

Συμβολή της συστηματικής και τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών παραγόντων στη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία

Δ. Σακελλάρη

Επίκουρη Καθηγήτρια

Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων
Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Οι σύγχρονες εργαστηριακές γνώσεις αλλά και δεδομένα από κλινικές μελέτες, έχουν οδηγήσει σε περιορισμό της μη ορθολογικής συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας. Από την υπάρχουσα επιστημονική τεκμηρίωση, στις ενδείξεις συστηματικής χορήγησης, παραμένουν οι ασθενείς με επιθετική και προχωρημένη χρόνια περιοδοντίτιδα. Σε αυτά τα περιστατικά, τα αντιμικροβιακά συμβάλλουν στη μη χειρουργική θεραπεία, εφόσον συνταγογραφηθούν σωστά. Τα συστήματα τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών φαίνονται να προσφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα κυρίως στην αντιμετώπιση μεμονωμένων θυλάκων που εμμένουν ή υποτροπιάζουν στη φάση διατήρησης του αποτελέσματος, και αυτή παραμένει η κυριότερη ένδειξη χρήσης τους. Συνιστάται, στην καθημερινή κλινική πράξη, η συμμόρφωση με τις οδηγίες και τα συμπεράσματα ειδικών επιτροπών (διεθνών) επιστημονικών φορέων (οργανώσεων), και όχι μεμονωμένων κλινικών μελετών.

Εισαγωγή

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου στη φάση της αιτιολογικής θεραπείας μπορεί να θεωρηθεί ως “μη ειδική”, μια και ακολουθείται κατά κανόνα η καθιερωμένη μεθοδολογία που βασίζεται στους μηχανικούς χειρισμούς του θεράποντος και στην εφαρμογή σωστής τοματικής υγιεινής από τον ασθενή. Η εξέλιξη των γνώσεων μας, μέσω μελετών των δεκαετιών 1970-1980 που οδήγησαν στην αναγνώριση της χλωρίδας που συνδέεται με την περιοδοντική κα-

ταστροφή, την αιτιοπαθογένεια των νόσων του περιοδοντίου και την τεκμηριωμένη συμμετοχή του βακτηριακού παράγοντα στην παθολογία τους, δικαιολογεί θεωρητικά, την εισαγωγή της χρήσης αντιμικροβιακών στη θεραπευτική μεθοδολογία και αντικατοπτρίζει την προσπάθεια “ειδικής” αιτιολογικής αντιμετώπισης των νόσων του περιοδοντίου.

Ωστόσο, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, πληθώρα ερωτηματικών που περιλαμβάνουν τα

κλινικά και μικροβιολογικά οφέλη των ασθενών, τη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος, και τη συνολική “ανταποδοτικότητα” για τον ασθενή αλλά και την κοινωνία γενικότερα από την εκτεταμένη χρήση τους, σκιάζουν την καθιέρωση της ευρείας χρήσης τους τουλάχιστον σε όλες τις κατηγορίες ασθενών.

Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζεται πλειάδα σχετικών μελετών. Δυστυχώς, οι διαφορές των κλινικών μελετών αυτών σε σχεδιασμό, δοσολογικά σχήματα ή διάρκεια, δυσχεραίνουν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια. Για το λόγο αυτό ιδιαίτερη σημασία αποκτούν οι μετα-αναλύσεις, οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι αναφορές επισήμων επιτροπών, στις οποίες με αυστηρά κριτήρια συνθέτονται τα αποτελέσματα μικρότερης κλίμακας μελετών και εξάγονται πιο έγκριτα συμπεράσματα.

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων και δεδομένων που αφορούν την συμβολή της συστηματικής και τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών στη μη χειρουργική θεραπεία της περιοδοντίτιδας.

Επιστημονικά τεκμηριωμένα κριτήρια επιλογής αντιμικροβιακού στην Περιοδοντολογία

Η συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών (αντιβιοτικών -δηλαδή φυσικών παραγώγων μικροβίων-, ημισυνθετικών ή συνθετικών ουσιών) στην Περιοδοντολογία μπορεί να προσφέρει πλεονεκτήματα που δεν επιτυγχάνονται με τους μηχανικούς χειρισμούς ή τη χρήση αντισηπτικών παραγόντων. Συγκεκριμένα, μέσω της κυκλοφορίας οι αντιμικροβιακές ουσίες μπορούν να προσπελάσουν βακτήρια στον πυθμένα των περιοδοντικών θυλάκων, στις μεσορριζικές περιοχές, στο συνδετικό ιστό και στο επιθηλιακό τοίχωμα, αλλά και σε άλλες εστίες μικροβίων της στοματικής κοιλότητας, όπως οι παριέες, οι αμυγδαλές ή η γλώσσα. Με τον τρόπο αυτό, το κατάλληλο αντιμικροβιακό, μπορεί, θεωρητικά, να συνεισφέρει στην αντιμε-

τώπιση της περιοδοντικής λοίμωξης .

Τα παρακάτω κριτήρια και οι προϋποθέσεις πρέπει να καλύπτονται, ώστε η χορήγηση κάποιου αντιμικροβιακού να συνεισφέρει αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση μιας λοίμωξης.

- Ο υπεύθυνος μικροοργανισμός πρέπει να είναι ευαίσθητος στο αντιμικροβιακό
- Το αντιμικροβιακό πρέπει να φθάνει στην εστία της λοίμωξης σε επαρκείς συγκεντρώσεις που να διατηρούνται, σε επίπεδα και χρόνο, επαρκή για αντιμικροβιακή δράση
- Το αντιμικροβιακό πρέπει να έχει εκλεκτική τοξικότητα για τον παθογόνο μικροοργανισμό, χωρίς να είναι επιβλαβές για τα κύτταρα του ξενιστή
- Ο ξενιστής δεν πρέπει να αναπτύσσει εύκολα ανοχή στο αντιμικροβιακό (Goodson 1994, 1996).

Από τα παραπάνω, είναι προφανές ότι, υπό ιδανικές συνθήκες, όταν κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, ο κλινικός θα πρέπει:

- να γνωρίζει την χλωρίδα της περιοδοντικής βλάβης
- να γνωρίζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αντιμικροβιακών και επιπλέον τις συγκεντρώσεις που μπορούν να επιτύχουν στο περιβάλλον της ουλοδοντικής σχισμής, ώστε να κάνει την τελική επιλογή του αντιμικροβιακού, αλλά και της δοσολογίας που θα συνταγογραφήσει.
- να ζητά εργαστηριακό προσδιορισμό της ευαισθησίας της υποουλικής χλωρίδας ή συγκεκριμένων περιοπαθογόνων στα υποψήφια για χορήγηση αντιμικροβιακά.

Στην πράξη όμως, επικρατούν ιδιαιτερότητες στο περιβάλλον του περιοδοντικού θυλάκου που δυσχεραίνουν την εφαρμογή των παραπάνω κριτηρίων. Η κυριότερη ιδιαιτερότητα θεωρείται η συνεργική δράση πολλών μικροοργανισμών μια και η περιοδοντίτιδα θεωρείται μικτή λοίμωξη. Εξάλλου, σε πολλές χώρες δεν υπάρχουν εξειδικευμένα εργαστήρια που να έχουν την δυνατότητα προσδιορισμού της περιοδοντικής χλωρίδας και της ευαισθησίας των παθογόνων σε διάφορα αντιμικροβιακά. Ενώ ο προσδιορισμός της υποου-

λικής χλωρίδας είναι δυνατόν να επιτευχθεί και με άλλες μεθόδους εκτός από τις καλλιεργητικές, ο προσδιορισμός της ευαισθησίας διαφόρων παθογόνων στα αντιμικροβιακά προϋποθέτει καλλιέργεια των βακτηρίων, με τις γνωστές τεχνικές δυσκολίες.

Επιπρόσθετα, από το 1990 και μετά, οι εξελιγμένες εργαστηριακές τεχνικές, έδωσαν τη δυνατότητα για πληρέστερη μελέτη των συνθηκών στο υποουλικό περιβάλλον, της οργάνωσης και της δομής της μικροβιακής πλάκας και των αλληλοσυσχετισμών των βακτηρίων που μετέχουν σε αυτή. Τα παραπάνω οδήγησαν, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, σε προβληματισμούς σχετικά με τη συστηματική χορήγηση των αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, που μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- Κατά πόσον οι εργαστηριακοί προσδιορισμοί (αποτελεσματικότητα ή συγκεντρώσεων αντιμικροβιακών) αντιστοιχούν στις πραγματικές συνθήκες του υποουλικού περιβάλλοντος;
- Πόσο επηρεάζει η οργάνωση τύπου βιοφίλμ (βιοϋμένιου) την αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών;

- Πόσο συμβάλλει η μη ορθολογική χορήγηση αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, στο μείζονος ιατρικής σημασίας πρόβλημα της αύξησης της αντοχής στα αντιμικροβιακά;

Στα παραπάνω μπορούν να προστεθούν τα γνωστά προβλήματα δυσανεξίας από το γαστρεντερικό, εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων και αυξημένου κόστους θεραπείας, που πιθανώς συνοδεύουν τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών.

Αντιμικροβιακά που χορηγούνται στην Περιοδοντολογία

Οι κύριες κατηγορίες αντιμικροβιακών που χορηγούνται στην Περιοδοντολογία είναι: οι πενικιλίνες, οι τετρακυκλίνες, τα νιτροϊμιδαζόλια, η κλινδαμυκίνη και οι κινολόνες.

Κάθε μια από αυτές τις ομάδες αντιμικροβιακών παραγόντων, παρεμβαίνει σε διαφορετική λειτουργία και διαφορετικό -τοπογραφικά- τμήμα του βακτηριακού κυττάρου (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Γνωστά αντιμικροβιακά στην Περιοδοντολογία, γενικές αντενδείξεις σημείο δράσης, λειτουργία του βακτηριακού κυττάρου στην οποία παρεμβαίνουν και συνηθέστερες παρενέργειές τους (βασισμένος στους Slots και Ting 2002, van Winkelhoff και συν. 1996).

Αντιμικροβιακό	Γενικές Αντενδείξεις	Σημείο δράσης	Λειτουργία στην οποία παρεμβαίνει	Συνηθέστερες παρενέργειες
Πενικιλίνες	Γνωστή υπερευαισθησία στις πενικιλίνες	κυτταρικό τοίχωμα	σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος	Υπερευαισθησία (ερύθημα): 5% Διάρροια: 5%
Τετρακυκλίνες	Παιδιά <12 ετών Γνωστή υπερευαισθησία Ηπατικές διαταραχές	εσωτερικό του βακτηρίου	πρωτεϊνική σύνθεση	Φωτοευαισθησία
Μετρονιδαζόλη	Γνωστή υπερευαισθησία Νευρολογικές διαταραχές Διαταραχές αιμοποιητικού	εσωτερικό του βακτηρίου	βακτηριακό DNA (θραύση)	Ναυτία, έμετοι: 12%
Κλινδαμυκίνη	Γνωστή υπερευαισθησία	εσωτερικό του βακτηρίου	πρωτεϊνική σύνθεση	Διάρροια: 7%
Κινολόνες	Γνωστή υπερευαισθησία Παιδιά <16 ετών Συνδυασμός ηπατικών και νεφρικών διαταραχών	εσωτερικό του βακτηρίου	σύνθεση βακτηριακού DNA (αναστολή)	Ναυτία, έμετοι: 5% Φωτοευαισθησία

Στα Gram- θετικά βακτήρια η πρόσβαση των **πενικιλινών** στο εσωτερικό τους είναι ευκολότερη ενώ αντίθετα στα Gram-αρνητικά βακτήρια πρέπει να διαπεραστεί το εξωκυτταρικό τοίχωμα. Ορισμένες ημισυνθετικές πενικιλίνες, όπως η αμοξικιλίνη, διαχέονται ευκολότερα στο εσωτερικό των Gram-αρνητικών βακτηρίων και έχουν κατά συνέπεια ευρύτερο φάσμα δράσης, γεγονός που δικαιολογεί την εφαρμογή τους στην Περιοδοντολογία. Δυστυχώς, στον ενδοκυττάριο χώρο των Gram-αρνητικών βακτηρίων βρίσκονται οι β-λακταμάσες, ένζυμα που υδρολύουν τις πενικιλίνες και συμβάλλουν στην αντοχή των βακτηρίων. Από το 1950, έτος αναγνώρισης της β-λακταμάσης με τον κωδικό TEM-1 σε Έλληνα ασθενή (!) μέχρι σήμερα, έχουν εμφανισθεί πάνω από 100 διαφορετικές λακταμάσες, πολλές από τις οποίες είναι προϊόντα μετάλλαξης άλλου ενζύμου (Bradford 2001). Αντίθετα οι β-λακταμάσες των Gram-θετικών βακτηρίων εκλύονται στο εξωτερικό τους, με αποτέλεσμα να δρουν ανασταλτικά στις πενικιλίνες επιπλέον και στο χώρο αυτό, προστατεύοντας και Gram-αρνητικά βακτήρια της περιοχής.

