

HOVEDPUNKT

- Generelt om antibiotika for lokal anvendning
- Lokal antibiotika ved slemhinneinfektioner
- Lokal antibiotika ved parodontit/peri-implantit behandling
- Lokal antibiotika ved behandling av rotkanaler

FORFATTER

Gunnar Dahlén, professor emeritus, övertandläkare. Oral Mikrobiologi och Immunologi, Institutionen för Odontologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet.

Lokal antibiotika-behandling i tandvården

Gunnar Dahlén

Lokal behandling med antibiotika mot bakteriella infektioner ska ske så lite som möjligt och bara på klara indikationer. Indikationer för lokal antibiotikabehandling är dock mycket sällsynta. Vid orala svampinfektioner är lokalbehandling med nystatin första handspreparat. Vid svåra infektioner, speciellt hos patienter med sviktande infektionsförsvar kan systemisk behandling med fluconazole vara ett bra alternativ. I de flesta fall, framförallt vid infektioner i tandköttsfickor, runt implantat och i rotkanaler gäller kemo-mekanisk behandling effektivare än lokal behandling med antibiotika.

Korresponderende forfatter: Gunnar Dahlén, prof. em., Oral Mikrobiologi och Immunologi, Institutionen för Odontologi, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet. Box 450, 40530 Göteborg, Sverige. E-post dahlen@odontologi.gu.se

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 238–41

Lokal antibiotikabehandling har kommit att användas i tandvården om än i en begränsad omfattning. En avgörande faktor är ett svagt vetenskapligt stöd för att rekommendera lokal antibiotika (1,2). En annan begränsande faktor har varit tillgången på preparat och beredningsformer som har varit framtagna för lokal användning. I många fall har man kunnat använda sådana som varit ämnat för annan behandling exempelvis hud och ögon. Preparat och beredningsformer med direkt avsikt att användas vid orala infektioner är få (3). De som finns tillgängliga har inte fått särskilt stort genomslag i tandvården och en begränsad efterfrågan har lett till att tillverkarna har dragit in preparat eller vissa beredningsformer. I denna artikel sammanfattas för- och nackdelar samt olika indikationer för lokal antibiotikabehandling.

Generellt om antibiotika för lokal användning

De fördelar som finns med lokal antibiotikabehandling är främst att man kan använda betydligt högre koncentrationer och att man i och med detta undviker onödiga systemeffekter och biverkningar. En högre koncentration än den som man uppnår vid systemisk behandling är i vissa fall absolut nödvändig om man skall få någon effekt på mikroorganismerna. De infektioner där lokal antibiotikabehandling kan vara tillämplig är oftast ytliga på slemhinnor och tänder. Här befinner sig mikroorganismerna i biofilmer där det krävs högre koncentrationer av antibiotika för att erhålla en antimikrobiell effekt (4). Biofilmer skyddar de ingående mikroorganismerna genom att begränsa penetrationen och inhibera effekten av antibiotika. Vidare har mikroorganismerna i en biofilm låg metabolism och tillväxt och det krävs därför mycket höga koncentrationer för att uppnå någon antimikrobiell effekt. Detta är typiskt för kroniska infektioner som exempelvis kronisk marginal och apikal parodontit som båda är associerade med en biofilm på tandens rotyta respektive rotkanal. Man kan generellt tillägga att som vid all infektionsbehandling mängden mikroorganismer skall reduceras mekaniskt eller genom dränage och i kombination med att man applicerar eller spolat med antiseptika/desinfektionsmedel. Om sådan behandling görs noggrant är det svårt att påvisa någon tilläggs-effekt med en lokal antibiotika.

En viktig faktor att ta hänsyn till i all antimikrobiell påverkan förutom koncentrationen är tidsaspekten som i de flesta fall av lokal antimikrobiell behandling (t.ex. munsköljningar) är alldeles för kort för att få avsedd effekt. För att öka tiden är det nödvändigt med någon form av bärare exempelvis salva, sugtablett, proteser, bettskena mm. annars spolat preparatet bort av saliven inom några minuter. För parodontal behandling har man också testat geler och rörformiga fibrer som långsamt släpper ifrån sig preparatet. Inom endodontin har man fördelen av att rotkanalen själv kan utgöra bär-

are. Men sådana bärare är tekniskt komplicerade och är inte möjliga att hantera för patienten själv.

