

Här inleds den tredje och sista delen i den nordiska artikelserien med temat antibiotika, som startade i Tandläkartidningen nummer 4/2019.



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Antibiotika. Godkänd för publicering den 21 oktober 2018. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

Antibiotika vid behandling av parodontala och periimplantära infektioner

Systemisk antibiotika vid behandling av parodontit och periimplantit kan vara skadligt för individens och dess omgivningars ekosystem. Med tanke på de begränsade långsiktiga effekterna kan systemisk antibiotika övervägas att användas vid behandling av aggressiv parodontit eller svårbehandlade fall av avancerad parodontit. Den vetenskapliga evidensen gällande användandet av systemisk antibiotika som kompletterande behandling vid periimplantit är knapphändig och det finns inget behandlingsprotokoll som bevisats vara effektivt.

Följande artikel diskuterar resonemanget bakom beslutet att använda systemisk antibiotika (antibiotika som administreras oralt) vid parodontit och periimplantära infektioner, med tanke på det globala hotet som antibiotikaresistens utgör. Som en följd av detta kommer olika aspekter av kliniska och mikrobiologiska överväganden, inklusive relevanta antibiotikagrupper och deras antimikrobiella resistens, att diskuteras. *Aggressiv* och *kronisk parodontit* som utgör heterogena konstellationer av destruktiva parodontala sjukdomar är inkluderade i parodontitsektionen [1]. Läsaren bör vara medveten om den nyligen modifierade klassifikationen av parodontitsjukdomar [2], i vilken de två ovan nämnda huvudsakliga typerna har kategoriserats under diagnosen "parodontit" (reklassificerade baserat på stadie och gradering). Då den kliniska situationen vid parodontit uppvisar stor variation kommer



Författare

Morten Enersen (bild), førsteamanuensis, PhD, spec i parodontologi, Inst för oral biologi, Det odontologiske fakultet, Oslo universitet, Oslo, Norge. E-post: morteene@odont.uio.no

Margareta Hultin, odont dr, spec i parodontologi, Inst för odontologi, Karolinska institutet, Stockholm, Sverige.

Eija Könönen, prof, odont dr, spec i parodontologi, Institute of dentistry, Depart-

ment kliniskern – oavsett klassificering – att behöva utvärdera varje patient noggrant och fastställa en individuell behandlingsplan. Den generella regeln är att användandet av antibiotika som kompletterande behandling ska vara restriktiv och att kunskapen om antibiotikaresistensprofilen erhållen från mikrobiologiska tester spelar en viktig roll för att nå ett bra behandlingsbeslut.

ANVÄNDNING AV SYSTEMISK ANTIBIOTIKA INOM PARODONTOLOGIN

URETT HISTORISKT PERSPEKTIV

Den grundläggande strategin för behandling av plack-inducerad parodontit har varit att utföra antimikrobiell behandling utan användning av antibiotika [3–5]. Kliniska långtidsstudier har visat att för de flesta patienter kan infektionskontroll skötas med mekanisk parodontalbehandling och regelbunden stödbehandling. Hörnstenar i stödbehandlingen är att regelbundet övervaka kvaliteten på munhygien, kliniska symtom (blödning vid sonering (BOP) och fickdjup (PPD)) samt röntgenstatus [6–8]. Parodontalbehandlingen är också beroende av kompetenta kliniker som kan diagnostisera och behandla enligt vedertagna riktlinjer [9].

Systemiskt administrerade antibiotika introducerades inom parodontologin 1976, eller något tidigare, då metronidazol användes till att sikta in sig på anaeroba bakterier i dentala infektioner [10]. Experimentellt testades också tetracyklin [11–13] och

det användes i fall av ”juvenil parodontit” [14] innan amoxicillin eller kombinationen av metronidazol och amoxicillin visade sig ge bättre behandlingsresultat [15, 16]. Senare studier av Loesche och medarbetare visade på kliniska fördelar när metronidazol användes i kombination med deputation och rotplaning (SRP), eftersom det tycktes reducera behovet av parodontalkirurgi [17, 18].

