

Åsa Sullivan, forskarasistent, odont dr. Institutionen för mikrobiologi, patologi och immunologi, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm, Sverige.

Carl Erik Nord, professor, odont dr. Institutionen för mikrobiologi, patologi och immunologi, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm, Sverige.

Antibiotika – preparat och verkningsmekanismer

■■■ Sedan introduktionen av sulfonamider i början av 1930-talet och penicillinet under 1940-talet har utvecklingen av antibiotika gått mycket snabbt. Naturliga substanser har förbättrats och ett antal syntetiska antibiotika har framställts. Fenoximetylpenicillin (penicillin V) utgör förstahandspreparat vid orala infektioner; vid penicillinallergi är klindamycin eller metronidazol lämpliga alternativ. Metronidazol är användbart vid akuta dentala infektioner orsakade av anaeroba mikroorganismer. Amoxicillin rekommenderas som oral profylax mot endokardit vid tandbehandling. Till patienter som ej tål amoxicillin är klindamycin ett alternativ. Tetracyklin (doxycylin) rekommenderas vid behandling av dentala sinuiter som ej svarat på behandling med penicillin.

Nyckelord: allergi, antibiotika, infektion, läkemedel

Sedan introduktionen av sulfonamider i början av 1930-talet och penicillinet under 1940-talet har utvecklingen av antibiotika gått mycket snabbt. Naturliga substanser har förbättrats och ett antal syntetiska antibiotika har framställts. Under senare år har det dock rapporterats från stora delar av världen att bakteriestammar utvecklats resistens mot antibiotika, till stor del beroende på överförbrukning. Genom att dels begränsa användningen av antibiotika, dels använda antibiotika på ett optimalt sätt, ökar förutsättningarna för att vi även i framtiden skall kunna bibehålla antibiotikas positiva effekter.

I det följande ges en sammanställning och beskrivning av dels odontologiskt intressanta antibiotikas indelning och verknings sätt, dels farmakologiska principer vid antibiotikabehandling och dels antibiotikas olika effekter på mikroorganismer i biofilm.

Antibiotika som blockerar cellväggssyntesen Betalaktamantibiotika; penicilliner

Betalaktamantibiotika (antibakteriella betalaktamer) hindrar det sista steget i syntesen av peptidoglykan i cellväggen som är specifik för bakterier [1]. Ett flertal enzymer medverkar i denna process och olika antibiotika har affinitet till skilda enzymer. Processen leder till att bakteriecellen lyseras (baktericid effekt). Denna antibakteriella mekanism är aktiv främst mot grampositiva bakterier. Betalaktamantibiotika utsöndras vanligen via njurarna. Gruppen omfattar bland annat penicilliner och cefalosporiner. Penicillinerna indelas efter antibakteriellt spektrum i tre huvudgrupper:

Penicilliner med begränsat spektrum – Bensylpenicillin (penicillin G), som är syralabilt och därför ej kan ges peroralt, och fenoximetylpenicillin (penicillin V) som är mer stabilt och ges peroralt. Fenoximetylpenicillin skall intagas på fastande mage eftersom bäst absorption då erhålls (ca 50 %). Födoämnen i mag-tarmkanalen påverkar absorptionen och därmed serumkoncentrationen vid peroral administration. Bensylpenicillins och fenoximetylpenicillins spektra omfattar framför allt grampositiva aeroba och anaeroba bakterier. Penicillin G används vid endokarditbehandling, ofta i kombination med aminoglykosider. Penicillin V är förstahandspreparat vid peroral antibiotikabehandling vid exempelvis infektioner orsakade av streptokocker eller anaeroba peptostreptokocker.

Koncentrationen av penicillin i saliv är låg på grund av penicillinets vattenlöslighet, och det penicillin som når mag-tarmkanalen bryts snabbt ner av betalaktamaser från tarmens bakterier. Den normala tarmfloran och orofaryngeala floran påverkas därför ej nämnvärt [2].

