

Hans R. Preus, Even Mjøen, Endre Romstad og Per Gjermo:

Er lokalt appliserbare antibiotika nyttige som tillegg til mekanisk behandling i terapien av periodontitt?

En systematisk litteraturoversikt

I litteraturen er lokale antibiotika brukt i behandlingen av periodontitt rapportert med suksess. På den annen side er design, stringens og resultater i slike studier varierende. Derfor stilte vi oss følgende spørsmål: Er scaling og rotplaning (SRP) sammen med lokalt appliserbare antibiotika resultatmessig overlegent SRP alene i behandlingen av kronisk periodontitt? Artikler fra 1990 til 2006 ble elektronisk søkt ved hjelp av nøkkelordene «periodontitis»/«periodontology» kombinert med «local antibiotics»/«topical antibiotics». Kun blindede, randomiserte kontrollerte studier (RCT), som omfattet mer enn 20 kroniske periodontittpasienter ble akseptert. Disse skulle være behandlet med SRP i kombinasjon med et enkelt, lokalt antibiotikum og med en oppfølgingsperiode på mer enn tre måneder. Behandlingsresultatet ble evaluert ved forandringer i klinisk festnivå. Det initiale søk ga 198 artikler som ble redusert til 11 pga. de stringente inklusjonskriteriene. Resultatet viste at det var en mulig effekt av lokale antibiotika i tillegg til SRP. Tilleggseffekten var imidlertid svært liten og av usikker klinisk relevans.

Periodontitt er en familie av destruktive, bakterielle infeksjoner i tenneses festeapparat. Bakteriefloara i de infiserte områder er kompleks, med over 500 forskjellige bakteriearter i den subgingivale dentale biofilmen

Forfattere

Hans R. Preus, professor, dr.odont., spesialist i periodonti
Even Mjøen, cand.odont.

Endre Romstad, cand.odont.

Per Gjermo, professor emeritus, dr. odont., spesialist i periodonti
Avdeling for periodonti, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Oslo

Artikkelen, basert på et studentprosjekt, er en oversatt og bearbeidet versjon av originalartikkelen «Are topically delivered antibiotics beneficial as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal diseases? A systematic review» av Preus HR, Mjøen E, Romstad E, Gjermo P. Den ble publisert i *Periodontal Practice Today* 2007; 4 (1): 31–6, og er gjengitt med tillatelse fra Quintessence Publishing Co. Ltd.

(1). Selv om tallet på mikroorganismer i biofilmen er overveldende, er det kun et fåtall av disse bakterieartene som har tilstrekkelig virulens til å bli sett på som periodontale patogener. Siden periodontitt i utgangspunktet er antatt å være reaksjon på uspesifikke infeksjoner, har behandlingen tradisjonelt vært mekanisk rensing. Hensikten med slik behandling er å redusere antall bakterier og deres økologiske nisjer til et håndterbart minimum for vertsorganismen. I de fleste tilfelle av periodontitt synes det som om slik terapi stopper eller reduserer sykdommens progresjon.

Likevel opplever noen få pasienter at denne mekaniske terapien ikke hjelper i enkelte områder. Slike feilslåtte terapiforsøk kjennetegnes av så vel fortsatt tilstedeværelse av klinisk registrerbar inflammasjon som fortsatt destruksjon av periodontiet i disse områdene (2). Det har vært mange forsøk på å forklare at en nonspesifikk behandling i disse tilfellene ikke fører frem. En av hypotesene er at spesielle mikroorganismer som kan vedlikeholde inflammasjonen og destruksjonen, selv i et lite antall, har overlevd i de behandlede områder etter scaling og rotplaning (SRP) (3). Denne situasjonen kalles spesifikk infeksjon idet man henviser til at det er noen få, spesielt patogene mikroorganismer (4), og ikke mengden av ikke-spesifikk mikrobiota (plaque), som i dette tilfelle er årsaken til destruksjonen. Konsekvensen av en slik forklaring er at man må vurdere å anvende en spesifikk behandlingsstrategi (5). Selv om dette er et omdiskutert standpunkt, er det etter hvert vokst frem en erkjennelse av at disse infeksjonene best – eller kun – kan behandles med SRP med et tillegg av antibiotika (5). I fall man velger et antibiotikum i sin behandlingsstrategi, bør dette valget være tuftet på en mikrobiologisk diagnose (5).

