



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Antibiotika. Godkänd för publicering den 26 augusti 2018. Artikeln är översatt från danska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

Antibiotikabehandling och dess konsekvenser

Antibiotika bör användas med försiktighet och inkludera en avvägning av den förväntade kliniska effekten relativt riskerna med en oral infektion och det växande problemet med antibiotikaresistenta bakterier. I flera av de nordiska kliniska riktlinjerna för tandvård har denna avvägning resulterat i en mer restriktiv användning av antibiotika än tidigare. Artikeln behandlar aktuella kunskaper om konsekvenserna av antibiotikabehandling – från omedelbara biverkningar till långsiktiga effekter såsom resistensutveckling.

I Norden svarar tandläkarna för ungefär 5–7 procent av antibiotikaanvändningen inom primärvården. Siffror från det danska läkemedelsregistret för perioden 2005–2014 visar att antalet personer som fått antibiotika ordinerat i samband med vård hos tandläkare har ökat med 24 procent. Inte förrän 2015–2016 avtog ökningen i förbrukning. Siffror från samma register visar att tandläkarnas förskrivning av amoxicillin (bredspektrumantibiotika) nästan tiodubblades mellan 1995 och 2014. Motsvarande siffror från det norska "Reseptregisteret" visar också en ökning i tandläkarnas antibiotikaförskrivning fram till 2010, följt av en stagnation och sedan en minskning under 2016. Även i Sverige har man sett en minskning i förbrukningen de senaste åren och i både Norge och Sverige har användningen av amoxicillin sjunkit de senaste åren [1–3].

Vid användning av antibiotika kan resistens utvecklas både bland de bakterier som man vill komma åt och i den normala mikrobiotan. En antibiotikakur mot en infektion i munhålan kan följaktligen leda till resistensutveckling i tarmfloran, och vice versa. I en lång rad undersökningar från olika länder har man dokumenterat förekomst av orala bakterier med resistens mot penicillin inklusive amoxicillin,



Författare

Jörgen Engberg (bild), överläkare, dr med, Klinisk mikrobiologisk afd, Slagelse sygehus, Danmark. E-post: jheg@regionsjaelland.dk

Tove Larsen, lektor, PhD, Tandlægeskolen, Københavns universitet, Danmark.

Charlotta Edlund, tdl, prof i mikrobiologi, Enheten för antibiotika och vårdhygien, Folkhälsomyndigheten, Sverige.

makrolider, klindamycin och tetracykliner, medan förekomst av resistens mot metronidazol är betydligt mera begränsad. Resistens har bland annat hittats hos bakterier som tillhör släktena *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* och mycket ofta hos *Prevotella* som ofta kan isoleras från infektioner i munhålan [1].

Undersökningar har också visat att andelen resistenta bakterier från infektioner i munhålan har ökat väsentligt under de senaste åren i länder med hög antibiotikaanvändning [4, 5]. Det har också visats att det finns ett samband mellan förekomsten av resistenta bakterier i munhålan (subgingival plack) och konsumtionen av antibiotika föregående år [6]. Resistensutveckling efter terapeutisk användning av antibiotika är välkänd och accepterad kunskap. Talrika studier har dessutom visat en förskjutning av den normala mikrobiotan i tarmen efter några dagars administration av amoxicillin och amoxicillin-klavulansyra [7–9].

Resistensutveckling i den orala mikrobiotan som ett resultat av ett kortvarigt användande av antibiotika som profylax är sparsamt undersökt. En studie från Israel visade att profylaktisk administration av en enstaka dos penicillin till 29 patienter med risk för infektiös endokardit medförde en selektion och ökning av andelen resistenta streptokocker i munhålan. Det fanns inga resistenta streptokocker före den profylaktiska administrationen, men redan sex timmar senare kunde de första resistenta streptokockerna isoleras och nio dagar senare kunde de fortfarande påvisas [10]. Dessutom har många studier visat utveckling av penicillinresistenta orala streptokocker efter upprepade profylaxdoser med både fenoximetylpenicillin (penicillin V) och amoxicillin [1, 11, 12].