Οι **τετρακυκλίνες** υπήρξαν, στο παρελθόν, ιδιαίτερα δημοφιλής κατηγορία αντιμικροβιακών σε πολλές ιατρικές ειδικότητες -και στην Περιοδοντολογία- λόγω του ευρέος φάσματός τους που περιλαμβάνει Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια, αλλά και χλαμύδια, ρικέτσιες, μυκοπλάσματα και παράσιτα, και ταυτόχρονα των μικρών, γενικά, παρενεργειών τους. Οι τετρακυκλίνες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στη θεραπεία λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα, αλλά σε χαμηλές δοσολογίες και σαν παράγοντες αύξησης βάρους στην κτηνοτροφία. Η εκτεταμένη χρήση τους οδήγησε δυστυχώς στην εμφάνιση αντοχής στην κατηγορία αυτών των αντιμικροβιακών, με συνέπεια τον αντίστοιχο περιορισμό της χρήσης τους στις μέρες μας και την αντικατάστασή τους από νεότερα, πολλές φορές ακριβότερα αντιμικροβιακά. Παρόλα αυτά, οι τετρακυκλίνες, τη δεκαετία του 1980, συνταγογραφούνταν συχνά στην Περιοδοντολογία λόγω της δραστηρότητάς τους στα περιοπαθογόνα βακτήρια, τουλάχιστον

in vitro, της διαθεσιμότητάς τους στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής και της δέσμευσής τους στους οδοντικούς ιστούς από όπου απελευθερώνονται με βραδύ ρυθμό.

Σημειωτέον ότι πιο πρόσφατες έρευνες φαρμακοκινητικής έθεσαν υπό αμφισβήτηση τη μέχρι πρόσφατα αποδεκτή άποψη ότι όλες οι τετρακυκλίνες επιτυγχάνουν πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (Pascale και συν.1986) σε σύγκριση με τον ορό (Stoller και συν.1998, Sakellari και συν. 2000).

Οι τετρακυκλίνες, αφού διαπεράσουν το κυτταρικό τοίχωμα, δρουν στο εσωτερικό των βακτηριακών κυττάρων και συγκεκριμένα παρεμβαίνουν στην πρωτεϊνική σύνθεση, δρώντας στο βακτηριακό ριβόσωμα. Με τον τρόπο αυτό, αναστέλλεται η παραγωγή νέων πρωτεϊνών από το βακτηριακό κύτταρο, αλλά δεν προκαλείται απαραίτητα κυτταρικός θάνατος, γι' αυτό οι τετρακυκλίνες θεωρούνται γενικά βακτηριοστατικά αντιμικροβιακά.

Εκτός από την αντιμικροβιακή τους δράση, οι τετρακυκλίνες αναστέλλουν τη δράση της κολλαγενάσης (κυρίως της μεταλλοπρωτεϊνάσης -8 που παράγεται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα) ενζύμου που συμμετέχει στην παθογενετική διαδικασία της περιοδοντικής καταστροφής.

Η **κλινδαμυκίνη** δεν είναι πραγματική μακρολίδη, παρά τις ομοιότητές της με τα αντιμικροβιακά αυτής της κατηγορίας σε αντιμικροβιακό φάσμα και μηχανισμό δράσης. Αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση, με διαφορετικό μηχανισμό από εκείνο των τετρακυκλινών, συνδεδεμένη στην υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος, όπως και η ερυθρομυκίνη. Κατά συνέπεια η κλινδαμυκίνη και η ερυθρομυκίνη έχουν ανταγωνιστική δράση και δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα. Χαρακτηριστικά της κλινδαμυκίνης είναι η εξαιρετική απορροφησιμότητα, η ικανοποιητική συγκέντρωσή της στο οστό, που την κάνει φάρμακο εκλογής στις οστεομυελίτιδες και την οστεονέκρωση και η δραστηρότητά της σε Gram- αρνητικά αναερόβια παρόμοια με τη μετρονιδαζόλη. Κύριο μειονέκτημά της είναι η εμφάνιση ψευδομεμβρανώδους κολίτι-

δας, λόγω αντικατάστασης της χλωρίδας του εντέρου από το *Clostridium difficile*. Η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα οδηγεί σε διάρροιες, έντονους πόνους και πιθανή αφυδάτωση και εμφανίζεται σε συχνότητα 1-10%.

Οι **κινολόνες** είναι νεότερα, καθαρά συνθετικά “αντιμικροβιακά”, που δρουν στο εσωτερικό του βακτηριακού κυττάρου και γενικά θεωρούνται βακτηριοκτόνα. Η λειτουργία στην οποία παρεμβαίνουν είναι η σύνθεση του βακτηριακού DNA (Scheld 2003).

Η αρχική κινολόνη, το ναλιδικό οξύ (1964), δεν έχει πλέον ευρεία χρήση και έχει αντικατασταθεί κλινικά από τις νεότερες κινολόνες (κιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη), που έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα. Οι κινολόνες χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στην κλινική πράξη και μάλιστα κατά κανόνα εμπειρικά, σε περιπτώσεις αποτυχίας παλαιότερων κατηγοριών αντιμικροβιακών. Λόγω του διαφορετικού μηχανισμού δράσης τους, πολλές φορές είναι αποτελεσματικά κατά βακτηρίων που έχουν αναπτύξει αντοχή σε πολλά κλασικά αντιμικροβιακά.

Τέλος, η **μετρονιδαζόλη**, χρησιμοποιήθηκε αρχικά, τη δεκαετία του 1960, για τη θεραπεία κολπίτιδας από τριχομονάδες όπως η *Trichomonas vaginalis* και, μετά την τυχαία ανακάλυψη της παράλληλης αποτελεσματικότητάς της στην οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα, επιβεβαιώθηκε η δραστηριότητά της σε αναερόβιες λοιμώξεις. Έτσι, η χρήση της επεκτάθηκε και σε άλλες νόσους του γυναικείου ουροποιητικού συστήματος, της κοιλιακής χώρας και των περιοδοντικών ιστών. Η μετρονιδαζόλη είναι βακτηριοκτόνος, προκαλώντας θραύση του βακτηριακού DNA. Αρχικές παρατηρήσεις για μεταλλαξιόγόνες-καρκινογόνες ιδιότητές των νιτροϊμιδαζολίων σε πειραματόζωα, δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια, με αποτέλεσμα, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, η μετρονιδαζόλη να χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία του γαστρικού έλκους που οφείλεται στο *Helicobacter pylori*.

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα αναερόβια Gram-αρνητικά περιοπαθογόνα βακτήρια είναι ευαί-

σθητα στη μετρονιδαζόλη *in vitro* (Abu Fanas και συν.1991), και ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η διαπίστωση ότι η χορήγησή της δεν επηρεάζει τα Gram-θετικά βακτήρια της υποουλικής χλωρίδας που είναι συμβατά με την περιοδοντική υγεία. Το σημαντικό περιοπαθογόνο *A. actinomycetemcomitans*, που είναι μικροαερόφιλο θεωρείται ανθεκτικό στη μετρονιδαζόλη (Madinier και συν.1999), αλλά τα τελευταία χρόνια, η συνδυασμένη χορήγησή της με αμοξυκιλλίνη, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην εκρίζωση του βακτηρίου αυτού από τους περιοδοντικούς θυλάκους και μάλιστα για μεγάλο χρονικό διάστημα (μέχρι 2 έτη). Σαν πιθανή εξήγηση της συνέργειας των δύο αντιμικροβιακών αναφέρεται η αυξημένη πρόσληψη της μετρονιδαζόλης από τον *A. actinomycetemcomitans*, όταν ταυτόχρονα χορηγείται αμοξυκιλλίνη (Pavicic και συν. 1994 α).

Αμφισβητήσεις που αφορούν την συμβολή της συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία

Είναι γνωστό ότι ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντιμικροβιακών γίνεται σε καθαρή καλλιέργεια μεμονωμένων ειδών βακτηρίων της υποουλικής χλωρίδας και αφορά συνήθως 10^5 βακτήρια/ml. Ωστόσο, σήμερα γνωρίζουμε ότι οι αριθμοί των βακτηρίων, ιδιαίτερα στον περιοδοντικό θύλακο πιθανότατα είναι πολύ μεγαλύτεροι και φθάνουν τα 10^9 βακτηριακά κύτταρα. Άμεση κλινική συνέπεια αυτής της γνώσης, είναι η αναγκαιότητα ελάττωσης του συνολικού βακτηριακού φορτίου, όπως επιτυγχάνεται με τη μηχανική διατάραξη της μικροβιακής πλάκας (αποτρύγωση-ριζικές αποξέσεις) και η αμφισβήτηση της ωφελιμότητας των αντιμικροβιακών ως μονοθεραπεία (εάν η χορήγησή τους δε συνοδεύεται από μηχανικούς χειρισμούς).

Εξάλλου, ένα αντιμικροβιακό έστω και αν είναι δραστικό *in vitro* σε μεμονωμένο βακτηριακό είδος, είναι δυνατόν να αδρανοποιηθεί *in vivo* στο υποουλικό περιβάλλον από άλλους μικροοργανισμούς. Το φαινόμενο αυτό “προστασίας”, έχει α-

ναφερθεί, για συγκεκριμένα βέβαια στελέχη του *F.nucleatum* και τη μετρονιδαζόλη, ενώ είναι γνωστή η δυνατότητα αδρανοποίησης των β-λακταμικών αντιμικροβιακών όπως η αμοξυκιλλίνη, μέσω λακταμασών που παράγονται από βακτήρια του στοματικού περιβάλλοντος, όπως είδη του γένους *Prevotella*, η *Eikenella corrodens* και διάφοροι στρεπτόκοκκοι.

Είναι πλέον γνωστό ότι η μικροβιακή πλάκα στη στοματική κοιλότητα έχει τη χαρακτηριστική δομή και οργάνωση των βιοϋμενίων ή βιοφίλμ (Σακελλάρη και Κωνσταντινίδης 2003). Υπενθυμίζεται ότι τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί η κλινική σημασία των βιοφίλμ σε διάφορα νοσήματα μικροβιακής αιτιολογίας (ωτίτιδα, βαλβιδοπάθειες, πνευμονία σε κυστική ίνωση), ανάμεσα στα οποία και η περιοδοντίτιδα, καθώς και σε λοιμώξεις εμφυτευμένων ιατρικών συσκευών όπως οι ενδοτραχειακοί και οι ενδοφλέβιοι καθετήρες, οι φρακοί επαφής και οι τεχνητές βαλβίδες (Costerton και συν.1999).

Τα βιοφίλμ αναγνωρίστηκαν αρχικά στη φύση και μεγάλο τμήμα της ανάπτυξης της έρευνάς τους οφείλεται στο ενδιαφέρον της βιομηχανίας για τα βιοφίλμ που σχηματίζονται σε αβιωτικές επιφάνειες όπως οι αγωγοί νερού και πετρελαίου ή οι καρίνες των πλοίων. Το έναυσμα για τις παραπάνω έρευνες ήταν η διαπίστωση ότι πολλές φορές οι μικροοργανισμοί στην φύση προτιμούν να σχηματίζουν “κοινότητες” πάνω σε επιφάνειες (sessile communities) από το να ζούν μεμονωμένα (planctonic ή free-floating). Η παραπάνω διαπίστωση ήταν ανατρεπτική γιατί ένας μεγάλος όγκος των πληροφοριών μας για την φυσιολογία και την γενετική των μικροοργανισμών προέρχεται από εργαστηριακές καλλιέργειες τους σε υγρά θρεπτικά υλικά και όχι σε επιφάνειες.

Κοινά χαρακτηριστικά των βιοφίλμ, είναι η παρουσία **μικροβίων, εξωκυττάρου υποστρώματος** που τα ίδια παράγουν και το οποίο τα περιβάλλει, και η ύπαρξη μιας **σταθερής επιφάνειας** (Donlan και Costerton, 2002). Ωστόσο, από το 1995 και μετά, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε και σε άλλα χαρακτηριστικά των μικροβίων που συμμετέχουν σε βιοφίλμ, που τα διαφοροποιούν από

τα ομοειδή τους που αναπτύσσονται μεμονωμένα. Το έναυσμα έδωσαν οι διαπιστώσεις ότι με την αρχική προσκόλληση των μικροβίων σε κάποια επιφάνεια, διεγείρεται η έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων τους που ελέγχουν την παραγωγή και σύνθεση ουσιών απαραίτητων για το σχηματισμό του βιοφίλμ (Davies και συν.1998, Sutherland 2001). Η στενή γειτνίαση και η μεγάλη πυκνότητα των μικροβιακών κυττάρων στο περιβάλλον του βιοφίλμ προσδίδουν στα κύτταρά του την ιδιότητα του “quorum sensing”, δηλαδή της δυνατότητας γονιδιακής τροποποίησης τους, λόγω της έντονης ανταλλαγής χημικών “μηνυμάτων” μεταξύ τους (Donlan 2002). Επιπλέον, οι ανταλλαγές γενετικού υλικού, όπως γονιδίων που μεταφέρουν την ιδιότητα αντοχής σε αντιμικροβιακά, μεταξύ των βακτηρίων στα βιοφίλμ, φαίνεται να γίνονται με πολύ υψηλό ρυθμό και συχνότητα (Hausner και Wuertz, 1999).