Vid samma tid beskrev Slots och medarbetare avancerade fall av parodontit, där behandlingen inte stoppade den parodontala nedbrytningen. Dessa fall tilldelades termerna ”refraktära” eller ”terapiresistenta”, vilket kan ha haft sitt ursprung i att parodontal sjukdom ursprungligen diagnostiserades som ”kronisk parodontit”. Enligt Armitage [9] kan ”refraktär parodontit” vara en heterogen grupp och inkludera många typer av parodontit som inte svarar på behandling [19, 20].

Fynden av en parodontal mikrobiota som är ”superinfekterad” av icke orala (non-oral) gramnegativa fakultativa stavar (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp.), svamp och till och med *Staphylococcus aureus*, korresponderade ofta med dessa ”icke-svarande” fallen. *In vitro*-fynd av antibiotikaresistens mot flera olika antibiotika kan också tolkas som typiska egenskaper, som återspeglar att den parodontala mikrobiotan kan vara en reservoar för bakteriell resistens. Mer än 20 år senare uppvisar mikrobiologiska prover från obehandlade parodontitpatienter en hög prevalens av antibiotikaresistens i mikrobiotan och ger därmed stöd för dess roll som en reservoar av antibiotiska resistensgener [21, 22].

PARODONTIT

Aggressiv parodontit och kronisk parodontit

I klassificeringen från 1999 placerades ”juvenil parodontit” i gruppen ”aggressiv parodontit” [1] på grund av dess karakteristiska egenskaper med tidig debut och snabb fästeförlust. Att behandla dessa fall har i många år betraktats som en utmaning för klinikern. Om behandlingen ska lyckas bör den vara intensiv och noggrann och med hjälp av klinikerns kunskaper om etiologi, patogenes, mikrobiologi och kliniska reaktionsmönster begränsa tandförluster så långt det är möjligt.

Det är patienter i denna kategori som kan ha nytta av systemiska antibiotika som tillägg till konventionell parodontalbehandling [16, 23]. Emellertid ska antibiotika endast förskrivas till patienter med grav fästeförlust för att därigenom individanpassa behandlingen och reducera användningen av antibiotika till ett minimum.

Lokal och generell aggressiv parodontit har flera gemensamma kliniska karakteristika, inklusive en 3–4 gånger högre nedbrytningstakt jämfört med kronisk parodontit [1, 24]. Perioder av progression avlöses av perioder med tillbakagång [25]. Behandlingen ska alltid omfatta en inledande parodontal-

behandlingsfas följt av en sekundär fas som kan bestå av antibiotika tillsammans med SRP eller SRP med parodontalkirurgi som alltid ska följas av en noggrant planerad stödbehandling. Eftersom biofilmen är 100–1 000 gånger mer motståndskraftig mot antibiotika än planktoniska bakterier [26, 27], måste biofilmen brytas sönder mekaniskt för att antibiotikabehandlingen ska bli tillräckligt effektiv hos målet (bakterierna) för behandlingen.

Motivet för att använda antibiotika är att efter den mekaniska behandlingen kvarstår patogenerna i parodontalvävnad, furkaturinvolveringar, rotkonkaviteter och dentintubuli och kan därigenom rekolonisera och orsaka ett recidiv. Förekomst av *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* och *Porphyromonas gingivalis* i mikrobiotan hos patienter med aggressiv parodontit kan, på grund av bakteriernas förmåga att invadera vävnadsceller (epitel- och bindvävsceller), öka indikationerna för att komplettera behandlingen med antibiotika [28, 29]. Om antibiotika ska förskrivas, ska det administreras under en kort period medan sjukdomen är aktiv/progredierar och endast övervägas till patienter som har en tillräckligt god munhygien (plackindex under 15 procent) efter den initiala behandlingen. För att antibiotikabehandling ska bli aktuell bör följande kriterier vara uppfyllda:

- Förekomst av flera fickor med ett sonderingsdjup av ≥ 6 mm (åtminstone två fickor hos patienter med lokal parodontit).