Tabell 1. Sammanfattning av egenskaper hos de fyra antibiotikapreparat som främst används inom odontologin: Penicillin V, amoxicillin, metronidazol och klindamycin.

	Penicillin V	Amoxicillin	Metronidazol	Klindamycin
Spektrum	<i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium Bacteroides</i> <i>Porphyromonas Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Bacteroides Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> Anaeroba kocker
Effekt	Tidsberoende (Tid > MIC)	Tidsberoende (Tid > MIC)	Koncentrationsberoende	Tidsberoende (Tid > MIC)
Absorption (p.o.*)	60 %	90 %	> 95 %	90 %
Halveringstid (T1/2)	Cirka 0,5 timme	Cirka 1 timme	Cirka 8 timmar	Cirka 2,5 timmar
Löslighet	Vatten	Vatten	Fett	Fett
Utsöndring	Urin	Urin	Urin, en viss del via gallan	Primärt via galla och faeces, viss del via urin
Vanliga biverkningar (frekvens)	Diarré, sjukdomskänsla, exantem (5 %)	Kräkningar, diarré, sjukdomskänsla, exantem (5 %)	Stomatit, metallsmak (5–10 %)	Diarré, sjukdomskänsla, kräkningar (8 %)
Ekologisk påverkan oralt	+	++	++	+++
Ekologisk påverkan gastrointestinalt	+	++	+	+++

*p.o.: peroralt intag; +: mild eller ingen påvisbar påverkan; ++: moderat påverkan; +++: uttalad påverkan
Tabellen modifierad från [26]

Nedsatt känslighet och utvecklingen av resistens hos munhålets streptokocker är oroande av flera orsaker. Nedsatt känslighet och resistens är associerat med terapivikt och medför ett ökat behov av bredspektrumantibiotika och/eller kombinationsbehandlingar som har en allvarligare och oönskad biverkningsprofil. Ett exempel är vid behandling av infektiös endokardit då benzylpenicillin (penicillin G) byts ut mot ampicillin intravenöst och kombinationsbehandling med aminoglykosider och/eller vankomycin, som båda är toxiska för njurarna. Dessutom tillkommer att man i en dansk studie, i överensstämmelse med tidigare studier, har visat att munhålestreptokocker – i synnerhet *S. mitis* och *S. oralis* – utgör en reservoar för β -lactam resistensgener i *Streptococcus pneumoniae* [11, 13]. I Danmark finns för närvarande 5,5 procent icke-penicillin-känsliga och penicillinresistenta pneumokocker, medan andelen i länder med högre antibiotikakonsumtion, som till exempel Spanien och Rumänien, är uppe i 28 respektive 47 procent [14, 15]. På motsvarande sätt har det påvisats att utväxling av resistensgener förekommer mellan en rad olika munhålebakterier. Följaktligen kan munhålefloran utgöra en reservoar av resistensgener för andra bakterier inklusive de patogena [16, 17]. Ytterligare en risk vid administration är utvecklingen av *Clostridium difficile*-infektioner (CDI, inklusive pseudomembranös enterokolit).

Vid ordination av antibiotika inom odontologin ska alltså en avvägning göras med hänsyn till den förväntade effekten av en antibiotikabehandling

och den risk som är förknippad med en infektion i munhålan i relation till det övergripande problemet med antibiotikaresistenta bakterier. I de färskt danska nationella riktlinjerna för antibiotikainvändning förordas, i enlighet med de svenska och norska rekommendationerna, att antibiotika inte ska användas rutinmässigt vid behandling av odontogena abscesser. Det finns dock indikationer för tillägg med antibiotika om utbredningen är omfattande, om patientens allmäntillstånd är påverkat av abscessen (till exempel feber) eller om det finns tecken på spridning av abscessen. Då rekommenderas penicillin V, ett antibiotikum med smalt spektrum, eventuellt i kombination med metronidazol [1, 18–20]. Antibiotikaordination får aldrig ersätta korrekt diagnostik, adekvat och effektiv antiseptisk behandling och nödvändig lokal kirurgi.