Systemisk administrerte antibiotika som tilleggsterapi til konvensjonell, mekanisk behandling er rapportert å ha god

Hovedbudskap

- Lokalt appliserte antibiotika gir muligens en liten tilleggs-effekt til den mekaniske behandlingen av periodontitt
- Tilleggseffekten er imidlertid av tvilsom klinisk verdi

effekt på kliniske, så vel som mikrobiologiske parametere, i hvert fall på kort sikt. Andre studier tyder på mindre eller manglende effekt (6). Det er vanskelig å si noe om hva som er riktig, men antagelsen går mot at antibiotika hjelper mot periodontal sykdom i spesielle kasus der man følger en veldefinert behandlingsstrategi (5). Siden målområdet for behandling er perifert (periodontiet), kreves en høy systemisk konsentrasjon av det valgte antibiotikum, og slik behandlingsstrategi medfører derfor en risiko for bivirkninger. Antibiotikabruk vil dessuten alltid medføre fare for induksjon eller overføring av antibiotikaresistens i målorganismer eller vertens mikroflora for øvrig (7).

Flere legemiddelselskaper har sett dette som et stort salgspotensial for lokale antibiotikavarianter som kan virke mot periodontal sykdom, samtidig som generelle bivirkninger og resistensproblemer blir holdt på et minimum. Derfor er det utviklet flere slike antibiotika mot periodontitt. Alle disse produktene er i litteraturen rapportert å ha varierende effekt på kliniske og mikrobiologiske infeksjonsparametere (8). Når man leser slike studier, slår det en hvor forskjelligartede design det er mellom de forskjellige kliniske prosjektene. Mange kan kritiseres for å ha brukt for få pasienter, rapportert virkningen etter for kort tid, at studiene ikke er blindet, at det ikke er brukt placebopreparat i kontrollgruppene og så videre. Man kan kort og godt ikke sammenlikne studiene slik at man kan få et enhetlig inntrykk og en noenlunde pålitelig bakgrunn for å velge. Derfor er hensikten med denne artikkelen å presentere en systematisk oversikt (se faktaboks) over tilgjengelige former av lokalt appliserbare antibiotika og deres angivelige effekt på behandlingen av periodontitt.

Problemstilling

Er scaling og rotplaning (SRP) med tillegg av lokalt appliserbare antibiotika resultatmessig overlegent i forhold til SRP alene i behandlingen av kronisk periodontitt, målt som forandringer i klinisk festnivå før og etter behandling?

Materiale og metoder

Inklusjonskriterier: Kun randomiserte, kontrollerte kliniske undersøkelser (RCT = Randomized Clinical Trials) på pasientmateriale diagnostisert med kronisk periodontitt ble inkludert. Inkluderte studier måtte omfatte minst 20 forsøkspersoner med oppfølging i minst tre måneder etter selve behandlingsfasen. Behandling med antibiotika vil alltid ha en effekt på inflammasjonen, dvs. gingivitten. Dette kan man registrere ved lommedybder, gingivalindeks etc. kort tid etter behandlingen. Alle vet at antibiotika reduserer antallet mikroorganismer i lommen, noe også SRP gjør. Hvis et antibiotikum skal bli tillagt klinisk effekt, må dette gir et bedre langtidsresultat enn SRP alene. En kortere oppfølgingsfase enn tre måneder blir derfor irrelevant, og en stor gruppe studier ble ekskludert pga. for kort kontrollfase. Registrering av endret festnivå kan man ikke gjøre før det har gått minst tre måneder, og skal man inkludere røntgen som diagnostikum, må man vente 6–8 måneder. Behandlingsresultatet ble vurdert ved forandringer i klinisk festnivå (CAL) fra studiens start til slutt. Lokale antibiotikavarianter tillatt i studien var de for tiden eksisterende på det europeiske marked; tetracycliner (minocyclin, doxycyclin, tetracyclin), metronidazol, penicilliner og makrolider.

Faktaboks

Systematisk litteraturoversikt

Vitenskapelig baserte behandlingsteknikker er etter hvert blitt et begrep og en nødvendighet i medisinen så vel som i odontologien. En kliniker blir stadig presentert for nye behandlingsmetoder og -materialer som tilsynelatende har sin støtte i forskning. Det refereres ofte til «vitenskapelige dokumentasjon» i denne forbindelse for å «dokumentere» effekt og selge produktet eller teknikken. Den vitenskapelige dokumentasjon det vises til er imidlertid ofte utilstrekkelig som grunnlag for de anbefalinger som gis, og presenteres som sannheter for klinikerer.