Bensylpenicillin och fenoximetylpenicillin har

en mycket hög grad av säkerhet. Överkänslighet förekommer som IgE-medierade reaktioner hos mindre än en procent av alla penicillinbehandlingslingar.

Penicilliner med utvidgat spektrum – Ampicillin och amoxicillin penetrerar, till skillnad mot penicillin G och V, genom porinerna i vissa gramnegativa bakteriers yttermembran. De är lika aktiva mot grampositiva aeroba och anaeroba bakterier som penicillin G men med en bättre effekt mot enterokocker. Skillnaden mellan ampicillin och amoxicillin är att ampicillin resorberas dåligt från tarmen och används därför framför allt intravenöst. Huvudsaklig klinisk indikation är infektioner med *Haemophilus influenzae* och profylaktisk behandling mot endokardit i samband med tandbehandling (amoxicillin) [1].

Den dåliga absorptionen av ampicillin från tarmen medför en kraftig reduktion av den aeroba och anaeroba mikrofloran i tarmen efter peroral tillförsel samt selektion av betalaktamresistenta enterobakterier. Preparatets värde som medel vid urinvägsinfektioner har minskat, cirka 50 procent av stammar av *Escherichia coli* isolerade från urinvägsinfektioner är idag resistenta. Amoxicillin påverkar ej nämnvärt den normala floran i orofarynx.

Diarré är relativt vanlig vid peroral behandling med ampicillin. Amoxicillin har samma biverkningsprofil men i lägre frekvens. Allergiska reaktioner förekommer hos 2–3 procent av patienterna.

Behandling med penicilliner och semisyntetiska bredspektrumpenicilliner, som exempelvis amoxicillin, kompliceras ofta av bakteriell produktion av betalaktamaser som hydrolyserar betalaktamringen och inaktiverar preparaten. Betalaktamasproducerande mikroorganismer i orofarynx är *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus* spp. och anaeroba bakterier som *Prevotella*, *Porphyromonas* och fusobakterier [3]. För att komma runt detta problem används ibland kombinationsbehandling med betalaktamantibiotika och betalaktamasinhibitor, amoxicillin och klavulansyra, som i vissa situationer ger en ökad effekt. Ett flertal parodontala patogener, gramnegativa anaerobier som *Porphyromonas gingivalis* och *Prevotella intermedia*, grampositiva samt gramnegativa aeroba bakterier är känsliga för kombinationen *in vitro* [4]. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* visar, liksom enterokocker och streptokocker, varierande känslighet [5, 6].

Peroral administrering av amoxicillin–klavulansyra kan medföra biverkningar i övre mag-tarmkanalen, framför allt kräkningar. Den normala tarmfloran störs och det är relativt vanligt med överväxt av resistenta enterobakterier [7].

Bakterier kan även förvärva resistens mot penicilliner genom modifiering av de så kallade peni-

cillinbindande proteinerna (PBP), vilka har en viktig funktion vid cellväggssyntesen. Denna mekanism är mycket allvarlig eftersom den innebär korsreaktion mot alla övriga betalaktamantibiotika. Förändrade PBP är inblandade i meticillinresistens hos *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus epidermidis* (se penicillinastabila penicilliner). Även penicillinresistens, som börjat uppträda under 1990-talet hos *Streptococcus pneumoniae* och orala streptokocker, orsakas av förändrade penicillinbindande proteiner.

Penicillinastabila penicilliner – Till denna kategori hänförs stafylokockpenicilliner eller isoxazolylpenicilliner, t ex dikloxacillin, flukloxacillin och kloxacillin. De penicillinastabila penicillinernas spektrum liknar penicillin G men är stabilt mot penicillinas producerat av stafylokocker. Enterokocker och gramnegativa stavar är resistenta. Orala beredningsformer är vanligast och de bör intas på fastande mage.