SYSTEMISK

ANTIBIOTIKABEHANDLING

Antibiotikas aktivitet *in vitro* fastställs av den lägsta koncentration – minsta hämmande koncentration (MIC) – som synligt hämmar växten i en viss population av bakterier. Antibiotikas effekt *in vivo* är bland annat beroende av om ett antibiotikums koncentration i infektionshärden överstiger MIC för den infekterande bakterien. En rad faktorer kan påverka detta: Fysiskt-kemiska förhållanden, lipofilitet, proteinbindning, farmakokinetik och farmakodynamik (tabell 1). Om bakteriernas tillväxtförhållande ändras, som till exempel när de växer

”... det finns ett samband mellan förekomsten av resistenta bakterier i munhålan och konsumtionen av antibiotika föregående år.”



i en biofilm på tandytor, kan MIC flerfaldigas [21]. Olika antibiotikaklasser är beroende av olika farmakokinetiska variabler för att uppnå optimal eliminering av bakterier. Den viktigaste parametern är tiden som serumkoncentrationen är högre än bakteriernas MIC ($T > MIC$), ytan under serumkoncentrationskurvan (AUC/MIC) och den maximala serumkoncentrationen (C_{max}/MIC). Antibiotika-preparaten som används flitigast inom odontologin kan utifrån deras verkningsätt delas in i tre kategorier; cellväggssynteshämmare, DNA-syntesblockerare och inhibitorer av proteinsyntesen (tabell 1).

PENICILLINER

Penicillin V är förstahandsvalet inom tandvården vid de flesta infektioner som bör behandlas med antibiotika. Amoxicillin används primärt vid korttidsprofilax inför ingrepp där det råder enighet om att sådan ska användas, och i vissa fall vid behandling av aggressiv parodontit. Penicilliner som penicillin V, amoxicillin och amoxicillin i kombination med klavulansyra innehåller alla en β -laktamring (cyklisk amid med tre kolatomer och en kväveatom i ringstrukturen) och tillhör därmed antibiotikagruppen som kallas β -laktamer. β -laktamer binder sig till enzymer (transpeptidaser) i cellmembranen och förhindrar tvärbinding av peptidglykanlagren och därigenom blir cellväggen instabil och bakterierna avdödas. β -laktamer är därmed baktericida. Inte alla känsliga bakterier avdödas, till exempel kommer bakterier som inte är i tillväxt (vilofas eller dvala som förekommer i biofilm) inte att påverkas av β -laktamantibiotika ("persisters").

β -laktamantibiotika är maximalt baktericida vid koncentrationer som är 2–4 gånger högre än MIC-värdena, det betyder att en ytterligare ökning av koncentrationen inte nämnvärt höjer den dödande effekten. Den baktericida effekten är därmed mer tidsberoende än koncentrationsberoende. Hos β -laktamer korrelerar $T > MIC$ bäst med bakteriedöden. Vid mindre allvarliga infektioner har en stark korrelation påvisats med utläkning när den fria fraktionen överstiger MIC under minst 50 procent av behandlingstiden, det vill säga $T > MIC$ är > 50 procent [22]. Penicilliner har en kort halveringstid, cirka en halvtimme för penicillin V, därför rekommenderas korta doseringsintervall.

Penicillin V har ett smalt antibakteriellt spektrum och god effekt på munhålets normala aeroba/fakultativt anaeroba bakterieflora och mot majoriteten av de anaeroba bakterierna. Amoxicillin har ett bredare spektrum som innefattar en rad gramnegativa, anaeroba orala bakterier, men också vissa gramnegativa tarmbakterier. Kombinationen med enzymhämmaren klavulansyra breddar spektrumet ytterligare, vilket det mycket sällan är behov av vid tandbehandling. Penicilliner tolereras som regel väl, den vanligaste biverkningen är diarré, vilket förekommer hos cirka 5 procent. Risken för anafy-

laktiska reaktioner ska tas med i bedömningen hos patienter med typ 1-allergi mot penicillin.