Οι δομικές ιδιαιτερότητες των βιοφίλμ και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των μικροβίων που συμμετέχουν σε αυτά, προσφέρουν ιδιαίτερη αντοχή στα βιοφίλμ, όσον αφορά τις αντιμικροβιακές ουσίες. Είναι γνωστή η δυσκολία της εκρίζωσης των εγκατεστημένων βιοφίλμ μέσω αντιμικροβιακών και οι πιθανότεροι αλλά αδιευκρίνιστοι ακόμη μηχανισμοί είναι οι παρακάτω:

- Μικρότερη διείσδυση - διάχυση των αντιμικροβιακών στο εσωτερικό των βιοφίλμ (penetration limitation)
- Μικρότερη δραστηριότητα των αντιμικροβιακών, λόγω χαμηλότερου ρυθμού ανάπτυξης των μικροβίων στα βιοφίλμ ή άλλων μεταβολών στη φυσιολογία των μικροβιακών κυττάρων (physiologic limitation)(Anderl και συν. 2000, Stewart & Costerton 2001, Dunne 2002).

Εξάλλου, ενδιαφέρουσα είναι η άποψη σύμφωνα με την οποία η αντοχή των βιοφίλμ στα αντιμικροβιακά οφείλεται στην παρουσία ορισμένων πολύ ανθεκτικών κυττάρων, των “επίμονων” (persisters) και όχι στην αύξηση της αντοχής όλων των μικροβίων που μετέχουν στο βιοφίλμ (Lewis 2001, Sporing & Lewis 2001). Η χορήγηση ενός αντιμικροβιακού, θα επηρεάσει την πλειοψηφία των μικροβίων του βιοφίλμ, που είναι ευαίσθητα,

αλλά οι “επίμονες”-ανθεκτικές μορφές θα παραμείνουν, θα πολλαπλασιασθούν και θα ξαναδημιουργήσουν το βιοφίλμ.

Ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς που το επιτρέπουν, τα βιοφίλμ όντως είναι ανθεκτικότερα στις αντιμικροβιακές ουσίες. Κατά συνέπεια, πολύ λογικά, τα τελευταία χρόνια έχουν διατυπωθεί έντονες αμφισβητήσεις όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των γνωστών δοσολογικών σχημάτων στην Περιοδοντολογία.

Ιδιαίτερη τεχνική δυσκολία δημιουργεί η πολυμικροβιακή φύση του βιοφίλμ της ουλοδοντικής σχισμής και του περιοδοντικού θυλάκου, και υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που αναφέρονται σε ευαισθησία πολυμικροβιακών βιοφίλμ (όπως τα στοματικά) στα αντιμικροβιακά (Pratten και συν. 1998 α).

Ήδη από το 1996, αναφέρονται ερωτηματικά ως προς την αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών, όπως χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα στην Περιοδοντολογία, σε συνάρτηση με την δομή του βιοφίλμ και την προστατευτική δράση των εξωπολυσακχαριτών (van Winkelhoff και συν. 1996). Σε πρόσφατα άρθρα που μελετούν τη δραστηριότητα αντιμικροβιακών στο περιοδοντικό περιβάλλον, τίθενται πλέον προβληματισμοί και γίνονται - εμπειρικοί ακόμη - υπολογισμοί και αυθαίρετες αναγωγές των απαιτούμενων συγκεντρώσεων των αντιμικροβιακών, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα βακτήρια στο περιοδοντικό περιβάλλον αναπτύσσονται με τη μορφή βιοφίλμ (Kleinfelder και συν. 1999). Βέβαια, προς το παρόν, δεν γνωρίζουμε εάν οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την εξάλειψη των περιοπαθογόνων βακτηρίων στην κλινική πράξη είναι 2, 3 ή 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που προσδιορίζονται στο εργαστήριο, ούτε γνωρίζουμε τις ακριβείς φαινοτυπικές μεταβολές των βακτηρίων που συνεισφέρουν στη δυσκολότερη εκρίζωση του βιοφίλμ.

Αν και στις σχετικές μελέτες ενιαίο είναι το εύρημα της μεγαλύτερης αντοχής των βιοφίλμ σε αντιμικροβιακά όπως η δοξυκυκλίνη, η τετρακυκλίνη, η αμοξικιλίνη και άλλες αντιμικροβιακές ουσίες, όπως η χλωρεξιδίνη (Wilson και συν. 1996,

Pratten & Wilson 1999, Pratten και συν. 1998 β,γ, Zaura-Arite και συν. 2001), τυχόν διαφορές στα αποτελέσματά τους αποδίδονται σε τεχνικής φύσης θέματα, όπως το εργαστηριακό μοντέλο βιοφίλμ που χρησιμοποιήθηκε, η ηλικία του βιοφίλμ, το θρεπτικό υλικό κ.λ.π.

Δυστυχώς, φαίνεται ότι απέχουμε πολύ από την καθιέρωση μιας συγκεκριμένης μεθοδολογίας για τη μελέτη της δράσης των αντιμικροβιακών σε στοματικά βιοφίλμ, που θα επιτρέψει συγκρίσιμα αποτελέσματα αλλά και θα οδηγήσει στη διαμόρφωση οδηγιών για την κλινική πράξη.

Ένας επιπρόσθετος προβληματισμός για την συνταγογράφηση αντιμικροβιακών στην περιοδοντολογία αφορά την ενδεχόμενη συμβολή στο ανησυχητικό παγκόσμιο φαινόμενο της αντοχής.

Η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά, είναι ένα βιολογικό φαινόμενο που παρατηρείται στη φύση, ως μηχανισμός άμυνάς τους και φυσικής επιλογής. Όταν ένας μικροβιακός πληθυσμός εκτεθεί σε μια αντιμικροβιακή ουσία, τα ευαίσθητα μέλη του θα υποκύψουν, ενώ τα ισχυρά θα επιβιώσουν και θα πολλαπλασιασθούν, μεταβιβάζοντας τα γονίδια που τους εξασφαλίζουν την αντοχή στα θυγατρικά τους κύτταρα, ή, πιθανόν, σε άλλους διαφορετικούς μικροοργανισμούς. Η φυσική αυτή διαδικασία ωστόσο, στις μέρες μας, έχει μεταμορφωθεί σε μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, λόγω της εντυπωσιακής αύξησης του ρυθμού εμφάνισής της. Η αντοχή των μικροβίων στα αντιμικροβιακά είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα κακής χρήσης των όπλων που εξελίχθηκαν για την καταπολέμηση των λοιμωδών νοσημάτων και βέβαια, σε γενικές γραμμές, οφείλεται αφενός στην κατάχρηση των αντιμικροβιακών στις αναπτυσσόμενες χώρες και αφετέρου στην κακή ή μη επαρκή χρήση τους στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Το περιβάλλον του περιοδοντικού θυλάκου, χάρη στα πολυάριθμα γένη και είδη που περιέχει, προσφέρεται ιδιαίτερα για μεταβίβαση αντοχής σε αντιμικροβιακά. Μετά την χορήγηση αντιμικροβιακών, όπως προκύπτει από τις σχετικές μελέτες, παρατηρείται διαφοροποίηση των αναλογιών των γενών και ειδών της υποουλικής χλωρί-

δας. Η αύξηση της αναλογίας συγκεκριμένων γένων και ειδών μπορεί να σημαίνει:

- Εξάλειψη ή μείωση των μικροβίων που είναι ευαίσθητα στο αντιμικροβιακό και αύξηση της αναλογίας των μικροβίων που δεν είναι ευαίσθητα τα οποία παραμένουν και πολλαπλασιάζονται κυριαρχώντας στην υποουλική χλωρίδα. Το φαινόμενο αυτό δεν είναι απαραίτητα επιζήμιο, ιδιαίτερα εάν τα μικρόβια που παραμένουν και κυριαρχούν δεν είναι περιοπταθογόνα. Αυτό παρατηρείται στο περιοδοντικό περιβάλλον, μετά την χορήγηση τετρακυκλινών, οπότε παραμένουν είδη των γενών *Actinomyces* και *Streptococcus*, που κατά κανόνα συνδέονται με περιοδοντική υγεία. Παρόμοια η χορήγηση μετρονιδαζόλης, λόγω του στενού φάσματος δράσης της, αφήνει ανεπηρέαστα τα αερόβια μικρόβια που επίσης δεν είναι από τα κύρια περιοπταθογόνα.
- Εξάλειψη ή μείωση ορισμένων στελεχών ενός βακτηριακού είδους και παραμονή άλλων ανθεκτικών στελεχών του ίδιου είδους που πολλαπλασιάζονται και κυριαρχούν στην χλωρίδα. Εάν τα στελέχη που παραμένουν είναι παθογόνα για τους περιοδοντικούς ιστούς, η αύξηση της αναλογίας τους είναι επιζήμια. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί, εάν γίνει εμπειρική, και όχι μετά από αντιβιογράμμα χορήγηση αντιμικροβιακού,
- Εμφάνιση νέων ανθεκτικών στελεχών.

Τα τελευταία φαινόμενα αποτελούν το επίφοβο σημείο της αδικαιολόγητης χορήγησης αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, αν και η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται νέα ανθεκτικά στελέχη στο περιβάλλον των θυλάκων είναι άγνωστη.

Όσον αφορά στη διαχρονική μεταβολή της αντοχής της περιοδοντικής χλωρίδας σε διάφορα αντιμικροβιακά, αξιοσημείωτη είναι η μελέτη της ομάδας του Clay Walker και των συνεργατών του σε Πανεπιστήμιο της Florida, που έδειξε σημαντικότερη αύξηση της αντοχής στις πενικιλίνες (ιδιαίτερα την αμοξυκυλλίνη) και στις τετρακυκλίνες μέσα σε μία δεκαετία, αλλά έλλειψη μεταβολών στην αντοχή στην ερυθρομυκίνη και την κλινδα-

μυκίνη (Walker 1996). Τα περισσότερα είδη που παρουσίασαν αύξηση της αντοχής ανήκαν στα γένη *Actinomyces*, *Streptococcus* και *Prevotella*.

Σήμερα γνωρίζουμε πως μια κύρια πηγή των β-λακταμασών στο περιοδοντικό περιβάλλον είναι είδη του γένους *Prevotella*, όπως η *P. intermedia*, γνωστό περιοπταθογόνο βακτήριο. Παραγωγή β-λακταμασών έχει ήδη αναφερθεί ακόμη για το *Fusobacterium nucleatum*, τον *Tamella forsythia*, και για την *Eikenella corrodens*, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί για τον *Porphyromonas gingivalis* (van Winkelhoff και συν. 1997, Fosse και συν. 1999, Herrera και συν. 2000). Και στην περίπτωση της περιοδοντικής χλωρίδας, η αύξηση της αντοχής στα β-λακταμικά αντιμικροβιακά αυξάνεται αναλογικά με την κατανάλωση και χρήση τους. Ενδεικτικά, από μελέτη του van Winkelhoff και των συνεργατών του (2000), στην οποία συγκρίθηκε η αντοχή της υποουλικής χλωρίδας σε αντιμικροβιακά όπως η πενικιλίνη και η αμοξυκυλλίνη, μεταξύ περιοδοντικών ασθενών από την Ισπανία και την Ολλανδία, διαπιστώθηκαν μεγάλες διαφορές που αντικατοπτρίζουν τις διαφορές μεταξύ των δύο χωρών στην αντιβιοτική πολιτική (αυστηρή συνταγογράφηση στην Ολλανδία, υπέρμετρη χρήση στην Ισπανία). Στην μελέτη αυτή, ο συνδυασμός αναστολέα β-λακταμασών (κλαβουλανικό οξύ) με την αμοξυκυλλίνη ήταν αποτελεσματικός κατά των βακτηρίων που εξετάστηκαν.

Επιστημονική τεκμηρίωση της συμβολής της συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών στη μη χειρουργική θεραπεία

Οι εμπειριστατωμένες κλινικές έρευνες, οι οποίες εκτιμούν τα οφέλη της συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, άρχισαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και αφορούσαν αρχικά ασθενείς με εντοπισμένη νεανική περιοδοντίτιδα (LJP Localized Juvenile Periodontitis), νοσολογική οντότητα που αντιστοιχεί -μερικώς- στη σημερινή εντοπισμένη επιθετική περιοδοντίτιδα. Η πρώτη αναφορά έγινε από τους Slots και συν. (1979), όπου παρουσιάζεται ε-

ντυπωσιακή βελτίωση των κλινικών παραμέτρων και ελάττωση της παθογόνου υποουλικής χλωρίδας -ιδιαίτερα του *A. actinomycetemcomitans*- μετά από χορήγηση υδροχλωρικής τετρακυκλίνης. Στη συνέχεια, πολυάριθμες μελέτες πιστοποίησαν κλινικά οφέλη από τη χρήση των τετρακυκλινών (υδροχλωρικής, δοξυκυκλίνης και μινοκυκλίνης) σε ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη νοσολογική οντότητα (Saxen και συν. 1990, Slots και Rosling 1983), ενώ, σε ασυμφωνία με τα *in vitro* δεδομένα, οι Saxen και Asikainen (1993) διαπίστωσαν μεγαλύτερα κλινικά οφέλη και εξάλειψη του *A. actinomycetemcomitans* μετά από συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης. Οι van Winkelhoff και συν. (1989) διερεύνησαν για πρώτη φορά την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χορήγησης μετρονιδαζόλης και αμοξικιλίνης σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Η διαπίστωση ότι βελτιώθηκαν οι κλινικές παράμετροι και εξαλείφθηκε ο *A. actinomycetemcomitans* για τουλάχιστον 9 μήνες έδωσε το έναυσμα για την εισαγωγή της χρήσης αυτού του σχήματος και σε άλλες νοσολογικές οντότητες στην Περιοδοντολογία.