«Systematic reviews» er en teknikk som er utviklet for å skille ut tilstrekkelig gode undersøkelser etter spesielle og strenge kriterier. Forskeren stiller et kvalifisert, klinisk spørsmål vedrørende en behandlingsmetode eller et materiale, og søker etter artikler som kan svare på spørsmålet.

De rapportene og artiklene man finner, blir tatt med i undersøkelsen, eller forkastet, avhengig av deres kvalitet mht. en definert vitenskapelig standard – dvs. design og gjennomføring. De rapportene som passerer nåloyet, får sine resultater vurdert samlet, og ofte behandlet statistisk som en helhet. Man kan si at dette er en videreføring og en kvalitetssikring av det vi kaller «science based dentistry», og resultatene kan antas å gjenspeile den faktiske viten om det spørsmålet som ble stilt innledningsvis.

Metronidazol er fremdeles klassifisert som et kjemoterapeutikum, men på den annen side har utviklingen av nye syntetiske og halv-syntetiske antibiotika «vannet ut» begrepene antibiotika/kjemoterapeutika. Metronidazol er i dag sett på som et antibiotikum, og følgelig inkluderte vi dette medikamentet i vår studie. Kjemoterapeutika som klorhexidin (Corsodyl, Glaxo Smith Cline) ble derimot ikke inkludert.

Strategier ved søk i databaser: MEDLINE/PubMed, Cochrane Controlled Trials register (Central CCTR) og WebSPIRS ble gjennomført ved nøkkelordene «periodontitis»/«periodontology» kombinert med «local antibiotics»/«topical antibiotics». Kun artikler på skandinavisk og engelsk ble inkludert. Manuelle søk ble gjort i Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontal Research og Journal of Periodontology i årgangene fra januar 1990 til januar 2006. I tillegg ble alle referanser i alle utvalgte artikler manuelt gjennomført etter nye titler som hadde søkeordene i seg.

Seleksjonsprosessen: I utgangspunktet evaluerte vi alle vitenskapelige publikasjoner (ikke oversiktsartikler eller kasusrapporter) som beskrev anvendelse av lokale antibiotika som del av behandlingsstrategien ved periodontal sykdom. Dette initiale søket gav 198 artikler. Artiklenes titler ble så gjennomgått av to av forfatterne (EM, ER), noe som resulterte i forkastelse av 108 artikler som ikke kunne defineres som «Randomized Clinical Trials» (RCTs); omfattet mer enn

Tabell 1. Liste over de aksepterte artikler/studier og noen av deres karakteristika

Forfatter	Publ. år	Varighet dager	Antibiotikum	Design	Plaque	n	ΔCAL	Statist. sign	Sponsor
Jones et al.	1994	180	min	p	nei	39	-0,50	p<0.05	Ja
Drisko et al	1995	360	tet	s	nei	116	0,06	nei	Ja
Timmermann et al.	1996	540	min	p	Ja	20	0,19	nei	Ja
Graça et al.	1997	90	min	p	Ja	26	0,36	p<0.05	ingen info
Tonetti et al.	1998	180	tet	p	nei	123	0,00	nei	Ja
Palmer et al.	1998	180	met	p	nei	84	0,04	nei	Nei
Steenbherge et al.	1999	450	min	p	Ja	93	0,40	p<0.05	Ja
Kinane & Radvar*	1999	180	tet	p	nei	39	0,15	nei	ingen info
Kinane & Radvar*	1999	180	min	p	nei	41	0,04	nei	ingen info
Kinane & Radvar*	1999	180	met	p	nei	39	0,00	nei	ingen info
Stelzel et al.	2000	270	met	s	nei	59	0,04	nei	Ja
Eickholz et al.	2002	180	dox	s	Ja	108	0,38	p<0.05	Ja
Friesen et al.	2002	180	tet	s	nei	24	0,48	nei	Ja

*Kinane & Radvar 1999 er brutt ned til 3 forskjellige studier siden de rapporterte 3 forskjellige testgrupper mot en enkelt kontrollgruppe.