METRONIDAZOL

Metronidazol har effekt endast mot anaeroba bakterier och kan användas som komplement till penicillin vid terapivikt eller som primärbehandling i kombination med penicillin V vid allvarliga infektioner med risk för spridning. Metronidazol passerar cellmembranen och tränger in i mikroorganismerna. I mikroorganismer med obligat anaerob ämnesomsättning omvandlas det till aktiva metaboliter som binds till DNA och förorsakar brott på DNA-strängen. En liknande omvandling kan inte äga rum i celler som har aerob eller fakultativt anaerob ämnesomsättning, och metronidazol har följaktligen ingen effekt på dessa celler. Metronidazol är baktericid och har en postantibiotisk effekt. Effekten korrelerar bäst med C_{max}/MIC eller AUC/MIC [23]. De vanligaste biverkningarna är stomatit och metallsmak i munnen, vilket förekommer hos 5–10 procent.

KLINDAMYCIN OCH MAKROLIDER

Inom allmäntandvården ska klindamycin endast ges till patienter med en verifierad penicillinallergi. Klindamycin och makrolider binder reversibelt till 50S-delen av bakteriernas ribosomer och blockerar transpeptidationen, och därmed hämmas proteinsyntesen. Den reversibla bindningen innebär att såväl makrolider som klindamycin har ett bakteriestatiskt verkningsätt, det vill säga endast hämmar tillväxten av bakterierna. Klindamycins antibakteriella effekt beror huvudsakligen på hur lång tid som koncentrationen av det aktiva ämnet överskrider MIC för den infekterande bakterien ($T > MIC$). Klindamycin har god effekt på grampositiva och anaeroba bakterier. Hos cirka 8 procent av patienterna uppträder gastrointestinala besvär, först och främst som diarréer, sjukdomskänsla och kräkningar. Behandlingar med klindamycin ökar risken för *Clostridium difficile*-infektion (CDI), som kan utvecklas till en livshotande pseudomembranös enterocolit.

RESISTENSUTVECKLING

Det finns begränsad kunskap om tandvårdens exakta betydelse för det ökande problemet med resistensutveckling, eftersom det saknas studier inom området. Men då sambandet mellan antibiotika-konsumtion och resistensutveckling är mycket väldokumenterat är det rimligt att dra slutsatsen att förskrivning av antibiotika vid tandbehandling bidrar till denna utveckling på samma sätt som annan användning.

Resistensutveckling förekommer hos i stort sett alla bakteriearter och mot i stort sett alla kända antibiotika. Det råder ett nära samband mellan antibiotikaförbrukning och resistensutveckling. Vid

**”Resistens-
utveckling
förekommer hos
i stort sett alla
bakteriearter
och mot i stort
sett alla kända
antibiotika.”**



Foto: Björn Klinge



”Det är visat att resistenta bakterier i matvaror överför sin resistens till bakterier i tarmen ... därmed är antibiotika-konsumtionen inom lantbruket också viktig.”

intag av antibiotika sprids det med blodet till alla delar av kroppen inklusive sekret, svett, tårvätska, modersmjölk, tarmsekret och så vidare. De känsliga bakterierna på hud och slemhinnor hämmas i sin tillväxt eller försvinner, och platsen tas över av bakterier eller andra mikroorganismer, till exempel svamparter, som antingen är naturligt resistenta eller har förvärvat resistens mot det aktuella ämnet. Detta kallas selektion. Resistensutveckling hos de sjukdomsframkallande bakterierna vid tandbehandling är däremot relativt sällsynt eftersom behandlingen syftar till att ta bort bakterierna innan resistens kan uppstå. Enskilda antibiotika har särskilt stor förmåga att selektera resistenta bakterier, precis som vissa bakterier lättare blir resistenta.

När antibiotikaintaget upphör kan bakteriefloren återgå till den ursprungliga om där fortfarande finns kvar eller tillförs känsliga bakterier. Det kostar vanligtvis något för en bakterie att upprätthålla en resistensgenskap i form av en eller flera resistensgener som producerar till exempel enzymer som inte har någon naturlig funktion i bakterien. Dock har det visats att effekten, även med en kortvarig behandling, av de antibiotika som används inom tandvården kan kvarstå under lång tid, upp till flera år [24, 25].