Σε πολυάριθμες μελέτες διερευνήθηκε ο ρόλος της συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών σε ασθενείς με **χρόνια, επιθετική και εμμένουσα περιοδοντίτιδα**. Σε αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατηγορίες αντιμικροβιακών, διάφορα δοσολογικά σχήματα και για διαφορετική διάρκεια, και έγιναν διάφοροι πειραματικοί σχεδιασμοί. Οι παραπάνω διαφορές είναι τόσο έντονες, ώστε η σύγκριση και η ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων είναι εξαιρετικά δυσχερείς. Χαρακτηριστικά, η Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Περιοδοντολογίας, η οποία ανέλαβε τη σύνταξη αναφοράς-αξιολόγησης του ρόλου της συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία, έκρινε αξιολογήσιμες και συγκρίσιμες μόνο 23 από τις 1300 σχετικές μελέτες (Herrera και συν. 2002). Παρόμοιες δυσχέρειες αναφέρονται και από την αντίστοιχη επιτροπή της Αμερικανικής Ακαδημίας Περιοδοντολογίας (Haffajee και συν. 2003), η οποία μελέτησε 526 αναφορές και τελικά ανέλυσε τις 27.

Για την αναλυτική παρουσίαση και σύγκριση

των διαφόρων μελετών, ο αναγνώστης παραπέμπεται στις αναφορές των επιτροπών (Herrera και συν. 2002, Haffajee και συν. 2003), σε εξαιρετικές σχετικές ανασκοπήσεις (Slots και Rams 1990, van Winkelhoff και συν. 1996, Slots και Ting 2002, Slots 2002 α, β, Teles και συν. 2006, Haffajee και συν. 2006) και στις παλαιότερες αναφορές της Αμερικανικής Ακαδημίας Περιοδοντολογίας (1996) και των Ευρωπαϊκών Συμποσίων (van Winkelhoff και συν. 1993).

Ενδεικτικό της δυσκολίας που παρουσιάζει η ερμηνεία των ευρημάτων είναι οι διαφορές που εμφανίζονται στα πρόσφατα συμπεράσματα των δύο επιτροπών (Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής), όσον αφορά τα οφέλη από τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών στη **χρόνια περιοδοντίτιδα**, οι οποίες χρησιμοποίησαν ως κλινικό δείκτη αξιολόγησης το επίπεδο πρόσφυσης. Συγκεκριμένα, η Αμερικανική Επιτροπή συνδυάζοντας τα ευρήματα 27 μελετών κρίνει ότι η χορήγηση αντιμικροβιακών (ιδιαίτερα τετρακυκλίνης και μετρονιδαζόλης) βελτιώνει τον μέσο όρο επιπέδου πρόσφυσης στους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα, ενώ η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, συνδυάζοντας τα ευρήματα 23 μελετών, τηρεί πιο συντηρητική στάση, διατυπώνοντας τις θέσεις της με κάποια επιφύλαξη, αν και γενικά διαπιστώνει ότι τα αποτελέσματα από τη χορήγηση αντιμικροβιακών στους περιοδοντικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με **επιθετική περιοδοντίτιδα**, είναι θετικά. Και οι δύο επιτροπές δηλώνουν ότι αδυνατούν να διαμορφώσουν συγκεκριμένες οδηγίες προς τους κλινικούς, όσον αφορά το αποτελεσματικότερο αντιμικροβιακό σχήμα και για τις δύο νοσολογικές οντότητες, αλλά και τη χρονική αλληλουχία χορήγησης του (πριν, κατά ή μετά τη μηχανική θεραπεία). Πρόσφατα έχει διατυπωθεί η "αιρετική" άποψη ότι η χορήγηση μετρονιδαζόλης και αμοξικιλίνης σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια περιοδοντίτιδα, χωρίς ταυτόχρονη μηχανική θεραπεία, επιφέρει κλινικές και μικροβιολογικές μεταβολές, αντίστοιχες με εκείνες που επέφερε η διαδικασία της ριζικής απόξεσης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αφορούν ομάδα 20 ατόμων που δεν είχε δεχθεί ποτέ στο παρελθόν περιοδοντική θεραπεία, και ο συνολικός σχεδιασμός των

μελετών είχε ως σκοπό την διερεύνηση του κατά πόσον η χορήγηση αντιμικροβιακών σε κατοίκους αναπτυσσόμενων χωρών θα μπορούσε να υποκαταστήσει σε κάποιο βαθμό τη χρονοβόρα και αυξημένου κόστους περιοδοντική θεραπεία (Lopez και συν. 2006). Η μεγάλη πλειονότητα των Ευρωπαίων επιστημόνων αντιτίθεται στην παραπάνω άποψη και υποστηρίζει, όπως έχει ήδη αναλυθεί, τη συντηρητική προσέγγιση στη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών, χωρίς ωστόσο να έχουν διαμορφωθεί ακόμη σχετικές συγκεκριμένες οδηγίες (van Winkelhoff 2005, Mombelli 2006).

Ωστόσο, σύμφωνα με ευρήματα του Εργαστηρίου μας (Χατζησάββα 2006), ο συνδυασμός όλων των σχετικών ευρημάτων δείχνει περιορισμένα οφέλη από τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα, νοσολογική οντότητα με βραδεία κατά κανόνα εξέλιξη, σε σύγκριση με τη μηχανική θεραπεία. Η παραπάνω διαπίστωση ισχύει ιδιαίτερα για χρόνια περιοδοντίτιδα μέτριας βαρύτητας, ενώ ασθενείς με βαρύτερη περιοδοντική προσβολή ή γενικευμένη υποτροπή στη φάση διατήρησης του αποτελέσματος φαίνεται να οφελούνται από τη χορήγηση αντιμικροβιακών.

Στο σημείο αυτό δημιουργείται εύλογη απορία για την διάσταση των απόψεων που υπάρχει ως προς την αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών όπως αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα και στις διαπιστώσεις ορισμένων κλινικών και μικροβιολογικών μελετών που δείχνουν οφέλη σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα.

Το φαινόμενο αυτό εξηγείται εν μέρει από την άποψη που έχει διατυπωθεί για την ύπαρξη τριών διαφορετικών μικροβιακών οικοσυστημάτων στο υποουλικό περιβάλλον (Socransky & Haffajee, 2002). Το πρώτο είναι στερεά προσκολλημένο στην επιφάνεια του δοντιού και της ρίζας, το δεύτερο καλύπτει το επιθήλιο του θυλάκου και το τρίτο αποτελείται από έναν "χαλαρό", μη συνδεδεμένο πληθυσμό στο περιβάλλον των θυλάκων. Τα βακτήρια που καλύπτουν την επιφάνεια του επιθηλίου ανήκουν στα σημαντικά παθογόνα

του "ερυθρού συμπλέγματος" και δέχονται την επίδραση των αντιμικροβιακών, τα οποία μετά τη συστηματική χορήγηση, φθάνουν στον περιοδοντικό θύλακο μέσω της κυκλοφορίας. Η ελάττωση ή η εξάλειψη αυτών των παθογόνων οδηγεί σε ελάττωση της φλεγμονής και κατά συνέπεια της παροχής θρεπτικών συστατικών για τα υπόλοιπα βακτήρια του υποουλικού περιβάλλοντος. Με την αλλαγή του υποουλικού οικοσυστήματος, επιτυγχάνεται βελτίωση και των κλινικών παραμέτρων.

Είναι ήδη γνωστή η επικρατούσα άποψη ως προς την επίδραση της μηχανικής θεραπείας στην υποουλική χλωρίδα. Η διαδικασία των επιμελών ριζικών αποξέσεων επιφέρει μεγάλη συνολική μείωση του μικροβιακού φορτίου και μεταβολή των αναλογιών των μικροβιακών ειδών, έτσι ώστε παρατηρείται αντικατάσταση των παθογόνων από είδη που είναι συμβατά με την περιοδοντική υγεία. Κατά κανόνα ελλατώνονται τα σημαντικά παθογόνα, ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο μετά τη θεραπεία, και οι χαμηλοί αριθμοί μπορούν να διατηρηθούν μέχρι και 12 μήνες. Η συστηματική λήψη αντιμικροβιακών φαίνεται να βελτιώνει αυτά τα αποτελέσματα, ιδιαίτερα στους βαθείς θυλάκους, και καθυστερεί τον επαναποικισμό με παθογόνα, πιθανότατα λόγω και της ελάττωσης/εξάλειψής τους από άλλες εστίες στη στοματική κοιλότητα (Haffajee και συν. 2006). Παράλληλα, το μειωμένο βάθος θυλάκων, το οποίο προκύπτει από την επιτυχή θεραπεία, δεν ευνοεί την εύκολη ανάπτυξη μικροβιακών ειδών με πολύπλοκες διατροφικές απαιτήσεις που σχετίζονται με τον βαθμό φλεγμονής. Απαιτούμενη συνθήκη, βέβαια, για τη διατήρηση του κλινικού αποτελέσματος είναι η παραμονή χαμηλού μικροβιακού φορτίου, και ιδιαίτερα των γνωστών παθογόνων, για μεγάλο χρονικό διάστημα, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη συστηματική αφαίρεση των υπερουλικών βιοϋμένων από τον ασθενή και την περιοδική διατήραση των υποουλικών μέσω αποτρίγωσης.

Σημειωτέον ότι δεν υπάρχει ταύτιση απόψεων ως προς την αναγκαιότητα πλήρους εξάλειψης των γνωστών παθογόνων από τους περιο-

δοντικούς θυλάκους. Ορισμένοι θεωρούν την εξάλειψη προαπαιτούμενη συνθήκη για ικανοποιητικό αποτέλεσμα, και άλλοι ότι απλώς η σημαντική ελάττωσή τους σε ξενιστή με φυσιολογική άμυνα επαρκεί για να υπάρξουν κλινικά οφέλη (Teles και συν. 2006).

Σε αντίθεση με τις διχογνωμίες που αφορούν τη χρόνια περιοδοντίτιδα, σε ασθενείς που σε παλαιότερες μελέτες είχε γίνει διάγνωση **πρώιμης ή ταχέως εξελισσόμενης** (νοσολογικές οντότητες που αντιστοιχούν - μερικώς - στη σημερινή επιθετική περιοδοντίτιδα) **και εμμένουσας περιοδοντίτιδας**, κατά κανόνα φαίνεται να υπάρχουν επιπλέον κλινικά ή/και μικροβιολογικά οφέλη από τη συστηματική χορήγηση διαφόρων κατηγοριών αντιμικροβιακών (μετρονιδαζόλης, τετρακυκλινών, συνδυασμού μετρονιδαζόλης και αμοξικιλίνης, κλινδαμυκίνης στην περίπτωση της εμμένουσας επιθετικής περιοδοντίτιδας).

Επισημαίνεται ότι η χλωρίδα ασθενών με βαθείς θυλάκους, ιδιαίτερα εάν επανειλημμένως τους έχουν χορηγηθεί αντιμικροβιακά, περιλαμβάνει εντεροβακτηριοειδή και ψευδομονάδες, που απαιτούν τη χορήγηση και άλλων κατηγοριών αντιμικροβιακών, όπως οι κινολόνες (Slots και συν. 1990 α, β, γ, Rams και συν. 1992). Στην κατηγορία αυτών των ασθενών, η χορήγηση συνδυασμού μετρονιδαζόλης και κιπροφλοξασίνης, φαίνεται να προσφέρει επιπρόσθετα κλινικά οφέλη.

Συνδυάζοντας τα βιβλιογραφικά ευρήματα φαίνεται ότι στους ασθενείς με σημερινή διάγνωση **επιθετικής περιοδοντίτιδας**, όπου οι γενετικές καταβολές και ο ανοσολογικός μηχανισμός ευνοούν τη σοβαρή περιοδοντική καταστροφή, ο έλεγχος του βακτηριακού φορτίου και των περιοπαθογόνων βακτηρίων αποκτά ιδιαίτερη σημασία, και κάτω από αυτό το πρίσμα η χορήγηση αντιμικροβιακών ενδείκνυται σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Μια και οι παραπάνω γενετικές ή ανοσιακές διαφορές δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί προς το παρόν, ούτε υπάρχουν απλές εργαστηριακές δοκιμασίες που να τις προσδιορίζουν στους ασθενείς αυτούς κατά κανόνα συνταγογραφούνται αντιμικροβιακά σαν συμπλήρωμα της περιοδοντικής θεραπείας. Ενισχυτικό αυτής

της άποψης είναι η ομοφωνία που παρατηρείται ανάμεσα σε παλαιότερες, αλλά και πρόσφατες, αναφορές ερευνητικών μελετών (Guerrero και συν. 2005, Xatzigeorgiou και συν. 2006), συμποσίων και επιτροπών, όσον αφορά τα κλινικά οφέλη από τη χορήγηση αντιμικροβιακών σε αυτή την κατηγορία ασθενών, και ιδιαίτερα στους βαθείς θυλάκους.