En del stammar av *Staphylococcus aureus* är resistenta mot dessa penicilliner, så kallade MRSA (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*), vilket utgör ett allt större problem i många delar av världen. I Norden är det idag vanligare med meticillinresistenta *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), vilka är vanligt förekommande hos patienter med nedsatt immunförsvar.

I högre grad än för andra penicilliner finns risk för selektion av toxinbildande stammar av *Clostridium difficile* och antibiotikarelaterade tarmbesvär efter intag av dessa preparat.

Betalaktamantibiotika; cefalosporiner

Cefalosporiner utvecklades först för att användas mot penicillinproducerande stafylokocker. Senare generationer av cefalosporiner har utökade spektra mot gramnegativa mikroorganismer. En del preparat är resistenta mot stafylokockernas betalaktamas och har en god aktivitet mot stafylokocker (dock ej MRSA). Streptokocker och pneumokocker är känsliga medan enterokocker är resistenta. Ett flertal preparat finns tillgängliga för parenteralt eller peroralt bruk. Förutom aktivitet mot ovan nämnda kocker har de orala cefalosporinerna effekt mot ej betalaktamasproducerande *Escherichia coli* och i varierande grad mot *Haemophilus influenzae*. Flertalet stammar av *Bacteroides fragilis* är resistenta medan andra anaeroba är känsliga.

Biverkningar av cefalosporiner liknar de som kan fås av penicillin, men eftersom spektrumet är bredare medför det större risk för antibiotikaassocierad diarré och kolit orsakade av *Clostridium difficile* [7].

Övriga cellväggshämmande antibiotika

Glykopeptidantibiotika

Glykopeptidantibiotika (antibakteriella glykopep-

tider) hämmar cellväggssyntesen på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika och har baktericid effekt endast på grampositiva bakterier [1]. De används framför allt vid infektioner orsakade av multiresistenta stafylokocker och enterokocker och som alternativ till penicillin vid endokardit. Preparatet vankomycin har god effekt mot alfastreptokocker och används dessutom som terapi vid diarré och kolit orsakade av *Clostridium difficile*. Det ges vanligen intravenöst, dock peroralt vid kolit.

Två typer av resistens (plasmidburen) mot vankomycin har beskrivits hos *Enterococcus faecium* och *Enterococcus faecalis* (vankomycinresistenta enterococci; VRE). I Skandinavien har endast enstaka resistenta stammar rapporterats medan de utgör ett stort problem på amerikanska sjukhus.

Oral administration av vankomycin resulterar i selektion av naturligt glykopeptidresistenta bakterier i tarmen [7]. På grund av risken för uppkomst av VRE används vankomycin endast i undantagsfall vid behandling av orala infektioner.

Antibiotika som hämmar proteinsyntesen

Dessa antibiotika verkar i huvudsak bakteriostatiskt, dvs de hämmar bakteriernas tillväxt. Till denna grupp hör bland annat makrolider, linkosamider och tetracykliner.

Makrolider

Makrolider hämmar proteinsyntesen genom att binda sig till bakteriens ribosomer och är huvudsakligen bakteriostatiska [1]. Ett flertal olika preparat finns med olika kinetik, t ex erytromycin, klaritromycin, roxitromycin och azitromycin. Preparaten är verksamma främst mot stafylokocker, streptokocker och pneumokocker. Makrolider har låg effekt mot anaeroba bakterier. Snabb resistensutveckling genom förändringar i ribosomala proteiner är en nackdel hos preparaten. De används framför allt som ersättningspreparat vid penicillinallergi.

Erytromycin ger låga serumkoncentrationer och penetrerar käkben sämre än penicillin. Bakterier isolerade från orala infektioner visar varierande känslighet. Absorptionen från mag-tarmkanalen är ofullständig och mätbara koncentrationer uppnås i saliven med kraftiga ekologiska störningar i den normala floran som följd. Administrering av makrolider orsakar reduktion av både aeroba och anaeroba tarmbakterier samt överväxt av resistenta stammar (gäller framför allt erytromycin) [7].