I en miljö som den nordiska, där antibiotika-konsumtionen är relativt låg, kommer det att finnas rikligt med representanter för de känsliga

bakterierna som kan ersätta de resistenta efter en behandling. I många sydeuropeiska länder, som till exempel Spanien, Italien och Grekland, som har en väsentligt högre konsumtion jämfört med de nordiska länderna, är den generella förekomsten av känsliga bakterier sparsam och ”normalfloran” består mestadels av resistenta bakterier. Om ett konstant selektionstryck upprätthålls med antibiotika och det finns en pool av resistenta bakterier som kan överföra sina resistensgenskaper, har inte de känsliga bakterierna stora chanser att förbli känsliga.

Den relativt låga förbrukningen av antibiotika i Norden och den utbredda användningen av smal-spektrumantibiotika, där penicillin V är första-valspreparat, anses ha bidragit väsentligt till den förhållandevis låga resistensnivån i de nordiska länderna. Däremot ökar förekomsten av allvarlig resistens, såsom MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*) och ESBL (extended spectrum beta lactamase), även här i Norden. Detta understryker vikten av ett ansvarsfullt användande av antibiotika och konsekvent genomförande av generella infektionshygieniska rutiner för att därigenom bromsa framtida resistensutveckling [3, 14, 15].

Om resistensgenerna finns på överförbara DNA-element, som plasmider och transposoner, sker överföring av resistens enkelt på de platser där många bakteriearter förekommer tillsammans, till



”Vid val av antibiotika bör man eftersträva att välja ett preparat med smalt spektrum, låg risk för biverkningar och störningar av den normala mikrobiotan.”

exempel på hud, slemhinnor eller i tarmen. Det är visat att resistenta bakterier i matvaror, till exempel *E. coli* eller *Enterococcus faecium*, lätt passerar ventrikeln till tarmen och där överför sin resistens till bakterier i tarmen. Därför är resistensläget hos bakterierna i produktionsdjuren inom lantbruket – och därmed antibiotikakonsumtionen inom lantbruket – också viktigt för människor.

Många plasmider innehåller resistensgener mot flera olika antibiotika, vilket innebär att bakterierna som har dessa plasmider är multiresistenta, det vill säga innehåller resistens mot flera olika antibiotika. Genom så kallad co-selektion kommer dessa bakterier att kunna selekteras fram av alla de antibiotika som de är resistenta mot. En spridning av sådana multiresistenta bakterier, till exempel *E. coli* med ESBL som spjälkar de flesta β -laktamantibiotika eller de mest fruktade karbapenemasproducerande organismerna (CPO) som det helt kan saknas behandlingsalternativ mot, bör förhindras.

**RESISTENSMEKANISMER
HOS β -LAKTAMANTIBIOTIKA**

Det finns tre resistensmekanismer hos β -laktamantibiotika:

- **Enzymatisk nedbrytning av β -laktamringen (β -laktamas):** Det finns nu mer än 300 olika β -laktamaser, och nya bildas i takt med introduktionen av nya β -laktamantibiotika. Generna för dessa enzymer kan sitta på kromosomer eller på plasmider, och en bakterie kan inneha gener för flera enzymer samtidigt.
- **Förändringar i de penicillinbindande proteinerna (PBP):** Denna resistenstyp är den viktigaste orsaken till β -laktamresistens hos pneumokocker, enterokocker, meticillinresistens *S. aureus* (MRSA) och i någon grad *H. influenzae*.
- **Förändringar i efflux- eller transportmekanismer i cellmembranen:** Särskilt hos *P. aeruginosa* förekommer ofta förändringar i transportmekanismer, vilket också påverkar β -laktamantibiotika. Detta kan leda till resistens mot nästan alla antibiotikagrupper.

