsen  $\beta$ -lactamer.  $\beta$ -lactamer binder sig til enzymer (transpeptidaser) på cellemembranen og forhindrer tværbinding af peptidoglycanlagene, så cellevæggen bliver ustabil og bakterien går til grunde.  $\beta$ -lactamer virker dermed bactericid. Ikke alle følsomme bakterier går til grunde, fx vil bakterier, som ikke er i vækst (hvilefase eller dvaletilstand, som fx kan ses i biofilm), være upåvirkelige af  $\beta$ -lactamantibiotika («persisters»).  $\beta$ -lactamantibiotika er maksimalt bactericide ved koncentrationer 2–4 gange MIC-værdien, dvs. en yderligere opkoncentrering forøger ikke drabseffekten nævneværdigt. Den bactericide effekt er derfor mere tidsafhængig end koncentrationsafhængig. For  $\beta$ -lactamer korrelerer  $T > MIC$  bedst med bakteriedrabet. Ved mindre alvorlige infektioner er der vist god korrelation med helbredelse, når den frie fraktion overstiger MIC i mindst 50% af behandlingstiden, dvs.  $T > MIC$  er  $> 50\%$  (22). Penicilliner har en kort

halveringstid, ca. 0,5 time for penicillin V, hvorfor der anbefales korte doseringsintervaller. Penicillin V har et smalt antibakterielt spektrum med god effekt mod mundhulens normale aerobe/fakultativt anaerobe bakterieflora og mod majoriteten af de anaerobe bakterier. Amoxicillin har et bredere spektrum som omfatter en række gramnegative, anaerobe mundhulebakterier, men også visse gramnegative tarmbakterier. Kombinationen med enzymhæmmeren clavulansyre bredder spektret yderligere ud, hvilket der meget sjældent er behov for ved tandbehandling. Penicilliner tolereres sædvanligvis godt; den mest almindelige bivirkning er diarré, der forekommer hos cirka 5%. Risiko for anafylaktiske reaktioner skal tages i betragtning hos patienter med type-1 allergi mod penicillin.

### Metronidazol

Metronidazol har udelukkende effekt mod anaerobe bakterier og kan anvendes som supplement til penicillin V ved terapivigt, eller som primærbehandling i kombination med penicillin V ved alvorlig infektion med risiko for spredning. Metronidazol passerer cellemembranen og trænger ind i mikroorganismene. I mikroorganismer med obligat anaerobt stofskifte omdannes det til aktive metabolitter, som bindes til DNA og forårsager brud på DNA-strengene. En lignende omdannelse kan ikke finde sted i celler med aerobt eller fakultativt anaerobt stofskifte, og metronidazol har derfor ingen virkning på sådanne celler. Metronidazol er bactericid og har en postantibiotisk effekt. Effekten korrelerer bedst med  $C_{max}/MIC$  eller AUC/MIC (23). De mest almindelige bivirkninger er stomatitis og metalsmag i munden, som forekommer hos 5–10%.

### Clindamycin og makrolider

I almen tandlægepraksis skal clindamycin forbeholdes patienter med verificeret penicillinallergi. Clindamycin og makrolider bindes reversibelt til 50S-delen af bakteriernes ribosomer og blokerer transpeptidationen, hvorved proteinsyntesen hæmmes. Den reversible binding bevirker, at både makrolider og clindamycin får bakteriostatisk virkning, dvs. alene hæmmer væksten af bakterierne. Clindamycins antibakterielle effekt afhænger hovedsageligt af den tid, hvor koncentrationen af det aktive stof overstiger MIC for den inficerende mikroorganisme ( $T > MIC$ ). Clindamycin har god effekt mod grampositive kokker og anaerobe bakterier. Hos cirka 8% af patienterne optræder gastrointestinale bivirkninger, først og fremmest diarré, utilpashed og opkastninger. Behandling med clindamycin er forbundet med forøget risiko for *Clostridium difficile* infektion (CDI), som kan udvikle sig til livstruende pseudomembranøs enterocolitis.

### Resistensudvikling

Der er begrænset viden om tandplejens eksakte betydning for det stigende problem med resistensudvikling, da der mangler undersøgelser på området. Men da sammenhængen mellem antibiotikaforbrug og resistensudvikling er meget veldokumenteret, er det rimeligt at drage den konklusion, at udskrivning af antibiotika til

tandbehandling bidrager til denne udvikling på lige fod med al anden anvendelse.