n = antall pasienter i studien

Min= Minocycline, Dox= Doxycycline, Tet= Tetracycline, Met= Metronidazole

p= Parallel design, s= Split mouth design

ΔCAL(Clinical Attachment Level): forskjell i klinisk festnivå før og etter behandling. Negativ ΔCAL betyr festetap, mens positiv ΔCAL betyr festegevinst

Fet skrift= Statistisk significant

ett antibiotikum i én og samme pasient; ble gjennomført i spesielle pasientgrupper, eller omfattet kirurgi (i tillegg til SRP) som del av behandlingen. Etter gjennomlesning av sammendragene av de gjenværende 90 artiklene, ble 53 forkastet pga. at undersøkelsen ikke omfattet 20 forsøkspersoner eller mer, og/eller hadde en oppfølgingsperiode på mindre enn tre måneder. Det stringente krav at vi kun ønsket å ta med blindede RCTs i undersøkelsen, resulterte i at ytterligere 26 artikler ble forkastet. Dette etterlot 11 artikler til den endelige behandling. To av de 11 artiklene inkluderte tidligere behandlede pasienter. Resten rapporterte kun tidligere ubehandlede pasienter.

Gjennom hele seleksjonsprosessen diskuterte forfatterne alle usikkerheter som oppsto, inntil det ble oppnådd enighet om usikkerhetens natur. De 11 artiklene ble så lest nøye i sin helhet, og resultater og kommentarer ble ekstrahert og analysert (Tabell 1). Enkelt-blindstudier ble inkludert fordi det var ytterst få studier som hadde en dobbelt-blind design. En studie (9) evaluerte tre forskjellige lokale antibiotika separat mot en kontrollgruppe i én og samme studie-design. For å kunne inkludere disse i denne systematiske oversikten, sammenliknet vi de forskjellige testgruppene mot kontrollgruppen som om det var tre forskjellige studier, noe som resulterte i 11 fullstendige artikler pluss to virtuelle (9). I tabeller og figurer er dette vist som 13 studier i 11 artikler (Tabell 1, Figur 1).

Summarisk beskrivelse av de enkelte studier: Av de 11 artiklene var tre gjort i en nord-amerikansk befolkning. De andre var publisert av europeiske institusjoner (Storbritannia=3, Tyskland=2, Italia=1, Nederland=1, Belgia=1) (Tabell 1). Publikasjonene var av nyere dato, den eldste var publisert i 1994 og den nyeste fra 2002. Åtte av studiene rapporterte at det var industrielle sponsorer.

De forskjellige artiklene beskrev undersøkelser av forskjellige lokale varianter av antibiotika. Doxycyclin (10), metronidazol (9, 11–13) minocyclin (9, 14–17) og tetracyclin (9, 13, 18, 19). Det var

stor variasjon i antall forsøkspersoner studiene imellom, fra 123 hos Tonetti et al. (18) til 20 rapportert av Timmermann et al. (15) (Tabell 1).

Behandlings og oppfølgingstiden for hver studie er vist i Tabell 1.

Resultater

Tabell 1 viser forandringer i «klinisk festnivå» (CAL) i de forskjellige studiene. Tre av studiene rapporterte en statistisk signifikant festegevinst (p<0,05), mens én studie rapporterte et statistisk signifikant festetap (p<0,05) ved bruk av lokale antibiotika sammenliknet med kontrollgruppene. Syv studier rapporterte en ikke-signifikant antibiotikarelatert gevinst, mens to studier ikke viste noen forskjeller mellom test og kontrollgrupper.

Diskusjon

Kun 11 av 198 artikler i den kjente, faglig aksepterte litteraturen på engelsk og skandinavisk språk oppfylte de kriteriene vi stilte til deltagelse i denne systematiske oversikten. Det var ikke overdrevent strenge krav vi stilte, det var krav enhver forsker og kliniker bør stille til kliniske studier når det gjelder utprøving av medisinsk behandling og teknologi. Det er et faktum at tannlegene er prisgitt dem som konstruerer studiene og som rapporterer resultatene. Resultatene må være troverdige og basert på strenge vitenskapelige kriterier for at slutt-brukeren ikke skal risikere å behandle pasientene sine med totalt verdiløse terapivalg, eller i verste fall, feilaktige og skadelige metoder og teknologi.