Linkosamider

Linkomycin och klindamycin är de enda preparaten i denna grupp och effekten liknar makrolidernas [1]. Linkomycin har en begränsad klinisk an-

vändbarhet. Klindamycin verkar bakteriostatiskt men kan få baktericid effekt vid de höga koncentrationer som uppnås vid lokalbehandling. Effekten är god mot stafylokocker, streptokocker och anaeroba mikroorganismer. De används som alternativ till penicillingruppens antibiotika vid överkänslighet, vid resistens (MRSA) och vid infektioner orsakade av anaerober. Klindamycin rekommenderas som endokarditprofylax i samband med tandbehandlingar till patienter som ej tål amoxicillin.

Hög absorption erhålls efter intag av kapslar, alternativt mixturberedningar. Utsöndringen sker via gallan, i mindre grad via urinen, och höga koncentrationer erhålls i faeces med kraftiga störningar i tarmfloran som följd [2]. Det är därför vanligt med antibiotikaassocierad diarré utlöst av *Clostridium difficile*. Mer ovanligt, men betydligt allvarligare, är det livshotande tillståndet pseudomembranös kolit efter behandling med klindamycin, vilket begränsar preparatets användbarhet.

Tetracykliner

Preparaten i denna grupp är bredspektrumantibiotika och verkar bakteriostatiskt genom att inhibera bakteriernas proteinsyntes [1]. De har effekt mot grampositiva och gramnegativa aeroba samt anaeroba bakterier. De används bland annat vid sinuiter som ej svarat på penicillinbehandling eftersom höga koncentrationer av tetracyklin erhålls i näsans bihålor. Tetracykliner penetrerar vävnader med dålig vaskularisering och en del preparat kan därför även vara användbara vid purulenta orala infektioner. Höga nivåer av tetracyklin uppnås också i gingivalvätska och ett flertal parodontala patogener är känsliga *in vitro* [8, 9]. Tetracyklin bör endast användas vid behandling av orala infektioner på speciella indikationer.

Tetracykliner har mer än andra preparat överförbrukats och resistenta bakteriestammar har utvecklats, t ex betahämolyserande streptokocker grupp A, stafylokocker och *Bacteroides fragilis*. Vid behandling av parodontala infektioner med tetracykliner har resistens hos den subgingivala floran noterats samt snabb rekolonisation av patogener efter avslutad behandling [10].

Av tetracyklinerna har doxycyklin visats ge de högsta serumkoncentrationerna och även längre och bättre antibakteriell effekt än de övriga preparaten. Doxycyklin rekommenderas vid behandling av dentala sinuiter som ej svarat på behandling med penicillin.

Tetracykliner utsöndras i gallan och återresorberas i tunntarmen, vilket leder till höga koncentrationer i faeces. Diarré är därför vanlig vid administrering trots att inga större kvantitativa förändringar av tarmfloran eller den orala floran har

påvisats. En markant selektion av tetracyklinresistenta stammar associeras med användningen av tetracykliner, och det är vanligt med överväxt av aeroba och anaeroba bakterier både i munhålan och i kolon [11].

Preparaten inlagras i ben och emaljlag och skall därför ej ges till gravida kvinnor eller till barn under 8 år.

Tetracyklin finns tillgängligt i dentaltråd för lokal behandling av parodontit.

Antibiotika som blockerar DNA-syntesen

Hit hör helt syntetiska preparat som kinoloner och de nyare fluorokinolonerna, vilka substituerats med fluor. De hämmar enzymet DNA-gyras och är baktericida [1]. Dessutom finns derivat av nitroimidazol som blockerar DNA-syntesen hos bakterier i strikt anaerob miljö.