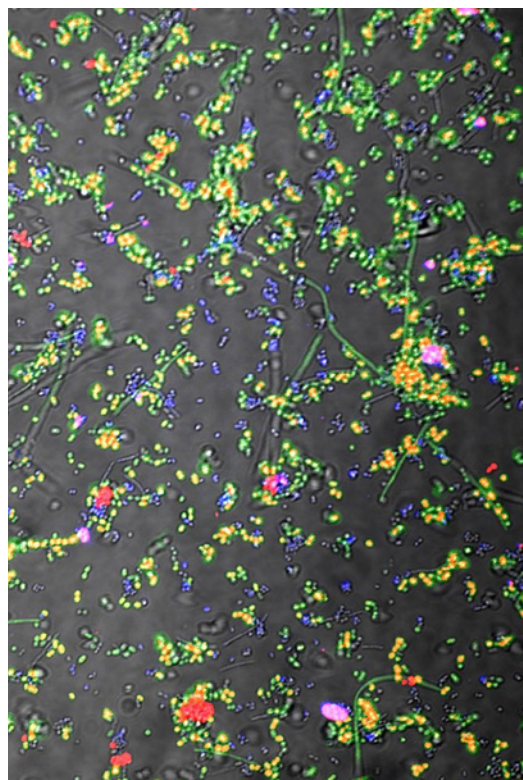


Foto: Bertil Kinnby

Författare

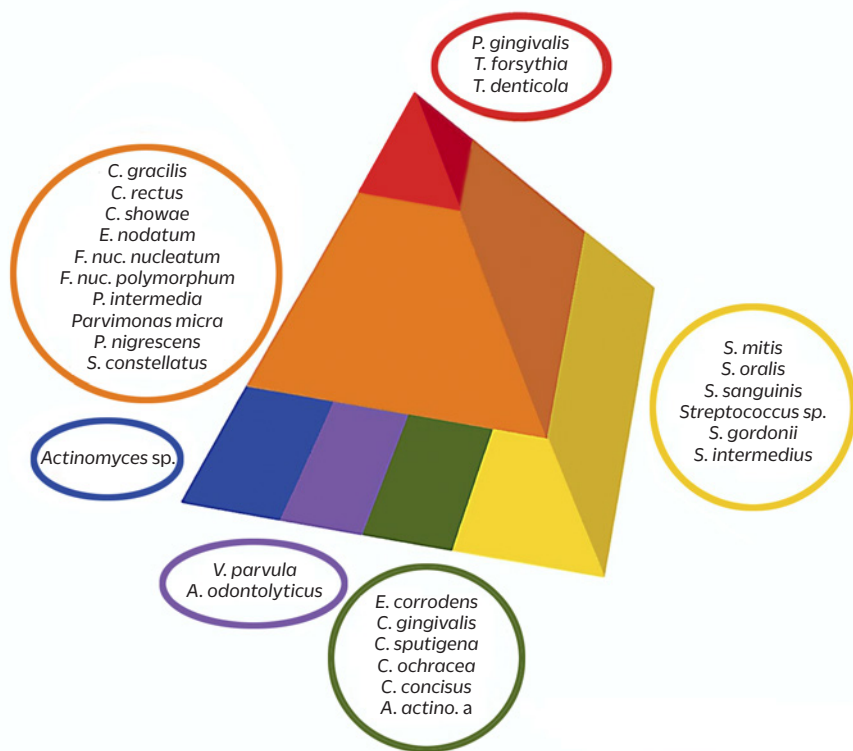
→ ment of periodontology, University of Turku, Turku, Finland.

Anne Havemose Poulsen, klinikkchef, avdelningstandläkare, PhD, Odontologisk institut, Det sundhetskvetenskaplige fakultet, Københavns universitet, Köpenhamn, Danmark.

Roger Simm, førsteamanuensis, PhD, Inst for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Oslo universitet, Oslo, Norge.

Biofilm bestående av olika bakterier som är relaterade till parodontit. Bakterierna färgas med specifika fluorescerande DNA-strängar som kan särskilja olika genus och arter baserat på olikheter i ribosomalt RNA (16S rRNA).

Runda gröna bakterier är *Streptococcus*, runda blå är *Parvimonas micra*, runda röda är *Porphyromonas gingivalis*, lila är *Actinomyces* och långa gröna är *Fusobacterium*. Gult är en effekt av att röda och gröna bakterier ligger på samma plats.