Δεν υπάρχει ομοφωνία στη σωστή, χρονικά, φάση χορήγησης των αντιμικροβιακών. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι πρέπει να συνοδεύει τη μηχανική θεραπεία, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται “επιθετική” εξάλειψη του βακτηριακού παράγοντα (Jorgensen & Slots 2000, 2002, Slots 2002 α, β), ενώ άλλοι θεωρούν, ότι το αντιμικροβιακό πρέπει να χορηγείται μετά την αρχική μηχανική θεραπεία και αφού μεσολαβήσει η περίοδος αρχικής επούλωσης (van Winkelhoff και συν. 1996, AAP 1996). Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, η χορήγηση των αντιμικροβιακών θα περιορίζεται στα άτομα με μη ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα μετά από την αιτιολογική θεραπεία και η επιλογή του αντιμικροβιακού σχήματος (Πιν 2) θα βασίζεται σε μικροβιολογικά κριτήρια. Ιδανικά, λοιπόν, τα αντιμικροβιακά συνταγογραφούνται μετά από δειγματοληψία υποουλικής πλάκας, καλλιέργεια της χλωρίδας και εκτέλεση αντιβιογράμματος στο εργαστήριο. Η επιλογή αυτής της χρονικής φάσης για τη χορήγηση αντιμικροβιακών είναι πιο συντηρητική σε σχέση με την προηγούμενη και πιθανότατα έχει πιο “οικολογικό” χαρακτήρα, εφόσον θέτει επιπλέον περιοριστικά κριτήρια στη χρήση αντιμικροβιακών. Τα κλινικά και μικροβιολογικά αποτελέσματα ελέγχονται 2-3 μήνες αργότερα.

Μόνο με την παραπάνω διαδικασία εξασφαλίζεται η κατά το δυνατόν ορθολογική χορήγηση των αντιμικροβιακών στους περιοδοντικούς ασθενείς. Βέβαια, σε πολλές χώρες, όπως στην Ελλάδα, στην καθημερινή κλινική πράξη είναι ιδιαίτερα δύσκολη η εφαρμογή αυτής της διαδικασίας, και κατά συνέπεια η εναλλακτική λύση είναι η εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών, σύμφωνα με τα κρατούμενα στη διεθνή βιβλιογραφία.

Πίνακας 2. Προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα στην Περιοδοντολογία

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΓΝΩΣΤΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ
ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ	500mgr /8 ωρο/7 ημέρες	Flagyl
ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗ	250 mgr/6 ωρο/21 ημέρες	Terramycin
ΔΟΞΥΚΥΚΛΙΝΗ	200 mgr την πρώτη ημέρα 100 mgr/24 ωρο/21 ημέρες	Vibramycin Microvibrate
ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ	100 mgr/12 ωρο/21 ημέρες	Minocin
ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ	300mgr /8 ωρο/7 ημέρες	Dalacin
ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ και ΚΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ	500 mgr από το καθένα /8 ωρο/7 ημέρες	Flagyl και Ciproxin
ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ και ΑΜΟΞΥΚΙΛΙΝΗ	500 mgr από το καθένα /8 ωρο/7 ημέρες	Flagyl και Amoxil

Συμπερασματικά, όσον αφορά τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών, οι σύγχρονες εργαστηριακές γνώσεις αλλά και δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν οδηγήσει σε περιορισμό της μη ορθολογικής συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας. Από την υπάρχουσα επιστημονική τεκμηρίωση, στις ενδείξεις συστηματικής χορήγησης παραμένουν οι ασθενείς με επιθετική και προχωρημένη χρόνια περιοδοντίτιδα. Σε αυτά τα περιστατικά, τα αντιμικροβιακά συμβάλλουν στη μη χειρουργική θεραπεία, εφόσον συνταγογραφηθούν σωστά. Προς το παρόν, λόγω αδυναμίας ενσωμάτωσης των μικροβιολογικών ελέγχων στην καθημερινή κλινική πράξη, συνιστάται η συμμόρφωση με τις οδηγίες και τα συμπεράσματα επιστημονικών επιτροπών και όχι μεμονωμένων κλινικών μελετών.

Συστήματα τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών στην Περιοδοντολογία

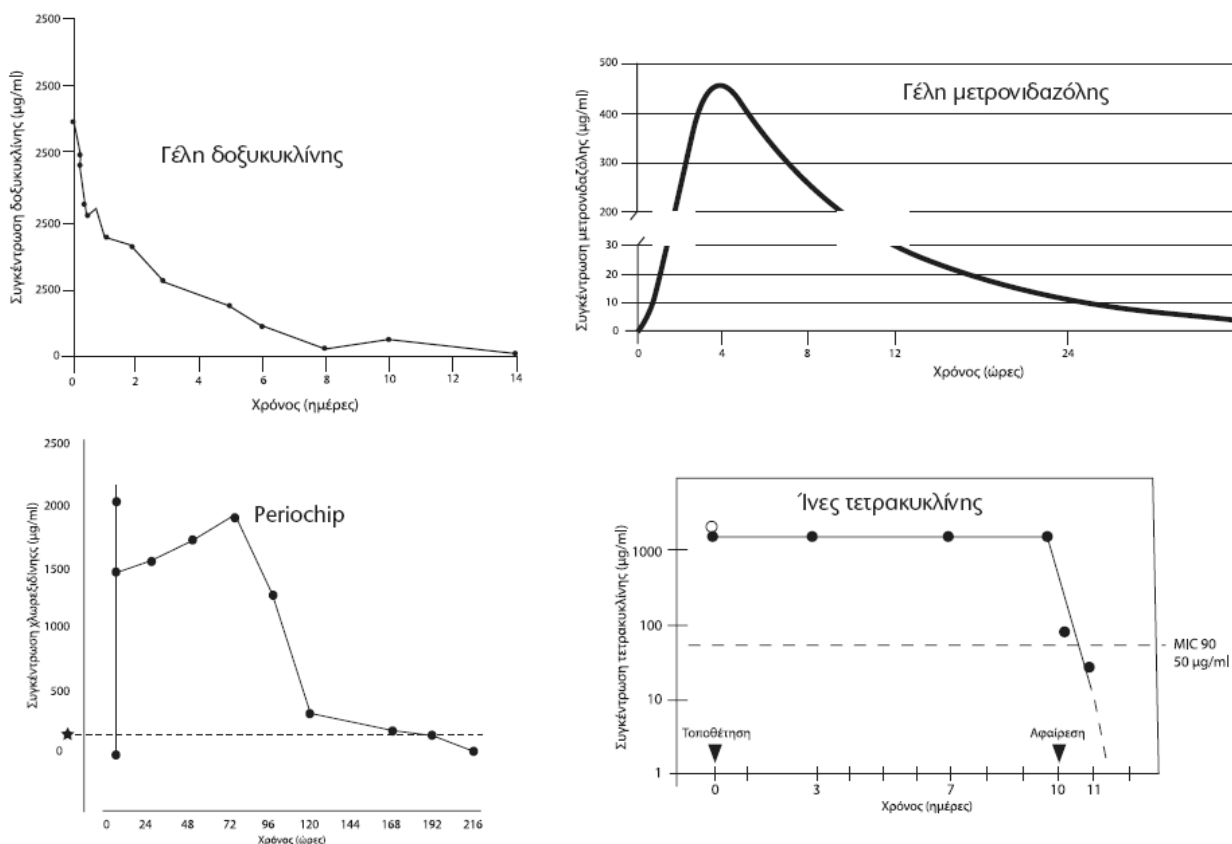
Θεωρητική βάση - απαραίτητες ιδιότητες

Η γνώση των μειονεκτημάτων της συστηματικής χορήγησης, π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις, πιθανή ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών στην περιοχή-στόχο, αλλά και σε άλλες περιοχές του σώματος, η δυσανεξία από το γαστρεντερικό σύστημα και δυσκολίες στη συνεργασία του ασθενούς

(ιδιαίτερα σε σχήματα μακροχρόνιας χορήγησης), σε συνδυασμό με τις χαμηλές συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στην περιοχή προσβολής, οδήγησαν τους ερευνητές στο να δοκιμάσουν διάφορα συστήματα τοπικής χορήγησης στην Περιοδοντολογία, δηλαδή αντιμικροβιακούς παράγοντες ενσωματωμένους σε διάφορα έκδοχα, με άμεση τοποθέτηση και δράση στην περιοχή των θυλάκων. Στα παραπάνω πρέπει να προστεθεί η τάση που υπάρχει τα τελευταία χρόνια για περιορισμό της συστηματικής χορήγησης και της συνολικής επιβάρυνσης των ασθενών.

Για τους λόγους αυτούς ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει εκδηλωθεί τα τελευταία χρόνια σε ότι αφορά τα συστήματα τοπικής χορήγησης. Οι κλινικοί έχουν πλέον στη διάθεσή τους διάφορα σκευάσματα και η έρευνα στην τεχνολογία των υλικών, που προάγεται συνεχώς, είναι βέβαιο πως θα εφοδιάζει συνεχώς τους περιοδοντολόγους με νέα προϊόντα.

Αφού προηγήθηκε προσπάθεια υποουλικής χορήγησης αντιμικροβιακών με τη μορφή πλύσεων των θυλάκων (Braatz και συν.1985, MacAlpine και συν. 1985, Rams & Slots 1996, Stabholz και συν. 1993), με περιορισμένα κλινικά αποτελέσματα, ακολούθησε συστηματική προσπάθεια, από διάφορους ερευνητές, για την ανάπτυξη συστημάτων τοπικής χορήγησης με ελεγχόμενη απελευθέρωση της αντιμικροβιακής ουσίας στο υποουλικό περιβάλλον (controlled-release local delivery systems).



Εικ.1 Φαρμακοκινητική γνωστών σκευασμάτων βραδείας απελευθέρωσης αντιμικροβιακών-αντισηπτικών για τοπική χορήγηση (αναδημοσίευση από το Κεφ.27 της Περιοδοντολογίας Α. Κωνσταντινίδη, με την άδεια του εκδότη).

Τη δεκαετία του 1960 έγιναν οι πρώτες προσπάθειες εισαγωγής φαρμακευτικών ουσιών σε στερεά πολυμερή, με σκοπό την ελεγχόμενη απελευθέρωση διαφόρων φαρμάκων (όχι μόνο αντιμικροβιακών) για μεγάλα χρονικά διαστήματα (μερικές φορές και για ένα έτος). Με τον τρόπο αυτό διαπιστώθηκε σταθερότερος ρυθμός απορρόφησης και πιο προβλέψιμη δραστηριότητα της φαρμακευτικής ουσίας από ασθενή σε ασθενή, μια και το πολυμερές ήταν ο κύριος παράγοντας που ρύθμιζε την απελευθέρωση. Οι Langer και Perpas (1981) διατύπωσαν τα θεωρητικά πλεονεκτήματα των συστημάτων αυτών, που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

Στο περιοδοντικό περιβάλλον, ένα στοιχείο που ευνοεί την αποτελεσματικότητα ενός συστήματος τοπικής χορήγησης είναι η ανατομία της περιοχής του θυλάκου και ο περιορισμός της α-

ντιμικροβιακής δράσης του σε μια πολύ μικρή περιοχή του σώματος.

Στην προσπάθεια κατασκευής ενός τέτοιου συστήματος οι βασικοί προβληματισμοί αφορούν:

1. την αντιμικροβιακή ουσία που θα χρησιμοποιηθεί,
2. την αρχική συγκέντρωση και στη συνέχεια τη φαρμακοκινητική της ουσίας αυτής στο περιβάλλον των θυλάκων, και
3. την επιλογή της μορφής και σύνθεσης του έκδοχου που θα επιτρέψει στον αντιμικροβιακό παράγοντα να είναι αποτελεσματικός (Goodson 1996).

Για την επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής ουσίας τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που αφορούσαν τη συστηματική χορήγηση παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες. Όπως είναι

Πίνακας 3. Πλεονεκτήματα των συστημάτων τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών.

1. Ρυθμός απελευθέρωσης των αντιμικροβιακών ουσιών που εξασφαλίζει θεραπευτικά αποτελέσματα για ικανοποιητικό χρόνο.
2. Ελάττωση της τοξικότητας και των παρενεργειών της συστηματικής χορήγησης.
3. Μη εύκολη διάσπαση της αντιμικροβιακής ουσίας.
4. Καλύτερη συνεργασία του ασθενή.
5. Πιθανά χαμηλότερο κόστος και μικρότερη "σπατάλη" των αντιμικροβιακών ουσιών.

φυσικό, οι περισσότερες προσπάθειες εξέλιξης τέτοιων συστημάτων αφορούσαν τις αντιμικροβιακές ουσίες με αποτελεσματικότητα καλά τεκμηριωμένη στη διεθνή βιβλιογραφία (**Πίνακας 4**).