Kinoloner

De äldre preparaten har effekt framför allt mot gramnegativa aeroba bakterier, medan de nyare även är verksamma mot grampositiva aeroba och anaeroba bakterier. Numera används mestadels fluorokinoloner eftersom kromosomal resistens utvecklades snabbt mot de första kinolonerna. En del av preparaten används vid urinvägsinfektioner, andra vid nedre luftvägsinfektioner. Dokumentationen av behandling av orala så kallade superinfektioner med kinoloner är ännu otillräcklig. Preparaten utsöndras till tarmen (translumenalt) samt via njurarna och höga koncentrationer uppnås i tarm och i urin. De intestinala enterobakterierna reduceras kraftigt men tarmfloran återställs oftast snabbt efter avslutad behandling [12, 13].

Neurotoxiska biverkningar är relativt vanliga, framför allt hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion. Även fototoxiska störningar har observerats (ökad känslighet mot UV-ljus).

Kinoloner bör ej ges till gravida kvinnor, barn eller ungdomar då man i djurförsök sett skador på ledbearande brosk.

En kombination av kinolon och nitroimidazolderivat har nyligen använts i en undersökning som profylax eller terapi vid orala infektioner orsakade av en kombination av aeroba och anaeroba bakterier (se metronidazol).

Nitroimidazol

Två derivat av nitroimidazol används, metronidazol och tinidazol. De har baktericid effekt genom att de hämmar bakteriernas nukleinsyraomsättning [1]. Indikationerna utgörs av behandling, alternativt profylax, mot anaeroba infektioner, t ex akuta dentala infektioner. Oral tillförsel av preparaten ger god absorption och ger ej upphov till mätbara kon-

centrationer i faeces. Endast mindre störningar i den normala sammansättningen av mikrofloran i munhåla och tarm har rapporterats [14]. Preparatet distribueras väl till perifer vävnad.

Metronidazol i kombination med amoxicillin är effektivt mot *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [4]. En kombination av metronidazol och kinolon har prövats vid behandling av parodontit men är ännu ej etablerad. Kombinationseffekten är riktad mot svartpigmenterade anaerobier, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* samt mot så kallade superinfektioner av enterobakterier och enterokocker. Den normala floran av streptokocker påverkas ej och kan bidra till att förhindra rekolonisation av patogener [4].

Metallsmak i munhålan är en vanlig biverkan vid administrering av nitroimidazol i höga doser eftersom nitroimidazolerna utsöndras i höga koncentrationer i saliven. Metronidazol kan ha viss antabuseffekt och alkohol bör undvikas under behandling.

En lokal beredningsform (dentalgel) av metronidazol för behandling av parodontitrecidiv finns tillgänglig. Behandlingsformens effektivitet jämfört med subgingival depuration utvärderades nyligen genom granskning av litteraturen. Ingen av de granskade studierna ansågs ha adekvat uppläggning och kunde därmed ej användas som underlag för rekommendation av metronidazol dentalgel som alternativ till traditionell behandling [15].

Farmakologiska principer vid antibiotikabehandling

Antibiotikaterapi vid odontogena infektioner kan aldrig ersätta den kirurgiska eller den endodontiska behandlingen utan är ett komplement till dessa. Förskrivning av antibiotika bör baseras på den kliniska och mikrobiologiska diagnosen och en sammanvägning av preparatets antimikrobiella spektrum, administrationssätt, biverkningar samt dess ekologiska inverkan på den normala floran. Nedtryckning av den normala floran gynnar uppkomst av resistentastammar [16], vilket kan orsaka lokala eller generella infektioner. Resistentastammar kan överföra resistensfaktorer till andra bakterier och därmed främja en utveckling av multiresistentastammar. Ett samband mellan antibiotikakonsumtion och uppkomsten av resistentastammar har visats [12, 17]. Den normala florans kolonisationsresistens kan också påverkas, vilket kan leda till överväxt av potentiellt patogena mikroorganismer som *Candida albicans* och *Clostridium difficile*.