I denne systematiske oversikten valgte vi å ekskludere artikler som omhandlet kombinasjoner av antibiotika og studier som inkluderte kirurgiske teknikker. Dette ble gjort fordi disse faktorene i seg selv ville kunne påvirke terapieresultatet. Behandling i spesielle grupper, som røykere (20), ble ekskludert fordi røyking i seg selv er gjennomgående rapportert å være en modulerende faktor i initieringen og progresjonen av periodontitt og å påvirke effekten av behandlingen

(21). Videre ble studier som ble gjennomført på «behandlingsresistente» pasienter ekskludert (22).

Et av våre vurderingsproblemer var at undersøkelsene omhandlet forskjellige lokale antibiotikavarianter. For å forenkle statistikken valgte vi å akseptere at «alle typer antibiotika brukt lokalt i en periodontal lomme har samme effekt på periodontitt». Imidlertid må det understrekes at dette ikke nødvendigvis er en riktig antagelse, i og med at noen antibiotika er mer effektive mot enkelte bakterier enn andre. Dette gjelder i de doser man oppnår under systemisk administrasjon, og ikke nødvendigvis når man appliserer antibiotika lokalt i lommene. Da får man enorme lokale konsentrasjoner, totalt ulik dem man ser ved systemisk administrasjon. Vår fremgangsmåte blir således tilnærmevis riktig, i og med at det er lokale varianter vi evaluerer, med det ene mulige unntak der *A. actinomycetemcomitans* er involvert som mulig årsak til periodontitt. Denne mikroorganismen er, som kjent, mindre følsom for metronidazol. Denne forenklingen gjorde det mulig å se på alle lokalt appliserbare antibiotika på det europeiske marked som et xenobiotikum, så vel som det ga oss mulighet til å evaluere de kvantitative resultater fra alle studier.

Mot denne forenklingen taler Kinane & Radvar (9), som viste at tre forskjellige lokale antibiotika sammen med SRP resulterte i tre forskjellige festnivåendringer. Hvor stor vekt man skal legge på dette er usikkert, men noen praktisk betydning hadde det ikke da ingen av disse resultatene viste statistisk signifikant bedre resultat enn behandling med scaling og rotplaning alene. Tre studier viste signifikant festegevinst. Alle disse studiene var gjort på tetracycliner (10, 16, 17). Selv om dette kan være en tilfeldighet, kan det også reflektere at tetracycliner er bredspektrede antibiotika som vil være mer forutsigbart virksomme i alle pasienter, uansett mikrobiologisk diagnose. Analogt kan man ta denne forklaringen til inntekt for det statistisk signifikante festetap som Jones og medarbeidere rapporterte i 1994 (14). Dette viser hvor vanskelig det er å evaluere forskjellige antibiotika uten å vite hvilke bakterier som er til stede i behandlingsområdet, og enda mer hvor vanskelig det er å sammenlikne studier som spriker så sterkt i design og protokoll.

Røyking synes å ha befestet sin stilling som en faktor som kan øke alvorlighetsgraden og kompleksiteten (21) ved periodontal sykdom, i tillegg til å kompromittere behandlingsresultatet (23). Kun to studier (11,18,) beskrev fordelingen av røykere i både test og kontrollgruppe. Noen studier beskrev røykevaner i vage ordelag, men ikke klart nok til å gi oss mulighet til å kategorisere. Røyking var heller ikke eksklusjonskriterium i noen av studiene, og derfor kan man ikke evaluere effekten av røyking på de behandlingsstrategier vi evaluerer her. Det ville være ønskelig om intervensjonsstudier i fremtiden inneholdt detaljerte opplysninger om forsøkspersonenes røykevaner, om man ikke ønsket å eliminere slike deltagere i sin helhet fra kliniske studier av denne art.

Kjønn er hevdet å spille en rolle i epidemiologien av periodontal sykdom. Studier fra USA viste at menn hadde mer festetap enn kvinner (24). På den annen side viste samme undersøkelse at menn hadde mer tannstein og plaque enn kvinner, så spørsmålet om kjønn faller egentlig bort når man korrigerer for slike påvirkningsfaktorer. I denne oversikten, som omfattet 13 studier (11 artikler), rapporterte seks at forsøkspersonene besto av flere kvinner enn menn, mens fire

hadde en majoritet av mannlige deltagere. Tre av studiene rapporterte ikke kjønnsfordeling. I dette lys er det interessant å observere at Graça (16), som observerte en signifikant festegevinst etter applikasjon av lokalt minocyclin, hadde et utvalg med mange kvinner (20 kvinner og 6 menn).