Figur 1. Bakteriekomplex vid kronisk parodontit. De röda och orange komplexen är associerade med de odlingsbara arterna i mikrobiotan som är viktiga för patogenesen av kronisk parodontit. Från Socransky et al, 1998 (referens 58 i webbversionen).

- Kvarstående inflammation definierad som BOP och/eller pus.
- Dokumenterad ökad klinisk fästeförlust och med en på röntgen verifierad progression av benförlust.
- En ogynnsam subgingival mikroflora [30].

Sålendes har den rapporterade effekten av systemisk antibiotikabehandling på en medelvärdeskillnad i sonderade fickdjup (PPD) och i klinisk fästnivå (CAL) av 1,05 mm respektive 1,08 mm sex månader efter behandling, medfört att tilläggsbehandling med antibiotika av patienter med aggressiv parodontit blivit en del i de nationella riktlinjerna för antibiotika i flera länder [31, 32].

Om antibiotika övervägs vid behandling av parodontit, ska det alltid administreras som ett tillägg till konventionell behandling [27, 33].

Under de senaste 20 åren har många studier med varierande observationsperioder och resultat utvärderat effekten av tilläggsbehandling med antibiotika, som en del i den initiala behandlingen av kronisk parodontit. Flera olika behandlingsscheman och typer av antibiotika har testats och åtföljts av *pro et contra*-diskussioner kring hur man ska implementera dessa läkemedel för bästa effekt. Mest prevalent testat är kombinationen av amoxicillin och metronidazol [34].

I en metaanalys från 2003, där 29 studier analyserades, sammanfattade författarna att systemisk antibiotika hade en statistiskt signifikant positiv effekt på klinisk fästeförlust, med störst effekt hos pa-

tienter med aggressiv parodontit jämfört med dem som har kronisk parodontit. Denna studie, liksom andra systematiska översikter och metaanalyser av icke-kirurgisk behandling kompletterad med systemisk antibiotika hos patienter med behandlad kronisk parodontit [35], indikerar endast en minimal kliniskt mätbar effekt av den systemiska antibiotikabehandlingen hos tidigare obehandlade patienter. I tidigare studier svarade patienter med kronisk parodontit bra på mekanisk behandling när munhygien var tillräcklig och sjukdomen diagnostiserades i tid [36–38]. Senare studier stödjer slutsatsen att där var ingen signifikant effekt på PPD, CAL eller tandförluster fem år efter behandlingen när metronidazol använts solitärt som tillägg till depuration och rotplaning [39, 40].

PERIIMPLANTIT

Den inflammatoriska process som kan leda till att det ben som stödjer och omger osseointegrerade dentala implantat bryts ner är relaterad till bildandet av orala biofilmer på inerta implantatytor [41]. Därför är ett individuellt anpassat munhygienprogram och planerade stödbehandlingsintervall efter installation av implantat av största vikt som primärprevention av periimplantära sjukdomar [42–44]. Den stora variationen i rapporterad prevalens av periimplantit förklaras bland annat av skillnader i kriterierna för hur omfattande benförlusten ska vara för att definieras som patologisk. Eftersom trenden är ett ökat användande av implantat för att ersätta saknade tänder i stället för konventionell protetik, kommer det att finnas ett kontinuerligt behov av effektiva behandlingsalternativ av periimplantära sjukdomar, och då särskilt periimplantit. Man har beräknat att det globalt installeras mer än tolv miljoner implantat varje år [45]. På patientnivå visade en metaanalys viktade medelvärden på 42,9 procent för periimplantär mukositis och 21,7 procent för periimplantit [46]. I Sverige visades nyligen att under en period av nio år med dentala implantat utvecklade 14,5 procent av patienterna en moderat till allvarig periimplantit [47].

PARODONTIT VERSUS PERIIMPLANTIT – LIKA ELLER OLIKA?