Smalspektrumantibiotika medför i regel mindre inverkan på normalfloran. Preparat med dålig absorption eller substanser som utsöndras via gallan kan ge kraftiga störningar.

Patientens njurfunktion är viktig vid behandling med preparat som utsöndras via njurarna. Vid nedsatt njurfunktion kan toxiska doser erhållas. En viss fysiologisk nedsättning sker med stigande ålder. Det rekommenderas att till individer över 70 år bör doser av antibiotika som utsöndras renalt reduceras med 30–50 procent [18].

Eventuellt utebliven effekt av antibiotikabehandling bör värderas kritiskt. Preparatets farmakokinetik, t ex dålig absorption eller dålig vävnadspenetrering som ger för låga doser av antibiotika i infektionsområdet, kan vara orsaken. Utveckling av resistentastammar eller dålig patientkooperation ("compliance") kan vara andra förklaringar. Om ej en klar förbättring skett inom 3–4 dagar eller om komplikationer, alternativt recidiv, uppträtt bör prov tas för mikrobiologisk undersökning.

Antibiotikabehandlingens effekter på mikroorganismer i biofilm

Ett flertal mikroorganismer har utvecklat mekanismer för adherering till fasta inerta eller levande ytor. Vidhäftade bakterier delar sig, andra kommer till och det utvecklas ett bakteriesamhälle med komplex arkitektur och en matrix av extracellulära polysackarider. Anhopning av bakterier ses i form av pelare med vätskefyllda kanaler emellan. Näringsämnen tillförs och avfallsprodukter rensas ut genom dessa kanaler. Man har funnit speciella molekyler vilka fungerar som en slags kommunikation mellan bakteriecellerna och de anses utgöra en viktig komponent vid utvecklingen av biofilmer [19].

Inom medicinen utgör utvecklingen av biofilm ett allvarligt problem, t ex på katetrar eller på levande vävnad som vid endokardit. Inom odontologin är ett klassiskt exempel utvecklingen av sub- och supragingivala plack.

Infektioner orsakade av mikroorganismer i biofilm hävs mycket sällan med hjälp av kroppens eget immunförsvar. Antibiotikabehandling av dylika infektioner kännetecknas av en endast tillfällig förbättring av symtomen. Frigjorda bakterier från ytan påverkas av antibiotika men bakterierna i biofilmen avdödas ej och symtomen återkommer. Kirurgiskt avlägsnande av infektionshården är ofta den enda lösningen.

Mikroorganismer i biofilmer uppvisar en högre resistens mot antibiotika och andra bakteriehämmande substanser än motsvarande bakterier som lever i vätskekulturer. Det kan finnas ett flertal tänkbara förklaringar till detta. Bland annat kan biofilmens struktur utgöra ett penetrationshinder. Cellerna i biofilmen lever i ett stadium karaktäriserat av låg aktivitet och är därmed mindre känsliga för antibiotika [20]. Ansamling av producerade

enzymer (t ex betalaktamaser), vilka bryter ner antibakteriella medel, har framförts som en förklaring [21]. Dessutom är det tänkbart att en ny fenotyp av bakterien utvecklats i biofilmen [19].

Känsligheten hos oral biofilm mot antibakteriella substanser har undersökts i ett flertal studier *in vitro* [22], medan endast ett fåtal har behandlat oral biofilm och antibiotika. Det har bland annat visats att *Streptococcus sanguis* i biofilm *in vitro* kräver upp till 500 gånger högre koncentrationer av amoxicillin och doxycyklin för att avdödas jämfört med kontrollstammar [23]. Liknande studier av känsligheten av *Porphyromonas gingivalis* mot metronidazol visade att 160 gånger högre koncentrationer krävdes för att hämma växten [24].