Μετά την επιλογή του αντιμικροβιακού παράγοντα, ιδιαίτερη σημασία είχε η επιλογή της κατάλληλης συγκέντρωσής του, ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και το ελάχιστο των παρενεργειών, με έμφαση στη φαρμακοκινητική, δηλαδή στη μεταβολή της συγκέντρωσης της αντιμικροβιακής ουσίας με το χρόνο, με τρόπο που να επιτρέπει την παραμονή της στο περιβάλλον των θυλάκων σε δραστική συγκέντρωση για χρονικό διάστημα επαρκές για αντιμικροβιακή δράση. Η γρήγορη απομάκρυνση των φαρμάκων από το υποουλικό περιβάλλον, λόγω της εναλλαγής του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής, όπως προαναφέρθηκε, είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των συστημάτων τοπικής χορήγησης (Goodson 2003). Στην αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού, βοήθησε η τεχνολογία των βιοϋλικών, με την ανάπτυξη πολυμερών που ρυθμίζουν κατάλληλα τη φαρμακοκινητική των αντιμικροβιακών στο περιβάλλον των θυλάκων (Peppas 1987).

Τα περισσότερα συστήματα τοπικής χορήγησης παρουσιάζουν φαρμακοκινητική πρώτης τάξης, δηλαδή σταδιακή μείωση της συγκέντρωσης του αντιμικροβιακού μετά την τοποθέτηση του συστήματος τοπικής χορήγησης (Εικ.1). Ο ρυθμός απελευθέρωσης ρυθμίζεται φυσικά με το πολυμερές, ποικίλλει από σύστημα σε σύστημα, και είναι ένα στοιχείο που πρέπει να το μελετήσει προσεκτικά ο κλινικός, πριν αποφασίσει για την επιλογή του (Goodson 1996). Μάλιστα σε ένα σύστημα τοπικής χορήγησης, τις ίνες τετρακυκλί-

νης, εμφανίζεται φαρμακοκινητική μηδενικής τάξης, δηλαδή σταθερή και αμετάβλητη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού για όλο το διάστημα παραμονής στον περιοδοντικό θύλακο. (Tonetti και συν.1990)

Ο μηχανισμός απελευθέρωσης από το πολυμερές που χρησιμοποιείται ευρύτερα στα συστήματα που κυκλοφορούν, είναι εκείνος της διάχυσης της αντιμικροβιακής ουσίας από μια "αποθήκη" (reservoir) ή ένα υπόστρωμα (matrix). Στα "reservoir", που μπορεί να έχουν μορφή μεμβράνης, κάψουλας ή ίνας, το μόριο της αντιμικροβιακής ουσίας περιβάλλεται από το πολυμερές, ενώ στην άλλη περίπτωση η αντιμικροβιακή ουσία βρίσκεται ενσωματωμένη σε ένα υπόστρωμα. Και στις δύο περιπτώσεις, η διάχυση γίνεται με ρυθμό που εξαρτάται αποκλειστικά από το πολυμερές (Σακελλάρη 1998).

Σκευάσματα**1) Ίνες τετρακυκλίνης**

Οι ίνες τετρακυκλίνης κυκλοφόρησαν το 1994 με το εμπορικό όνομα ACTISITE®. Περιέχουν υδροχλωρική τετρακυκλίνη 25% σε συμπολυμερές EVA (ethyl-vinyl-acetate). Το συμπολυμερές αυτό είναι ιστοσυμβατό, κάνει την ίνα εύκαμπτη, ώστε να μπορεί να τοποθετείται στον περιοδοντικό θύλακο και εξασφαλίζει την απελευθέρωση του φαρμάκου σε ποσότητα και ρυθμό επαρκή για την εξασφάλιση κλινικών πλεονεκτημάτων. Το μήκος κάθε ίνας είναι 23 cm, η διάμετρος 0,5 mm και για θυλάκους 6-10 mm έχει υπολογιστεί πως απαιτούνται 11 cm ίνας. Η ίνα τοποθετείται έτσι ώστε να πληρώνει τον θύλακο και συγκρατείται στην

Πίνακας 4. Σκευάσματα τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών για χρήση στην Περιοδοντολογία.

Σκεύασμα	Αντιμικροβιακή ουσία	Μορφή	Βιοδιάσπαση
Actisite®	Υδροχλωρική τετρακυκλίνη	Ίνα	Μη βιοδιασπώμενο
Elyzol®	Μετρονιδαζόλη	Ζελέ	βιοδιασπώμενο
Periochip®	Χλωρεξιδίνη	Chip	βιοδιασπώμενο
Atridox®	Δοξυκυκλίνη	Ζελέ	βιοδιασπώμενο
Arestin™	Μινοκυκλίνη	Μικροσφαίρες	βιοδιασπώμενο

θέση της με ένα κυανοακρυλικό συγκολλητικό παράγοντα που κλείνει το στόμιο του θυλάκου για 7-10 ημέρες. Μετά το διάστημα αυτό, η ίνα αφαιρείται με εργαλείο.

Οι ίνες τετρακυκλίνης με τη σημερινή τους μορφή είναι το τελικό αποτέλεσμα ερευνητικών προσπαθειών του Max Goodson, πρωτοπόρου της ιδέας της τοπικής εφαρμογής αντιμικροβιακών, που είχε ξεκινήσει την προσπάθειά του, το 1979, με κενές ακρυλικές ίνες που περιείχαν διάλυμα υδροχλωρικής τετρακυκλίνης 20%. Τα αποτελέσματα από την πρώτη προσπάθεια του ωστόσο, έδειξαν πως το αντιβιοτικό διαχεόταν από το εσωτερικό της ακρυλικής ίνας στο περιβάλλον του περιοδοντικού θυλάκου και ασκούσε αντιμικροβιακή δράση χωρίς μεγάλη διάρκεια (Lindhe και συν. 1979). Στη συνέχεια δοκιμάστηκαν διάφορα πολυμερή, με τελική κατάληξη την ενσωμάτωση της τετρακυκλίνης σε EVA, όπως προαναφέρθηκε. Η υδροχλωρική τετρακυκλίνη απελευθερώνεται σταθερά από το πολυμερές με μηχανισμό διάχυσης, επιτυγχάνει σταθερή συγκέντρωση 1.300 µg/ml στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής για το διάστημα των 10 ημερών που παραμένει στον περιοδοντικό θύλακο, ενώ παράλληλα στον ορό ανιχνεύονται αμελητέες (0,1mg/ml) συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού (Tonetti και συν. 1990, Rapley και συν.1992). Μελέτες που ενισχύουν τα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή των ινών τετρακυκλίνης αφορούν την επίδρασή τους στα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των ριζών και τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού στους γειτονικούς ιστούς. Με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστώθηκε επιφανειακή διείσδυση (10 microns) της τετρακυκλίνης στη ρίζα και τα οδοντινοσωληνάρια και επιβεβαιώ-

θηκε η δημιουργία “reservoir” του αντιβιοτικού, με αποτέλεσμα τη χρονική παράταση της δράσης του (Ciancio και συν. 1992). Επιπλέον το αντιβιοτικό φαίνεται πως συγκεντρώνεται στο επιθήλιο του θυλάκου και τον συνδετικό ιστό σε τιμές 43 µg/ml, ασκώντας αντιμικροβιακή δράση, χωρίς παράλληλη βλάβη των ιστών και στο περιβάλλον αυτό (Morrison και συν. 1992, Kazakos και συν.1993).

2) Γέλη (gel) μετρονιδαζόλης

Το gel μετρονιδαζόλης 25% κυκλοφορεί στις Ευρωπαϊκές χώρες με το εμπορικό όνομα Elyzol®. Το σκεύασμα αυτό είναι σε ημιστέρεη κατάσταση και η μετρονιδαζόλη είναι ενσωματωμένη σε μίγμα GMO (glyceryl - mono - oleate) και τριγλυκεριδίου (sesame oil). Το Elyzol® τοποθετείται με ειδική σύριγγα στους περιοδοντικούς θυλάκους, όπου το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής τροποποιεί τη σύστασή του και το μετατρέπει σε στερεή κατάσταση. Στη συνέχεια, ένζυμα του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής (λιπάσες και εστεράσες) το διασπούν, έτσι ώστε η μετρονιδαζόλη να διαχέεται και να απελευθερώνεται στο περιβάλλον του θυλάκου. Τέσσερις ώρες μετά την τοποθέτησή του, η συγκέντρωση της μετρονιδαζόλης φθάνει τα 461 µg/ml, ενώ στις επόμενες 24 ώρες βρέθηκε σε τιμές μεγαλύτερες από 1 µg/ml, που είναι η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για τα περισσότερα περιπαθογόνα βακτήρια (Stolze 1992, 1995). Παράλληλα, η συγκέντρωση της μετρονιδαζόλης στον ορό, και κατά συνέπεια το συνολικό συστηματικό φορτίο του ασθενούς, κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα της χορήγησης μιας δόσης μετρονιδαζόλης 250 mgr (Stolze και

Stellfeld 1992). Το Elyzol[®] τοποθετείται δύο φορές με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας.

3) "Chip" χλωρεξιδίνης

Το Periochip[®] είναι ένα λεπτό φιλμ (4x5x0,35 mm) περιέχει 2.5 mgr διγλουκονικής χλωρεξιδίνης σε βιοδιασπώμενη μεμβράνη από γλυκερίνη, ζελατίνη και νερό. Είναι εύκαμπτο και τοποθετείται στον θύλακο με τη βοήθεια βαμβακολαβίδας. Από τη στιγμή που τοποθετείται στον περιοδοντικό θύλακο, διασπάται με ενζυματική δράση με αργό ρυθμό, απελευθερώνοντας τη χλωρεξιδίνη για χρονικό διάστημα 7 ημερών. Το 45% της χλωρεξιδίνης απελευθερώνεται το πρώτο 24ωρο, με συγκεντρώσεις στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής 800-1000 ppm και το υπόλοιπο σε διάστημα άλλων 6 μερών, σε συγκεντρώσεις 100-500 ppm (Friedman και Golomb 1982, Soskolne και συν. 1998). Οι παραπάνω τιμές είναι υψηλότερες από τα 125 mgr/ml, που θεωρείται η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για τα περισσότερα παθογόνα βακτήρια.

4) Γέλν (gel) δοξυκυκλίνης

Το gel δοξυκυκλίνης κυκλοφόρησαν με την εμπορική ονομασία Atridox[®] και περιέχει, μετά την ανάμειξη με πολυμερές, 8.5 % δοξυκυκλίνη. Το σύστημα αποτελείται από δύο σύριγγες (αντιβιοτικό και πολυμερές) και το περιεχόμενό τους αναμειγνύεται προσεκτικά πριν από τη χρήση. Μετά την ανάμειξη, το ιζώδες του gel, του επιτρέπει να τοποθετείται στο περιβάλλον των θυλάκων με την αμβλεία βελόνα που το συνοδεύει. Στον θύλακο, η σύστασή του μετατρέπεται σε στερεά και απομακρύνεται βιοδιασπώμενο σε διάστημα μιας εβδομάδας, απελευθερώνοντας πάνω από 148 mgr/ml δοξυκυκλίνης στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής για το διάστημα αυτό (Stoller και συν. 1998).

5) Μινοκυκλίνη σε μικροσφαίρες

Η μινοκυκλίνη ενσωματωμένη σε μικροσφαίρες με την εμπορική ονομασία Arestin[™] κυκλοφο-

ρεί, προς το παρόν στις ΗΠΑ. Έχει μορφή σκόνης που τοποθετείται με ειδική σύριγγα στον περιοδοντικό θύλακο. Το πολυμερές του υδρολύεται, μόλις έρθει σε επαφή με την υγρασία του υποουλικού περιβάλλοντος, και απελευθερώνει μινοκυκλίνη. Η συγκέντρωση του αντιβιοτικού που μετρήθηκε, 14 ημέρες μετά την τοποθέτηση του αντιβιοτικού, φθάνει τα 340 mgr/ml (Williams και συν. 2001).

Συμπεράσματα από τις κλινικές μελέτες-ενδείξεις χρήσης

Οι δυσκολίες στην σύγκριση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων που αναφέρθηκαν στη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, ισχύει, δυστυχώς και για τα συστήματα τοπικής χορήγησης (Σακελλάρη 1999, 2001).

Αρχικά, η αποτελεσματικότητα των συστημάτων που προαναφέρθηκαν τεκμηριώθηκε, κατά κανόνα χρησιμοποιώντας τα ως μονοθεραπεία και συγκρίνοντας τις μεταβολές των κλινικών παραμέτρων με εκείνες των ριζικών αποξέσεων. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι οι ίνες τετρακυκλίνης (Heijl και συν. 1991, Goodson και συν. 1991), το gel μετρονιδαζόλης (Ainamo και συν. 1992, Klinge και συν. 1992), και το gel δοξυκυκλίνης (Garrett και συν. 1999) βελτιώνουν κλινικές παραμέτρους της περιοδοντικής κατάστασης σε βαθμό αντίστοιχο με εκείνο των ριζικών αποξέσεων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε μέσους όρους ανά φραγμό και δε δίνουν πληροφορίες για την επίδραση των σκευασμάτων στις κατηγορίες βάθους θυλάκων με κλινικό ενδιαφέρον (4 mm). Ακόμη, χρησιμοποιούν κατά κανόνα ως πειραματικό μοντέλο την εφαρμογή του αντιμικροβιακού στο μισό φραγμό, έχοντας σαν μάρτυρα τα υπόλοιπα δόντια με τον κίνδυνο η αντιμικροβιακή ουσία μέσω του σάλιου να βελτιώνει τις κλινικές παραμέτρους στις περιοχές-μάρτυρες.