Til tross for det lave antall artikler som passerte nåløyet, kan man fra denne systematiske oversikten konkludere at det muligens kan være en tilleggseffekt i å plassere lokale antibiotika i lommene ved SRP. Men tilleggseffekten må forventes å være liten og av tvilsom klinisk verdi.

English summary

Preus HR, Mjøen E, Romstad E, Gjermo P.

Are topically delivered antibiotics beneficial as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal diseases? A systematic review

Nor Tannlegeforen Tid 2007; 117: 316–20.

Local antibiotics have been reported successful in treatment of periodontitis. However, design, stringency, and outcome in such studies seem variable. Thus our focused question was: Are scaling and root planing (SRP) with adjunctive topical antibiotics superior to SRP alone in treating chronic periodontitis? Reports from 1990 to 2003 were electronically searched using the terms «periodontitis»/«periodontology» combined with «local antibiotics»/«topical antibiotics». Only blinded, randomized controlled clinical trials (RCTs), comprising more than 20 patients diagnosed with chronic periodontitis, adjunctively treated with a single, topical antibiotic, and with a follow-up of more than 3 months were accepted. Treatment outcome was assessed by changes in clinical attachment level from baseline to end of study. The initial searches produced 198 articles which eventually were reduced to 11 according to the inclusion criteria. The analyses displayed a possible benefit of applying topical antibiotics in conjunction with SRP. However, the benefit was small and of doubtful clinical significance.

Referanser

1. Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5: 66–77.
2. Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64, suppl. 8: 772–81.
3. Grossi SG, Ambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260–7.
4. Socransky SS, Haffajee AD. Microbiological risk factors for destructive periodontal diseases. In: Bader JD, ed. Risk assessment in dentistry. Chapel Hill NC: University of North Carolina Dental Ecology; 1990; p. 79–90.
5. Preus HR. The use of antibiotics in periodontal disease control. In: Preus HR, Laurell L, eds. In: Periodontal diseases. A manual of diagnosis, treatment and maintenance. London: Quintessence Publishing Company Co. Ltd; 2003: p. 55–66.
6. Quee TC, Chan EC, Clark C, Lautar-Lemay C, Bergeron MJ, Bourgouin J, et al. The role of adjunctive Rodogyl therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiologic study. *J Periodontol* 1987; 58: 594–601.
7. Olsvik B, Flynn MJ, Tenover FC, Slots J, Olsen I. Tetracycline resistance in *Prevotella* isolates from periodontally diseased patients is due to the tet (Q) gene. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 304–8.

8. Tonetti MS: The topical use of antibiotics in periodontal pockets. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, eds. Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology. Chemicals in Periodontics. Berlin: Quintessence books 1997; p. 78–109.
9. Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999; 70: 1–7.
10. Eickholz P, Kim TS, Bürklin T, Schacher B, Renggli HH, Schaecken MT et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 108–17.
11. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *Br Dent J* 1998; 184: 548–52.
12. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 447–52.
13. Friesen LR, Williams KB, Krause LS, Killoy WJ. Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73: 13–9.
14. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 1058–66.
15. Timmerman MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJ, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 707–16.
16. Graça MA, Watts TL, Wilson RF, Palmer RM. A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 249–53.
17. van Steenberghe D, Rosling B, Söder PO, Landry RG, van der Velden U, Timmerman MF, et al. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 657–67.
18. Tonetti MS, Cortellini P, Carnevale G, Cattabriga M, de Sanctis M, Pini Prato GP. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 728–36.
19. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlström BL, Lowenguth RA, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 1995; 66: 692–9.
20. Machion L, Andia DC, Benatti BB, Carvalho MD, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a clinical study. *J Periodontol* 2004; 75: 464–9.
21. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 61–8.
22. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 685–91.
23. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 437–60.
24. Abdellatif HM, Burt BA. An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants for periodontitis. *J Dent Res* 1987; 66: 13–8.

Adresse: Hans R. Preus, Avdeling for periodonti, postboks 1109 Blindern, 0317 Oslo

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.