Resistensudvikling forekommer hos stort set alle bakteriearter over for stort set alle kendte antibiotika. Der er en nøje sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og resistensudvikling. Ved indtagelse af et antibiotikum spredes det med blodet til alle dele af kroppen, inkl. sekreter, sved, tårevæske, modermælk, tarmsekret osv. De følsomme bakterier på hud og slimhinder bliver hæmmet i deres vækst eller fjernet, og pladsen vil blive overtaget af bakteriearter eller andre mikroorganismer, fx svampearter, der er enten naturligt resistente eller har erhvervet resistens over for det pågældende stof. Dette kaldes selektion. Resistensudvikling hos de sygdomsfremkaldende bakterier under tandbehandling er derimod relativt sjælden, da behandlingen netop stiler mod at fjerne bakterierne, før resistens kan forekomme. Enkelte antibiotika har en særlig stor evne til at selektere resistens, ligesom visse bakteriearter nemmere bliver resistente.

Når indtagelsen af antibiotika ophører, kan bakteriefloraen returnere til den oprindelige flora, hvis der stadig forekommer – eller tilføres – følsomme bakterier. Det koster oftest noget for en bakterie at opretholde en resistensegenskab i form af et eller flere resistensgener med produktion af fx enzymer, der ikke har en naturlig funktion for bakterien. Dog har effekten af selv en kort antibiotikabehandling med de antibiotika, som anvendes inden for tandplejen, vist sig at kunne persistere i lang tid, op til flere år (24,25).

I et miljø som det nordiske, hvor antibiotikaforbruget er relativt lavt, vil der være rigelig repræsentation af følsomme bakterier til at erstatte de resistente bakterier efter en behandling. I mange Sydeuropæiske lande, som fx Spanien, Italien og Grækenland, der har et væsentligt højere forbrug sammenlignet med de nordiske lande, vil den almindelige forekomst af følsomme bakterier være sparsom, og «normalfloraen» vil for det meste bestå af resistente bakterier. Hvis der konstant opretholdes et stort selektionspres med antibiotika og en pool af resistente bakterier, der kan overføre deres resistensegenskaber, vil følsomme bakterier ikke have mange chancer for at forblive følsomme. Det relativt lave forbrug af antibiotika i Norden og den udbredte anvendelse af smalspektrerede stoffer med penicillin V som førstevalgspræparat anses for at have bidraget væsentligt til det forholdsvis lave resistensniveau i de nordiske lande. Imidlertid stiger forekomsten af alvorlig resistens så som MRSA (methicillin resistente *Staphylococcus aureus*) og ESBL (extended spectrum beta lactamase) bakterier selv her i Norden. Dette peger tydeligt på vigtigheden af ansvarlig anvendelse af antibiotika samt på konsekvent gennemførelse af generelle infektionshygiejniske rutiner for herved at arbejde for at bremse fremtidig resistensudvikling (3,14,15).

Hvis resistensgenerne forekommer på overførbare DNA-elementer som plasmider, transposoner e.l., sker der let overførsel af resistens, hvor der ligger mange bakteriearter sammen som på hud, slimhinder eller i tarmen. Det er vist, at resistente bakterier i fødevarer, fx *E. coli* eller *Enterococcus faecium*, nemt passerer ventriklen til tarmen og overfører deres resistens til bakterier

i tarmen. Derfor er resistensforholdene hos bakterier fra produktionsdyr i landbruget – og hermed antibiotikaforbruget i landbruget – også vigtige for mennesker.

Mange plasmider indeholder resistensgener for flere forskellige antibiotika, hvorved bakterier med disse plasmider vil være multiresistente, dvs. besidde samtidig resistens over for flere forskellige antibiotika. Ved såkaldt co-selektion vil disse bakterier kunne selekteres af alle de antibiotika, som de er resistente over for. Det bør forhindres, at der sker en spredning af sådanne multiresistente bakterier, fx *E. coli* med ESBL, der spaltes de fleste  $\beta$ -lactamantibiotika eller de mest frygtede carbapenemase producerende organismer (CPO), hvor der helt kan mangle behandlingsalternativer.

### Resistensmekanismer i $\beta$ -lactamantibiotika

Der er tre resistensmekanismer for  $\beta$ -lactamantibiotika: *Enzymatisk nedbrydning af  $\beta$ -lactamringen ( $\beta$ -lactamase)*: Der er nu påvist mere end 300 forskellige  $\beta$ -lactamaser, og nye dannes i takt med introduktionen af nye  $\beta$ -lactamantibiotika. Generne for disse enzymer kan sidde på kromosomet eller på plasmider, og en bakterie kan bære generne for flere enzymer samtidig. *Ændring i de penicillinbindende proteiner (PBP)*: Denne resistenstype er den vigtigste årsag til  $\beta$ -lactamresistens hos pneumokokker, enterokokker, meticillinresistente *S. aureus* (MRSA), og i nogen grad hos *H. influenzae*. *Ændring i efflux- eller transportmekanismer i cellemembranen*: Specielt hos *P. aeruginosa* forekommer hyppigt ændring i transportmekanismer, der også berører  $\beta$ -lactamantibiotika. Dette kan medføre resistens over for næsten alle antibiotikagrupper.