Στη συνέχεια, σειρά μελετών αφορούσε τα κλινικά αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας (ριζικές αποξέσεις + τοποθέτηση συστήματος τοπικής χορήγησης) κατά κύριο λόγο σε α-

σθενείς με **χρόνια περιοδοντίτιδα**. Στη φάση της αρχικής θεραπείας, ο συνδυασμός των ριζικών αποξέσεων με το gel μετρονιδαζόλης (Stelzel 1996), το chip χλωρεξιδίνης (Soskolne και συν. 1997, Jeffcoat και συν. 1998, Azmak και συν. 2002, Grisi και συν. 2002) και τις μικροσφαίρες μιννοκυκλίνης (Williams και συν. 2001, Van Dyke και συν. 2002) επέφεραν μεγαλύτερη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων από τις ριζικές αποξέσεις μόνον. Μια προσέγγιση για τη χρήση του gel δοξουκυκλίνης, χωρίς όμως ακόμη επαρκή τεκμηρίωση, ορίζεται σαν *φαρμακομηχανική θεραπεία* και περιλαμβάνει την αφαίρεση της υπερουλικής και υποουλικής τρυγίας (χωρίς σχολαστικές ριζικές αποξέσεις), που ακολουθείται από τοποθέτηση του gel. Στη φάση της επανεξέτασης 3 μήνες αργότερα μόνον οι υπολειμματικοί θύλακοι 5 mm αντιμετωπίζονται με ριζικές αποξέσεις (Garrett 1999, Wennstrom και συν. 2001).

Στη φάση διατήρησης του αποτελέσματος, ένας αριθμός μελετών δείχνει αποτελεσματικότητα των συστημάτων αυτών στην αντιμετώπιση μεμονωμένων θυλάκων που εμμένουν ή υποτροπιάζουν (Corsair 1994, Kerry 1994, Newman και συν. 1994, Michalowicz και συν. 1995, Stelzel και Flores de Jacoby 1996, 1997, Garrett και συν. 2000, Meinberg και συν. 2002, Soskolne και συν. 2003).

Πρόσφατη αναφορά της Αμερικανικής Ακαδημίας Περιοδοντολογίας, που εκτιμά με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα την αποτελεσματικότητα των συστημάτων αυτών στην θεραπεία της χρόνιας περιοδοντίτιδας, καταλήγει στο συμπέρασμα, ότι η συμπληρωματική χρήση του chip χλωρεξιδίνης, του gel δοξουκυκλίνης και μιννοκυκλίνης και της μιννοκυκλίνης σε μικροσφαίρες μπορεί να βελτιώσει ορισμένες κλινικές παραμέτρους, όπως το βάθος θυλάκων και το επίπεδο πρόσφυσης, σε σύγκριση με μόνη τη μηχανική θεραπεία (Hanes και Purvis 2003).

Ωστόσο στην απόφαση του κλινικού θα πρέπει να συνυπολογισθούν παράμετροι, όπως το κόστος, ενώ ελλείπει η ισχυρή τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους με βάση μικροβιολογικά κριτήρια ή άλλους βιολογικούς δείκτες φλεγμονής (Hanes και Purvis 2003). Περιορισμένος είναι ο

αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών για την αποτελεσματικότητα των συστημάτων τοπικής χορήγησης σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους του περιοδοντίου. Οι ίνες τετρακυκλίνης που τοποθετήθηκαν 1 μήνα μετά την αρχική θεραπεία έδωσαν κλινικά οφέλη σε ασθενείς με **επιθετική περιοδοντίτιδα** αντίστοιχα με εκείνα της συστηματικής χορήγησης αμοξυκιλλίνης και κλαβουλανικού (Purucker και συν. 2001, και επιπλέον κλινικά και μικροβιολογικά οφέλη από τις ριζικές αποξέσεις (Sakellari και συν. 2003) σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας.

Οι ίνες τετρακυκλίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί, ακόμη, για τη θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας με ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα (Mombelli και συν. 2001). Ακόμη, το gel μετρονιδαζόλης έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με **Κατευθυνόμενη Ιστική Αναγέννηση**, επηρεάζοντας θετικά τις κλινικές και μικροβιολογικές παραμέτρους (Frandsen και συν. 1994, Sander και συν. 1994), ενώ το chip χλωρεξιδίνης επηρέασε θετικά την οστική αναγέννηση (Reddy και συν. 2003).

Αμφιλεγόμενα είναι τα αποτελέσματα που επιφέρουν τα συστήματα τοπικής χορήγησης στη χλωρίδα των θυλάκων (Daneshmand και συν. 2002). Φαίνεται ότι, παρά τις υψηλές συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών υποουλικών, δεν επιτυγχάνεται πλήρης αντισηψία των θυλάκων. Ωστόσο, για πολλά συστήματα αναφέρεται μεγαλύτερη μείωση των παθογόνων βακτηρίων, που διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με αυτή που επιτυγχάνει η μηχανική θεραπεία μόνον (Goodson και συν. 1991β, Maiden και συν. 1991, Lowenguth και συν. 1995, Mombelli και συν. 1996, Stelzel και Flores de Jacoby 1996, Sakellari και συν. 2003), ενώ οι επιπτώσεις τους στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής χρήζουν μεγαλύτερης μελέτης.

Συμπερασματικά, τα συστήματα τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών φαίνονται να προσφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα κυρίως στην αντιμετώπιση μεμονωμένων θυλάκων που εμμένουν ή υποτροπιάζουν στη φάση διατήρησης του αποτελέσματος, και αυτή παραμένει η κυριότερη

ένδειξη χρήσης τους. Ασθενείς με ιατρικά προβλήματα και περιοχές του φραγμού, όπου προβληματίζει η χειρουργική αποκατάσταση, είναι δυνα-

τόν επίσης να ωφεληθούν από τη χρήση αυτών των συστημάτων.

Contribution of systemic and local antimicrobials to non-surgical periodontal therapy

D. Sakellari

Abstract

Findings from both clinical and laboratory investigations have guided to restriction of non-evidence based systemic administration of antimicrobials. Currently, scientific evidence supports systemic administration of antimicrobials in aggressive and severe chronic periodontitis patients. In these cases, antimicrobials, if properly administered can act adjunctively to non-surgical therapy. Local delivery systems can contribute to treatment of recurrent or residual pockets at maintenance phase and this is the main indication for their application. It is suggested that at every day practice, clinicians should comply with guidelines and conclusions of official scientific committees.

Μέρη της εργασίας βασίζονται στη Μονογραφία της Δ. Σακελλάρη

Βιβλιογραφία

- Abu Fanas, S.H., Drucker, D. B., Hull, P. S., Reeder, J. C. & Ganguli, L. A. (1991) Identification, and susceptibility to seven antimicrobial agents, of 61 gram-negative anaerobic rods from periodontal pockets. *Journal of Dentistry*, **19**, 46-50.
- Ainamo, J., Lie, T., Ellingsen, B. H., Hansen, B. F., Johansson, L. A., Karring, T., Kisch, J., Paunio, K. & Stoltze, K. (1992) Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 723-729.
- Anderl, J. N., Franklin, M. J. & Stewart, P. S. (2000) Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**, 1818-1824.
- Azmaq, N., Atilla, G., Luoto, H. & Sorsa, T. (2002) The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *Journal Of Periodontology*, **73**, 608-615.
- Braatz, L., Garrett, S., Claffey, N. & Egelberg, J. (1985) Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *Journal of Clinical Periodontology*, **12**, 630-638.
- Bradford, P.A. (2001) Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical*

- Microbiology Reviews*, **14**, 933-951.
- Ciancio, S. G., Cobb, C. M. & Leung, M. (1992) Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *Journal of Periodontology*, **63**, 849-853.
- Corsair, A. (1994) Long-term effect of tetracycline fibers on recurrent lesions in periodontal maintenance patients. *Periodontal Clinical Investigations*, **16**, 8-13.
- Costerton, J. W., Stewart, P. S. & Greenberg, E. P. (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, **284**, 1318-1322.
- Daneshmand, N., Jorgensen, M. G., Nowzari, H., Morrison, J. L. & Slots, J. (2002) Initial effect of controlled release chlorhexidine on subgingival microorganisms. *Journal of Periodontal Research*, **37**, 375-379.
- Davies, D. G., Parsek, M. R., Pearson, J. P., Iglewski, B. H., Costerton, J. W. & Greenberg, E. P. (1998) The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science*, **280**, 295-298.
- Donlan, R. M. & Costerton, J. W. (2002) Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, **15**, 167-193.
- Dunne, W. M. (2002) Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews*, **15**, 155-166.
- Fosse, T., Madinier, I., Hitzig, C. & Charbit, Y. (1999) Prevalence of beta-lactamase-producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiology and Immunology*, **14**, 352-357.
- Frandsen, E. V., Sander, L., Arnbjerg, D. & Theilade, E. (1994) Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Microbiological findings. *Journal of Periodontology*, **65**, 921-928.
- Friedman, M. & Golomb, G. (1982) New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. I. Development and kinetics of release. *Journal of Periodontal Research*, **17**, 323-328.
- Garrett, S. (1999) Local delivery of doxycycline for the treatment of periodontitis. *The Compendium of Continuing Education in Dentistry*, **20**, 437-40, 442, 444.
- Garrett, S., Adams, D. F., Bogle, G., Donly, K., Drisko, C. H., Hallmon, W. W., Hancock, E. B., Hanes, P., Hawley, C. E., Johnson, L., Kiger, R., Killoy, W., Mellonig, J. T., Raab, F. J., Ryder, M., Stoller, N., Polson, A., Wang, H. L., Wolinsky, L. E., Yukna, R. A., Harrold, C. Q., Hill, M., Johnson, V. B. & Southard, G. L. (2000) The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *Journal of Periodontology*, **71**, 22-30.
- Garrett, S., Johnson, L., Drisko, C. H., Adams, D. F., Bandt, C., Beiswanger, B., Bogle, G., Donly, K., Hallmon, W. W., Hancock, E. B., Hanes, P., Hawley, C. E., Kiger, R., Killoy, W., Mellonig, J. T., Polson, A., Raab, F. J., Ryder, M., Stoller, N. H., Wang, H. L., Wolinsky, L. E., Evans, G. H., Harrold, C. Q., Arnold, R. M. & Southard, G. L. (1999) Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *Journal of Periodontology*, **70**, 490-503.
- Goodson, J. M. (1994) Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **5**, 142-168.
- Goodson, J. M. (1996) Principles of pharmacologic intervention. *Journal of Clinical Periodontology*, **23**, 268-272.
- Goodson, J. M. (2003) Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, **31**, 43-54.
- Goodson, J. M., Cugini, M. A., Kent, R. L., Armitage, G. C., Cobb, C. M., Fine, D., Fritz, M. E., Green, E., Imoberdorf, M. J. & Killoy, W. J. (1991) Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *Journal of Periodontal Research*, **26**, 371-379.
- Grisi, D.C., Salvador, S.L., Figueiredo, L.C., Souza, S.L.S., Novaes, A.B. Jr. & Grisi, M.F.M. (2002) Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *Journal of Clinical Periodontology*, **29**, 875-881.
- Guerrero, A., Griffiths, G. S., Nibali, L., Suvan, J., Moles, D. R., Laurell, L. & Tonetti, M. S. (2005) Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebocontrolled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, **32**, 1096-1107.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S. & Gunsolley, J. C. (2003) Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology*, **8**, 115-181.
- Haffajee, A. D., Teles, R. P. & Socransky, S. S. (2006) The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontology 2000*, **42**, 219-258.
- Hanes, P. J. & Purvis, J. P. (2003) Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals Of Periodontology / The American Academy Of Periodontology*, **8**, 79-98.
- Hausner, M. & Wuertz, S. (1999) High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, **65**, 3710-3713.