En nackdel som har diskuterats är om lokal antibiotika kan ge ökad sensibilisering hos patienter och om det ger ökad risk för resistensutveckling (2). Sensibilisering blev ett problem på 1940 och 50-talet när antibiotika kom att användas okritiskt och ingick i hudsalvor och deodoranter som smetades ut över stora hudområden med en påföljande risk för utveckling av allergi. Om resistensutvecklingen påskyndas vid lokal behandling jämfört med systemisk finns inga klara belägg för (2) men det kan anföras att all antibiotika exposition innebär ett selektivt tryck på den antibiotikakänsliga mikrofloran samtidigt som det gynnar de mer resistenta mikroorganismerna. Likaså bör all antibiotikabehandling ske så kortvarigt som möjligt och framför allt inte användas som ett desinfektionsmedel. Det har vi bättre och effektivare medel för. Man skall också observera att antibiotika inte i första hand är bakteriocida utan tillväxthämmande även i de koncentrationer man kan få vid lokal applicering (jfr biofilmer). Antibiotika skall användas så lite som möjligt och endast på korrekt indikation och då som komplement till mekanisk behandling.

Lokal antibiotika vid slemhinneinfektioner

Slemhinneinfektioner kan vara orsakade av både svamp och bakterier. Typiskt för dessa slemhinneinfektioner är att de är opportunistiska och företrädesvis drabbar individer med nedsatt allmäntillstånd eller nedsatt infektionsförsvar. Även lokala faktorer kan öka risken för svampinfektion som t. ex. helprotes, protetiska konstruktioner, mucositer och leukoplakier som innebär en ökad risk för infektion (5). Sådana faktorer stör den normala balansen på slemhinnan och en överväxt av icke orala mikroorganismer (dysbios) kan uppträda och med symptom (sveda) och obehag som följd. Lokal antibiotika kan användas direkt på läsionerna. Dock kan tilläggas att effekten är begränsad om patienten står på immunosupprimerande mediciner eller har sjukdomar som gör dem mer infektionskänsliga. Här är i så fall syftet att begränsa spridning av infektionen, t.ex. till lungorna. Eftersom det klinisk inte alltid går att avgöra om man har en svampinfektion eller bakteriell infektion kan man med fördel ta ett mikrobiellt prov för att avgöra detta (6).

Bakteriella infektioner på, i eller runt munnen är typiska opportunistiska infektioner, vanligast med *Staphylococcus aureus*, enterokocker eller Gram-negativa stavar (ex enterobakterier, *Klebsiella* och *Pseudomonas*) (5). Dessa mikroorganismer är generellt mycket resistenta mot olika antibiotika och systemisk behandling rekommenderas inte. Användning av lokal antibiotika rekommenderas inte heller i brist på användbara preparat eller beredningsformer. Munvinkel ragader (angulär keilit) och läppsprickor är primärt inte

någon infektion men kan sekundärt infekteras av svamp (Candida arter) hos gamla eller *Staph. aureus* hos unga individer. Det är dock mycket vanligt hos vuxna att munvinkelragader är en blandinfektion av svamp och stafylokokker (se nedan). Långdragna problem med *S. aureus* keiliter kan lokalt behandlas med fucidinsyra (Fucidin 2 % salva, Läkemedelsverket, Uppsala). Uteslut bristtillstånd och andra invärtsmedicinska tillstånd, som också kan utgöra orsak till munvinkelragader (3).

Svampinfektioner i munhålan domineras av Candida arter (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida dublinensis*, *Candida krusei* m.fl.) (7). Orala svampinfektioner har historiskt sett behandlats framgångsrikt med lokala preparat som nystatin (Mycostatin) och amphotericin B och senare mikonazol+hydrokortison (Daktacort) (3). Dessa antifungala medel har funnits i flera olika beredningsformer som salva, kräm, sugtabletter och vagitorier men flera har successivt dragits in. Idag finns nystatin som oral suspension och kräm, amfotericin B som sugtablett (licenspreparat) samt mikonazol + hydrokortison som kräm (3). Mikonazol utan hydrokortison (Daktar) finns som kräm men är tänkt att användas vid svampinfektion på hud och vaginalt men kan också användas lokalt på sekundärt infekterade läppsprickor med svamp. Recidiv av munvinkelragader med svamp är vanligt om inte munhålan samtidigt behandlas med antimykotika. Under de senaste decennierna har nystatin kommit att ersättas av antibiotikaliknande preparat som fluconazole (Diflucan) och då som lättadministrerad systemisk behandling. Följsamheten (compliance) är sannolikt bättre med systemisk fluconazole (kapsel) jämfört med sköljning flera gånger per dag under ett par veckor med nystatin. Under senare år har man registrerat en ökad resistensutveckling hos Candida arter mot dessa antibiotikaliknande antifungala medel medan för preparat som nystatin alt Amphotericin B ännu inte någon resistens finns rapporterad.