### Resistensmekanismer i clindamycin og makrolider

Makrolidresistens kan opstå på tre måder: *Inducerbare og konstitutionelle methylaser*: På grund af fælles bindingssteder på 50S-ribosomer for ovennævnte antibiotika forekommer også fælles resistensmekanismer, inducerbare methylaser, der ændrer vigtige adenin-sidekæder i rRNA. De konstitutionelle methylaser giver højresistens mod både makrolid og clindamycin. *Mutationer i rRNA-gener, der giver ændringer i receptorerne for makrolidbinding til 50S-ribosomer*: Sådanne mutationer kan opstå under behandling. Denne kromosomale mekanisme kan ikke overføres mellem bakterier. *Effluxpumper, der pumper makrolid ud af cellen, inden det når at virke på rRNA*: Genet kan sidde på overførbare gen-elementer og nemt overføres til andre bakterier.

Der er fuldkommen krydsresistens mellem de forskellige makrolider. Makrolidresistens er forholdsvis sjælden (< 7%) i *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* og *Staphylococcus aureus* i Danmark (14). Blandt makrolidresistente *S. pyogenes* i Danmark forekommer alle ovennævnte resistensmekanismer.

Makrolid resistens forekommer ofte sammen med penicillinresistens hos *S. pneumoniae*. Der er adskillige eksempler på, at stigning i makrolidforbrug umiddelbart medfører stigning i resistens hos *S. pyogenes*, ligesom efterfølgende fald i forbrug fører til fald i resistensen (27).

## Konklusion

Antibiotika er meget værdifulde lægemidler, som kan redde liv og muliggør medicinske behandlinger, som vi tager for givet i moderne medicin. Dog medfører en stigende resistensudvikling, at vi ikke fremover kan forvente, at effektiv antibiotikabehandling altid vil være tilgængelig. Der er påvist sammenhæng mellem al anvendelse af antibiotika og forekomst af antibiotikaresistens. Det betyder, at antibiotikabehandling udelukkende bør gennemføres på tydelig indikation. Dette gælder også inden for tandplejen, som har ansvar for en betydende del af antibiotikaforbruget i Norden. I denne sammenhæng er det derfor værd at understrege, at hovedparten af odontologiske behandlinger ikke kræver inddragelse af antibiotika, men kan udføres med konventionelle metoder. Fejlagtig eller unødvendig behandling med antibiotika bør undgås, da det øger risikoen for bivirkninger og overvækst af resistente bakterier, som på et senere tidspunkt kan komplicere behandlingen af infektioner. Ved valg af antibiotikum bør man tilstræbe et præparat med smalt spektrum og lav risiko for bivirkninger og forstyrrelse af den normale mikrobiota. Hvis antibiotikabehandling af orale infektioner er indiceret, anbefales i første omgang penicillin V, som kan suppleres med metronidazol ved terapivigt eller risiko for spredning. Clindamycin gives til patienter med verificeret penicillinallergi. Amoxicillin er sjældent indiceret i tandplejen og anvendes primært som korttidsprofylakse inden indgreb, hvor der er konsensus om en sådan anvendelse.

## English summary

Engberg J, Larsen T, Edlund C

### Antibiotics – basic pharmacology

Nor Tannlegeforen Tid. 2018; 128: 892–7

Dentists are responsible for a considerable part of human use of antibiotics. This article describes the mode of action of antibiotics relevant to dental treatment. Further, the present knowledge on the consequences of antibiotic treatment is provided – from immediate side effects to long lasting emergence of antibiotic resistance. Mechanisms of resistance for individual antibiotics are presented. There is a direct correlation between the use of antibiotics and development of resistance and selection of resistant bacteria. Therefore, the use of antibiotics should always be thoroughly considered taking into account the expected clinical effect and the risk associated with an oral infection as opposed to the increasing problem of bacteria becoming resistant to antibiotics. This consideration has led to more restricted recommendations for the use of antibiotics in several Nordic clinical guidelines for dental treatment than hitherto practiced.