- Heijl, L., Dahlen, G., Sundin, Y., Wenander, A. & Goodson, J. M. (1991) A 4-quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline-containing drug delivery fibers and scaling. *Journal of Clinical Periodontology*, **18**, 111-116.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, **29**, 136-159.
- Herrera, D., van Winkelhoff, A.J., Delleijm, K., Winkel, E. G. & Sanz, M. (2000) Beta-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *Journal of Clinical Periodontology*, **27**, 520-525.
- Jeffcoat, M. K., Bray, K. S., Ciancio, S. G., Dentino, A. R., Fine, D. H., Gordon, J. M., Gunsolley, J. C., Killoy, W. J., Lowenguth, R. A., Magnusson, N. I., Offenbacher, S., Palcanis, K. G., Proskin, H. M., Finkelman, R. D. & Flashner, M. (1998) Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *Journal of Periodontology*, **69**, 989-997.
- Jorgensen, M. G. & Slots, J. (2000) Responsible use of antimicrobials in periodontics. *Journal of the California Dental Association*, **28**, 185-193.
- Jorgensen, M. G. & Slots, J. (2002) The ins and outs of periodontal antimicrobial therapy. *Journal of the California Dental Association*, **30**, 297-305.
- Kazakos, G. M., Cobb, C. M., Morrison, S. L., Barker, B. F. & Killoy, W. J. (1993) Gingival response to subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers: microscopic observations. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **13**, 150-171.
- Kerry, G. (1994) Tetracycline-loaded fibers as adjunctive treatment in periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association*, **125**, 1199-1203.
- Kleinfelder, J. W., Muller, R. F. & Lange, D. E. (1999) Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, **26**, 347-351.
- Klinge, B., Kuvatanasuhati, J., Attstrom, R., Kalfas, S. & Edwardsson, S. (1992) The effect of topical metronidazole therapy on experimentally-induced periodontitis in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 702-707.
- Langer, R. S. & Peppas, N. A. (1981) Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, **2**, 201-214.
- Larsen, T. (2002) Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiology and Immunology*, **17**, 267-271.
- Lewis, K. (2001) Riddle of biofilm resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 999-1007.
- Lindhe, J., Heijl, L., Goodson, J. M. & Socransky, S. S. (1979) Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, **6**, 141-149.
- Lopez, N. J., Socransky, S. S., Da Silva, I., Japlit, M. R. & Haffajee, A. D. (2006) Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 648-660.
- Lowenguth, R. A., Chin, I., Caton, J. G., Cobb, C. M., Drisko, C. L., Killoy, W. J., Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L. & Goodson, J. M. (1995) Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *Journal of Periodontology*, **66**, 700-707.
- MacAlpine, R., Magnusson, I., Kiger, R., Crigger, M., Garrett, S. & Egelberg, J. (1985) Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. I. Bi-weekly irrigation. *Journal of Clinical Periodontology*, **12**, 568-577.
- Madinier, I. M., Fosse, T. B., Hitzig, C., Charbit, Y. & Hannoun, L. R. (1999) Resistance profile survey of 50 periodontal strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Periodontology*, **70**, 888-892.
- Maiden, M. F., Tanner, A., McArdle, S., Najpauer, K. & Goodson, J. M. (1991) Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *Journal of Periodontal Research*, **26**, 452-459.
- Meinberg, T. A., Barnes, C. M., Dunning, D. G. & Reinhardt, R. A. (2002) Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *Journal Of Periodontology*, **73**, 167-172.
- Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Drisko, C. L., Cobb, C. M., Killoy, W. J., Caton, J. G., Lowenguth, R. A., Quinones, C., Encarnacion, M. & Knowles, M. (1995) Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *Journal of Periodontology*, **66**, 708-715.
- Mombelli, A., Tonetti, M., Lehmann, B. & Lang, N. P. (1996) Topographic distribution of black-pigmenting anaerobes before and after periodontal treatment by local delivery of tetracycline. *Journal of Clinical Periodontology*, **23**, 906-913.

- Mombelli, A., Feloutzis, A., Bragger, U. & Lang, N. P. (2001) Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clinical Oral Implants Research*, **12**, 287-294.
- Mombelli, A. (2006) Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 661-662.
- Morrison, S. L., Cobb, C. M., Kazakos, G. M. & Killoy, W. J. (1992) Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. *Journal of Periodontology*, **63**, 137-143.
- Newman, M. G., Kornman, K. S. & Doherty, F. M. (1994) A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *Journal of Periodontology*, **65**, 685-691.
- Pascale, D., Gordon, J., Lamster, I., Mann, P., Seiger, M. & Arndt, W. (1986) Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, **13**, 841-844.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A.J., Douque, N. H., Steures, R. W. & de, Graaf. (1994a) Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *Journal of Clinical Periodontology*, **21**, 107-112.
- Pavicic, M. J., van Winkelhoff, A.J., Pavicic, T. & de, Graaf. (1994a) Amoxicillin causes an enhanced uptake of metronidazole in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a mechanism of synergy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **34**, 1047-1050.
- Peppas, N. A. (1987) Time- and position-dependent drug delivery in controlled-release systems. *Journal of Pharmaceutical Science*, **76**, 267.
- Pratten, J. & Wilson, M. (1999) Antimicrobial susceptibility and composition of microcosm dental plaques supplemented with sucrose. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **43**, 1595-1599.
- Pratten, J., Barnett, P. & Wilson, M. (1998a) Composition and susceptibility to chlorhexidine of multispecies biofilms of oral bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, **64**, 3515-3519.
- Purucker, P., Mertes, H., Goodson, J. M. & Bernimoulin, J. P. (2001) Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, **72**, 1241-1245.
- Rams, T. E. & Slots, J. (1996) Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology 2000*, **10**, 139-159.
- Rams, T. E., Feik, D., Young, V., Hammond, B. F. & Slots, J. (1992) Enterococci in human periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, **7**, 249-252.
- Rapley, J. W., Cobb, C. M., Killoy, W. J. & Williams, D. R. (1992) Serum levels of tetracycline during treatment with tetracycline-containing fibers. *Journal of Periodontology*, **63**, 817-820.
- Reddy, M. S., Jeffcoat, M. K., Geurs, N. C., Palcanis, K. G., Weatherford, T. W., Traxler, B. M. & Finkelman, R. D. (2003) Efficacy of controlled-release subgingival chlorhexidine to enhance periodontal regeneration. *Journal Of Periodontology*, **74**, 411-419.
- Sakellari, D., Goodson, J. M., Kolokotronis, A. & Konstantinidis, A. (2000) Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *Journal of Clinical Periodontology*, **27**, 53-60.
- Sakellari, D., Vouros, I. & Konstantinidis, A. (2003) The use of tetracycline fibres in the treatment of generalised aggressive periodontitis: clinical and microbiological findings. *Journal of the International Academy of Periodontology*, **5**, 52-60.
- Sander, L., Frandsen, E. V., Arnbjerg, D., Warrer, K. & Karring, T. (1994) Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Clinical findings. *Journal of Periodontology*, **65**, 914-920.
- Saxen, L. & Asikainen, S. (1993) Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **20**, 166-171.
- Saxen, L., Asikainen, S., Kanervo, A., Kari, K. & Jousimies, S. (1990) The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Archives of Oral Biology*, **35** Suppl, 227S-229S.
- Scheld, W. M. (2003) Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerging Infectious Diseases*, **9**, 1-9.
- Slots, J. & Rosling, B. G. (1983) Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *Journal of Clinical Periodontology*, **10**, 465-486.
- Slots, J. & Rams, T. E. (1990) Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *Journal of Clinical Periodontology*, **17**, 479-493.
- Slots, J. & Jorgensen, M. G. (2002) Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontology 2000*, **28**, 298-312.
- Slots, J. & Ting, M. (2002) Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontology 2000*, **28**, 106-176.

- Slots, J. (2002α) Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *Journal of Periodontal Research*, **37**, 389-398.
- Slots, J. (2002β) The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. *Periodontology 2000*, **28**, 9-11.
- Slots, J., Feik, D. & Rams, T. E. (1990 α) Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, **5**, 149-154.
- Slots, J., Feik, D. & Rams, T. E. (1990β) In vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adult periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, **5**, 298-301.
- Slots, J., Feik, D. & Rams, T. E. (1990 ã) Age and sex relationships of superinfecting microorganisms in periodontitis patients. *Oral Microbiology and Immunology*, **5**, 305-308.
- Slots, J., Mashimo, P., Levine, M. J. & Genco, R. J. (1979) Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *Journal of Periodontology*, **50**, 495-509.
- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, **28**, 12-55.
- Soskolne, W. A., Chajek, T., Flashner, M., Landau, I., Stabholz, A., Kolatch, B. & Lerner, E. I. (1998) An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of Clinical Periodontology*, **25**, 1017-1021.
- Soskolne, W. A., Heasman, P. A., Stabholz, A., Smart, G. J., Palmer, M., Flashner, M. & Newman, H. N. (1997) Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *Journal of Periodontology*, **68**, 32-38.
- Soskolne, W. A., Proskin, H. M. & Stabholz, A. (2003) Probing depth changes following 2 years of periodontal maintenance therapy including adjunctive controlled release of chlorhexidine. *Journal Of Periodontology*, **74**, 420-427.
- Spoering, A. L. & Lewis, K. (2001) Biofilms and planktonic cells of *Pseudomonas aeruginosa* have similar resistance to killing by antimicrobials. *Journal of Bacteriology*, **183**, 6746-6751.
- Stabholz, A., Kettering, J., Aprecio, R., Zimmerman, G., Baker, P. J. & Wikesjo, U. M. (1993) Retention of antimicrobial activity by human root surfaces after in situ subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine. *Journal of Periodontology*, **64**, 137-141.
- Stelzel, M. & Flores, d. (1996) Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *Journal of Clinical Periodontology*, **23**, 24-29.
- Stelzel, M. & Flores, d. (1997) Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. *Journal of Clinical Periodontology*, **24**, 914-919.
- Stewart, P. S. & Costerton, J. W. (2001) Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, **358**, 135-138.
- Stoller, N. H., Johnson, L. R., Trapnell, S., Harrold, C. Q. & Garrett, S. (1998) The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *Journal of Periodontology*, **69**, 1085-1091.
- Stoltze, K. & Stellfeld, M. (1992) Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 693-697.
- Stoltze, K. (1992) Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel. *Journal of Clinical Periodontology*, **19**, 698-701.
- Stoltze, K. (1995) Elimination of Elyzol 25% Dentalgel matrix from periodontal pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, **22**, 185-187.
- Sutherland, I.W. (2001) Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology*, **147**, 3-9.
- Teles, R. P., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (2006) Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontology 2000*, **42**, 180-218.
- Tonetti, M., Cugini, M. A. & Goodson, J. M. (1990) Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *Journal of Periodontal Research*, **25**, 243-249.
- Van Dyke, T., Offenbacher, S., Braswell, L. & Lessem, J. (2002) Enhancing the value of scaling and root-planing: Arestin clinical trial results. *The Journal of the International Academy of Periodontology*, **4**, 72-76.
- Van Winkelhoff, A. J. (2005) Antibiotics in periodontics: are we getting somewhere? *Journal of Clinical Periodontology*, **32**, 1094-1095.
- Van Winkelhoff, A. J., Pavicic, M. J., de Graaf, J. (1993) Antibiotics in periodontal therapy. In: Lang NP, Karring T, eds. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics, London: Quintessence, pp. 258-273.
- Van Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goene, R. J., Abbas, F., Winkel, E. G. & de Graaff, J. (1989) Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *Journal Of Clinical Periodontology*, **16**, 128-131.

- Van Winkelhoff, A.J., Rams, T. E. & Slots, J. (1996) Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology 2000*, **10**, 45-78.
- Van Winkelhoff, A.J., Winkel, E. G., Barendregt, D., Delleman, K., Stijne, A. & van, d. (1997) beta-lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **24**, 538-543.
- Walker, C. B. (1996) The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontology 2000*, **10**, 79-88.
- Wennstrom, J. L., Newman, H. N., MacNeill, S. R., Killoy, W. J., Griffiths, G. S., Gillam, D. G., Krok, L., Needleman, I. G., Weiss, G. & Garrett, S. (2001) Utilization of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *Journal of Clinical Periodontology*, **28**, 753-761.
- Williams, R. C., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Adams, D. F., Armitage, G. C., Bray, K., Caton, J., Cochran, D. L., Drisko, C. H., Fiorellini, J. P., Giannobile, W. V., Grossi, S., Guerrero, D. M., Johnson, G. K., Lamster, I. B., Magnusson, I., Oringer, R. J., Persson, G. R., Van, D., Wolff, L. F., Santucci, E. A., Rodda, B. E. & Lessem, J. (2001) Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of Periodontology*, **72**, 1535-1544.
- Wilson, M., Patel, H. & Fletcher, J. (1996) Susceptibility of biofilms of *Streptococcus sanguis* to chlorhexidine gluconate and cetylpyridinium chloride. *Oral Microbiology and Immunology*, **11**, 188-192.
- Xajigeorgiou, C., Sakellari, D., Slini, T., Baka, A. & Konstantinidis, A. (2006) Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 254-264.
- Σακελλάρη Δ. (1998) Χρήση αντιμικροβιακών στην περιοδοντική θεραπεία. *Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα*, **9**, 33-45.
- Σακελλάρη Δ. (1999) Τοπική εφαρμογή αντιμικροβιακών ουσιών. Νέα σκευάσματα, νέες εφαρμογές, άλλες ενδείξεις. *Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα*, **10**, 69-80.
- Σακελλάρη Δ. (2001) Συστήματα τοπικής χορήγησης αντιμικροβιακών ουσιών στην Περιοδοντολογία. *Το Στόμα*, **1**, 5-8.
- Σακελλάρη Δ., Κωνσταντινίδης Α. (2003α) Βιοφίλμ (βιοϋμένια) και αντιβιοτικά. *Ελληνικά Στοματολογικά Χρονικά*, **47**, 689-696.
- Χατζησάββα, Ε. (2006) Κλινικά και μικροβιολογικά ευρήματα από τη συστηματική χορήγηση αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ και μετρονιδαζόλης στη θεραπεία της χρόνιας περιοδοντίτιδας. Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Δήμητρα Σακελλάρη
Μητροπόλεως 88
Θεσσαλονίκη 54622
dimisak@med.auth.gr