Lokal antibiotika vid parodontit/peri-implantitbehandling

Möjligheten att använda lokal antibiotika vid parodontit har prövats med metronidazol, tetracyklin, doxycyklin m.fl. med bärare i form av gel eller fibrer som långsamt frisätter medlet. Många jämförande studier har genomförts utan att man fått tydliga belägg för en generell tilläggseffekt utöver en väl genomförd mekanisk behandling (8). SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) summerade att lokal tilläggsbehandling med 25 procent metronidazol inte resulterar i ett minskad fäste nivå eller sonderingsdjup av tandköttsfickor jämfört med enbart mekanisk plaque kontroll (9). Några rekommendationer från Läkemedelverket finns inte för lokal antibiotika behandling av parodontit (1). Det är osäkert om man kan erhålla någon klinisk effekt av lokal antibiotika eller andra antimikrobiella metoder vid icke kirurgisk eller kirurgisk behandling av peri-implantit (10). Det finns idag inget vetenskapligt stöd för lokal antibiotika behandling vid peri-implantit.

Lokal antibiotika vid behandling av rotkanaler

Det har inte gått att få vetenskapligt stöd för en positiv effekt av lokal applicering av antibiotika i rotkanal (11). Det finns inget antibiotikum som täcker alla förekommande mikroorganismer i rotkanalen. För att uppnå en bredare effekt med lokalt antibiotikum har 3Mix (12) lanserats, där man kombinerar tre antibiotika (metronidazole, ciprofloxacin och minocycline). Det måste anses direkt felaktigt att använda antibiotika som ett desinfektionsmedel. Det finns effektiva och brett verkande desinfektionsmedel (natriumhypoklorit, jodsprit, och klorhexidin) att tillgå för att behandla rotkanalsinfektioner. Det finns därför inte några skäl att använda lokal antibiotika vid endodontisk behandling (1).

REFERENSER

1. Knutsson K, Zimmerman M, Dahlen G, Wahlin YB. Lokal antibiotika behandling. Information från Läkemedelsverket 2014; 1: 54–7. (www.lakemedelsverket.se).
2. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30: 827–60.
3. Rignell L, Mirshahi S. (Redaktörer). Tandvårdens Läkemedel 2018–2019. Bording AB, Borås 2018. (tandrek@vgregion.se).
4. Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol.* 2007; 8: 125–35.
5. Dahlen G. Bacterial infections of the oral mucosa. Review. *Periodontol 2000.* 2009; 49: 13–38.
6. Dahlen G. Etiologi och mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner. Information från Läkemedelsverket 2014; 1: 32–5. (www.lakemedelsverket.se).
7. Samaranayake L, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol 2000.* 2009; 49: 39–59.
8. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016; 71: 82–112.
9. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). Chronic periodontitis – Prevention, diagnosis and treatment: A systematic review. SBU Yellow Report No.169, 2004.
10. Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic conventional review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2015; 1: 22.
11. Bansal R, Jain A. Overview on the current antibiotic containing agents used in endodontics. *N Am J Med Sci.* 2014; 6: 351–8.
12. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M. In vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J.* 1996; 29: 125–30.

ENGLISH SUMMARY

Dahlén G.

Treatment with local antibiotics in dentistry

Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 238–41

Treatment of oral bacterial infections with local antibiotics should be used as little as possible and only on strict indications. Indications for topical use of antibiotics in dentistry are rare. For local treatment of oral fungal infections, nystatin is the drug of choice. In severe fungal infections and in immune-compromised

patients in particular, systemic treatment with fluconazole is recommended. In most cases such as infections in periodontal pockets, peri-implantitis sites and in root canals, chemo-mechanical treatment is more effective than local treatment with antibiotics.