## Referencer

1. National klinisk retningslinje (NKR) for brug af antibiotika ved tandlægebehandling. Sundhedsstyrelsen, Danmark, august 2016. 20. febr. 2018: [https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~media/F5344E45B2FC48699B5C9F4D918DAB9B.ashx](https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/media/F5344E45B2FC48699B5C9F4D918DAB9B.ashx)

2. NORM/NORM-VET 2016. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2017. ISSN: 1502–2307 (print) / 1890–9965 (electronic). <https://www.ve-tinst.no> and [www.antibiotikaresistens.no](http://www.antibiotikaresistens.no)
3. Swedres-Svarm 2016. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN1650–6332. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d118ac95c12d4c11b3e61d34ee6d2332/swedres-svarm-2016-16124.pdf>
4. Kuriyama T, Karasawa T, Williams DW, Nakagawa K, Yamamoto E. An increased prevalence of {beta}-lactamase-positive isolates in Japanese patients with dentoalveolar infection. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(3): 708–9.
5. Boyanova L, Kolarov R, Gergova G, Dimitrova L, Mitov I. Trends in antibiotic resistance in *Prevotella* species from patients of the University Hospital of Maxillofacial Surgery, Sofia, Bulgaria, in 2003–2009. *Anaerobe.* 2010; 16(5): 489–92.
6. Herrera D, van Winkelhoff AJ, Dellempijn-Kippuw N, Winkel EG, Sanz M. Betalactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(7): 520–5.
7. Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46 Suppl 1: 41–8; discussion 63–5.
8. Vincent C, Stephens DA, Loo VG, Edens TJ, Behr MA, Dewar K, et al. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome.* 2013; 1(1): 18–2618–1–18.
9. Hamacher J, Luepke J, Reidenberg BE, Nord CE, Borner K, Koeppe P, et al. Changes in fecal flora and comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefbuten, cefpodoxime proxetil and amoxycillin/clavulanate. *Clin Microbiol Infect.* 1999; 5(6): 339–54.
10. Leviner E, Tzukert AA, Benoliel R, Baram O, Sela MN. Development of resistant oral viridans streptococci after administration of prophylactic antibiotics: time management in the dental treatment of patients susceptible to infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 64(4): 417–20.
11. Jensen A, Valdorsson O, Frimodt-Moller N, Hollingshead S, Kilian M. Commensal streptococci serve as a reservoir for beta-lactam resistance genes in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3529–40.
12. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Nov; 22(11): 949.e1–949.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.008. Epub 2016 Aug 26.
13. Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice--a cause for concern? *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(4): 567–76.
14. DANMAP 2016 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600–2032. <https://www.danmap.org>.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
16. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol.* 2014; 85(1): 160–9.
17. Roberts AP, Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(12): 1441–50.
18. Läkemedelsverket. Rekommendationer för antibiotikabehandling i tandvården. Information från läkemedelsverket 1: 2014. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

19. Helsedirektoratet. Nationale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. 11/2012
20. Klausen B, Engberg J og Geismar K. Antibiotikaterapi ved forekomst af odontogene abscesser i mundhulen. Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen, Danmark, oktober 2016. 20. febr. 2018: <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstidsskriftet/2016/rationel-farmakoterapi-9,-2016/antibiotikaterapi-ved-forekomst-af-odontogene-abscesser-tandbylder>
21. Larsen T, Fiehn NE. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. APMIS. 1996 Apr; 104(4): 280–4.
22. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol. 2004; 2(4): 289–300.
23. Kelly A, Sprandel, Christopher A. Schriever, Susan L. Pendland, John P. Quinn, Mark H. Gotfried, Suzanne Hackett, Mary Beth Graham, Larry H. Danziger and Keith A. Rodvold. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Levofloxacin at 750 Milligrams and Various Doses of Metronidazole in Healthy Adult Subjects. Antimicrob. Agents Chemother. December 2004 vol. 48 no. 12 4597–405.
24. Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. J Antimicrob Chemother. 2006.
25. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology. 2010 Nov; 156 (Pt 11): 3216–23.
26. Bodil Lund, Gunilla Skoog, Bengt Götrick, Johan Blomgren, Ulrika Snygg-Martin. Systemisk antibiotikabehandling, Rekommendationer för antibiotikabehandling i tandvården – bakgrundsdocumentation. Information från Läke-medelsverket 1: 2014 [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakgr\\_dok/Rekommendationer\\_for\\_antibiotikabehandling\\_i\\_tandvarden\\_bakgrundsdocumentation.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakgr_dok/Rekommendationer_for_antibiotikabehandling_i_tandvarden_bakgrundsdocumentation.pdf)
27. Cizman M. The use and resistance to antibiotics in the community. Int J Antimicrob Agents. 2003. Apr; 21(4): 297–307.

*Korresponderende forfatter: Jørgen Engberg, Klinisk Mikrobiologisk afd., Slagelse Sygehus, Ingemannsvej 46, 4200 Slagelse, Danmark.  
E-post: [jheg@regionsjaelland.dk](mailto:jheg@regionsjaelland.dk)*

*Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.*

*Engberg J, Larsen T, Edlund C. Antibiotika – basal farmakologi.  
Nor Tannlegeforen Tid. 2018; 128: 892–7*