English summary

Antibiotics – substances and modes of action

Åsa Sullivan, Carl Erik Nord

Tandläkartidningen 2002; 94 (1): 24–9

Phenoxymethylpenicillin is the antibiotic of choice for treatment of oral infections. Clindamycin or metronidazole are adequate alternatives in patients allergic to penicillin. Metronidazole is effective in the treatment of acute dental infections caused by anaerobic microorganisms. Amoxicillin is recommended for antibiotic prophylaxis of endocarditis in connection with dental treatments. Clindamycin is the alternative in patients not tolerating amoxicillin. Tetracycline (doxycycline) can be used in patients with dental sinusitis that have failed to respond to treatment with penicillin.

Key words: antibiotics; allergy; pharmacology

Referenser

- Armstrong D, Norrby SR. Anti-infective therapy. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers, 1999; Section 7: 1–12.
- Heimdahl A, Nord CE. Effect of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on the oral, throat and faecal microflora of man. Scand J Infect Dis 1979; 11: 233–42.
- Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. Anaerobe 1995; 1: 3–9.
- Edlund C, Hedberg M, Nord CE. Antimicrobial treatment of periodontal diseases disturbs the human ecology: a review. J Chemother 1996; 8: 331–41.
- Rams TE, Feik D, Young V, Hammond BF, Slots J. Enterococci in human periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1992; 7: 249–52.
- Pavicic MJAMP, van Winkelhof AJ, de Graaff J. In vitro susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetem-comitans* to a number of antimicrobial combinations. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2634–8.
- Edlund C, Hedberg M. Välj preparat som ger få störningar i tarmens ekosystem! Läkartidningen 1998; 95: 3932–9.
- Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. J Clin Periodontol 1990; 17: 479–93.
- Listgarten MA. Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis. J Periodontol 1993; 64: 155–61.
- Rams TE, Slots J. Antibiotics in periodontal therapy: an update. Compend Contin Educ Dent (Article 3) 1992; 12: 1130–45.
- Heimdahl A, Nord CE. Influence of doxycycline on the normal human flora and colonization of the oral cavity and colon. Scand J Infect Dis 1983; 15: 293–302.
- Edlund C, Nord CE. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. Alpe Adria Microbiol J 1993; 3: 137–64.
- Bergan T, Delin C, Johansen S, Kolstad IM, Nord CE, Thorsteinsson SB. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 298–302.
- Heimdahl A, Nord CE. Effect of tinidazole on the oral, throat and colon microflora of man. Med Microbiol Immunol 1980; 168: 1–10.
- Knoll-Köhler E. Metronidazole dental gel as an alternative to scaling and root planing in the treatment of localized adult periodontitis. Is its efficacy proved? Eur J Oral Sci 1999; 107: 415–21.
- Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. Scand J Infect Dis 1986; 49: 64–72.
- Edlund C, Nord CE. A model of bacterial-antimicrobial interactions: the case of oropharyngeal and gastrointestinal microflora. J Chemother 1991; 3: 196–200.
- Norrby R, Cars O. Administrering och dosering av antibiotika. I: Norrby R, Cars O, red. Antibiotika och kemoterapi. Göteborg: Liber, 1997: 43–51.
- Davies DG, Parsek MR, Pearson J, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science 1998; 280: 295–8.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318–22.
- March PD. Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. Dent Clin North Am 1999; 43: 599–615.
- Wilson M. Susceptibility of oral bacterial biofilms to antimicrobial agents. J Med Microbiol 1996; 44: 79–87.
- Larsen T, Fiehn N-E. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. APMIS 1996; 104: 280–4.
- Wright TL, Ellen RP, Lacroix J-M, Sinnadurai S, Mittelman MW. Effects of metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. J Periodontal Res 1997; 32: 473–7.

Adress:

Åsa Sullivan, Institutionen för mikrobiologi, patologi och immunologi, Karolinska Institutet, Huddinge universitetssjukhus, F 82, SE-141 86 Stockholm, Sverige.
E-post: asa.sullivan@impi.ki.se