**RESISTENSMEKANISMER HOS
KLINDAMYCIN OCH MAKROLIDER**

Makrolidresistens kan uppstå på tre sätt:

- **Inducerbara och konstitutionella metylaser:** På grund av gemensamma bindningsställen på 50S-ribosomer för ovannämnda antibiotika, förekommer också gemensamma resistensmekanismer, så

som inducerbara metylaser som förändrar viktiga adeninsidokedjor i rRNA. De konstitutionella metylaserna orsakar stark resistens mot både makrolider och klindamycin.

- **Mutationer i rRNA-gener, som leder till förändringar i receptorerna för makrolidbindning till 50S-ribosomer:** Sådana mutationer kan uppstå under pågående behandling. Denna kromosomala mekanism kan inte överföras mellan bakterier.
- **Effluxpumpar som pumpar ut makrolider ur cellen innan det kommer åt att verka på rRNA:** Genen kan vara placerad på överförbara genelement och därigenom överförs till andra bakterier.

Det råder fullkomlig korsresistens mellan de olika makroliderna. Makrolidresistens är förhållandevis sällsynt (< 7 procent) hos *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* och *Staphylococcus aureus* i Danmark [14]. Bland de makrolidresistenta *S. pyogenes* i Danmark förekommer alla de ovannämnda resistensmekanismer. Makrolidresistens förekommer ofta tillsammans med penicillinresistens hos *S. pneumoniae*. Det finns åtskilliga exempel på att en ökning i makrolidkonsumtionen omedelbart leder till ökning av resistensen hos *S. pyogenes*, liksom att en minskning av konsumtionen medför en minskning av resistensen [27].

KONKLUSION

Antibiotika är ett mycket värdefullt läkemedel som kan rädda liv och möjliggöra medicinska behandlingar som vi tar för givna inom modern medicin. Emellertid medför en ökande resistensutveckling att vi i framtiden inte kan förvänta oss att effektiv antibiotikabehandling alltid kommer att vara tillgänglig. Ett samband mellan all användning av antibiotika och förekomsten av antibiotikaresistens är visat. Det innebär att antibiotikabehandling endast ska användas på tydliga indikationer. Detta gäller också inom tandvården, som har ansvaret för en betydande del av antibiotikakonsumtionen i Norden. I detta sammanhang är det därför viktigt att understryka att huvudparten av odontologiska behandlingar inte kräver antibiotika utan kan genomföras med konventionella metoder. Felaktig eller onödig behandling med antibiotika bör undvikas eftersom det ökar risken för biverkningar och överväxt av resistenta bakterier, som vid en senare tidpunkt kan kompromettera en infektionsbehandling. Vid val av antibiotika bör man eftersträva att välja ett preparat med smalt spektrum, låg risk för biverkningar och störningar av den normala mikrobiotan. När antibiotikabehandling av orala infektioner är indicerad rekommenderas i första hand penicillin V, som kan kompletteras med metronidazol vid terapivikt eller risk för spridning. Klindamycin ges till patienter med verifierad penicillinallergi. Amoxicillin är sällan indicerat inom tandvården och används primärt som korttidsprofylax inför ingrepp där det råder konsensus om att det ska användas.



**ENGLISH SUMMARY***Antibiotics – basic pharmacology*

Jørgen Engberg, Tove Larsen and Charlotta Edlund
Tandläkartidningen 2019; 111 (4): 64–9

Dentists contribute to a considerable proportion of the human use of antibiotics. This article describes antibiotic mode of action that is relevant to dental treatments. Further, present knowledge on the consequences of antibiotic treatment is provided; from immediate side effects to long lasting emergence of antibiotic resistance. Mechanisms of resistance for individual antibiotics are present.

A direct correlation between the use of antibiotics and development of resistance and selection of resistant bacteria exists. Therefore, the use of antibiotics should always be thoroughly considered that takes into account the expected clinical effects and risks associated with an oral infection as opposed to the increasing problem of bacteria becoming resistant to antibiotics. This consideration has led to more restricted recommendations for the use of antibiotics in several Nordic clinical guidelines for dental treatment than hitherto practiced. ●

Referenser

- National klinisk retningslinje (NKR) for brug af antibiotika ved tandlægebehandling. Sundhedsstyrelsen, Danmark, august 2016. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/-/media/F5344E45B-2FC48699B5C9F4D-918DAB9B.ashx> [access 2018-02-20]
- Norm/norm-vet 2016. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2017. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic). <https://www.vetinst.no> and www.antibiotikaresistens.no
- Swedres-Svarm 2016. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN1650-6332. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d118ac95c12d4c11b3e61d34ee6d2332/swedres-svarm-2016-16124.pdf>
- Kuriyama T, Karasawa T, Williams DW, Nakagawa K, Yamamoto E. An increased prevalence of β -lactamase-positive isolates in Japanese patients with dentoalveolar infection. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3): 708–9.
- Boyanova L, Kolarov R, Gergova G, Dimitrova L, Mitov I. Trends in antibiotic resistance in *Prevotella* species from patients of the University hospital of maxillofacial surgery, Sofia, Bulgaria, in 2003–2009. *Anaerobe* 2010; 16(5): 489–92.
- Herrera D, van Winkelhoff AJ, Dellenjijn-Kippuw N, Winkel EG, Sanz M. Betalactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000; 27(7): 520–5.
- Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 Suppl 1: 41–8; discussion 63–5.
- Vincent C, Stephens DA, Loo VG, Edens TJ, Behr MA, Dewar K et al. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome* 2013; 1(1): 18–2618-1-18.
- Hamacher J, Luepke J, Reidenberg BE, Nord CE, Borner K, Koeppe P et al. Changes in fecal flora and comparative multiple-dose pharmacokinetics of ceftibuten, cefpodoxime proxetil and amoxicillin/clavulanate. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5(6): 339–54.
- Leviner E, Tzukunft AA, Benoliel R, Baram O, Sela MN. Development of resistant oral viridans streptococci after administration of prophylactic antibiotics: time management in the dental treatment of patients susceptible to infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64(4): 417–20.
- Jensen A, Valdorsson O, Frimodt-Møller N, Hollingshead S, Kilian M. Commensal streptococci serve as a reservoir for beta-lactam resistance genes in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6): 3529–40.
- Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. *Clin Microbiol Infect* 2016 Nov; 22(11): 949. e1-949.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.008. Epub 2016 Aug 26.
- Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice – a cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(4): 567–76.
- Danmap 2016. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. <https://www.danmap.org>
- European centre for disease prevention and control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
- Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol* 2014; 85(1): 160–9.
- Roberts AP, Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(12): 1441–50.
- Läkemedelsverket. Rekommendationer för antibiotikabehandling i tandvården. Information från Läkemedelsverket 1: 2014. www.lakemedelsverket.se
- Helsedirektoratet. Nationale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. 11/2012
- Klausen B, Engberg J, Geismar K. Antibiotikaterapi ved forekomst af odontogene abscesser i mundhulen. Rationel farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen, Danmark, oktober 2016. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbiladet/2016/rationel-farmakoterapi-9-2016/antibiotikaterapi-ved-forekomst-af-odontogene-abscesser-tandbylder> [access 2018-02-20]
- Larsen T, Fiehn NE. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *APMIS* 1996 Apr; 104(4): 280–4.
- Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(4): 289–300.
- Sprandel KA, Schriever CA, Pendland SL, Quinn JP, Gotfried MH, Hackett S, Graham MB, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin and various doses of metronidazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Dec; 48(12): 4597–605.
- Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(6): 1160–7.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010 Nov; 156 (Pt 11): 3216–23.
- Bodil Lund, Gunilla Skoog, Bengt Götrick, Johan Blomgren, Ulrika Snygg-Martin. Systemisk antibiotikabehandling. Rekommendationer för antibiotikabehandling i tandvården – bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket 1: 2014. https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/Rekommendationer_for_antibiotikabehandling_i_tandvarden_bakgrundsdocumentation.pdf
- Cizman M. The use and resistance to antibiotics in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2003 Apr; 21(4): 297–307.