Parodontit och periimplantit är båda infektioner som kan kopplas till att biofilm bildas och är lokaliserad vid gingivalranden (motsvarande vid implantat). Subgingival/submukösa områden vid en tand/ett implantat som påverkats har likartade betydande riskfaktorer såsom bristande munhygien, rökning och diabetes [43, 48, 49]. Parodontit *per se* utgör en ökad risk för periimplantit [48–50]. En drastisk skillnad är ett icke-linjärt, accelererande mönster av benförlust samt den snabba progressionen vid periimplantit [51, 52]. Därtill tycks typen av implantatytta ha betydelse för känsligheten att utveckla periimplantit och för utläkningen av infektionen [53, 54].

”... under en period av nio år med dentala implantat utvecklade 14,5 procent av patienterna en moderat till allvarig periimplantit.”



De parodontala patogenerna har övervägts vara en orsaksfaktor också till periimplantit på grund av möjligheten till transmission från parodontala fickor till periimplantära [55, 56]. De faktorer som avgör sammansättningen av den parodontala mikrobiotan bestäms av den mikrobiella nischens ekologi [57]. Väsentligt för subgingival växt är de anaeroba förhållandena, tillförseln av näring via gingivalvätskan, temperaturen och andra faktorer som främjar sammansättningen av nischens mikrobiota.

Den kroniska parodontitens mikrobiota har kategoriserats i olika bakteriella komplex som samverkar i patogenesen [58]. Det röda komplexet består av *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* och *Treponema denticola*, och de har tillsammans med medlemmar i det orange komplexet (ett antal andra anaeroba, gramnegativa arter) föreslagits som ansvariga för sjukdomsprogression (figur 1). Parodontitens subgingivala biofilm domineras av fakultativa och strikt anaeroba bakteriearter, och då framför allt av *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Treponema* spp. med flera. Nyligen genomförda studier indikerar att *Porphyromonas gingivalis* är en central patogen som har förmåga att modulera den subgingivala biofilmen så att den blir dysbiotisk, och därigenom förändras hela bakteriefloran så att den blir ogynnsam för värden [59, 60]. *A. actinomycetemcomitans*, som associeras med lokal aggressiv parodontit ("juvenil parodontit"), kan också förekomma vid andra former av parodontal sjukdom. Dessa arters virulensfaktorer representerar således en arsenal av möjliga kompetenser för lokal vävnadsdestruktion.

Bakterierna i det röda komplexet förekommer rikligt också vid periimplantit [61]. I en studie av Kumar och medarbetare [62] fann man signifikanta skillnader i bakteriefloras sammansättning vid friska tänder, tänder med parodontit, friska implantat eller implantat med periimplantit. Bakteriefloren varierade betydligt mellan prover från friska tänder och implantat och mellan prover från parodontit och periimplantit. Intressant var att bakteriefloren vid periimplantit uppvisade lägre mångfald och att flera arter, inklusive tidigare oväntade och okända organismer, var unika för nischen vid periimplantit [62]. Dessa resultat är i linje med resultat från tidigare studier som indikerade en likhet mellan fall av "refraktär" och "terapi-resistent" parodontit (icke-orala gramnegativa stavar, pseudomonas och *S. aureus* med en i *in vitro* påvisbar resistens mot flera antibiotika). Den bakteriella profilen vid periimplantär hälsa och sjukdom har sammanfattats i nyligen publicerade systematiska översikter [63, 64].

Nya framsteg och metoder inom gensekvensering har också påvisat den mikrobiella mångfalden lokalt kring implantat. I olika studier har den periimplantära biofilmen rapporterats innehålla kända parodontitasocierade arter och opportunistiska patogener [53, 65] som kan kopplas till parodontitpatogener och sta-

fylokocker [62, 66, 67]. Vissa kluster av spirocheter (*Treponema*) och *Synergistetes*, som i huvudsak inte är odlingsbara, har observerats med ökad prevalens och i högre antal i periimplantitlesioner [68]. Vissa rapporter har också indikerat att virus (Epstein-Barr-virus 1 och humana cytomegalovirus 2) kan medverka i patogenesen [69], liksom det har föreslagits när det gäller parodontit [70].

Bevisen för att rökning kan påverka sammansättningen av den subgingivala biofilmen ökar hela tiden. Det tycks som att rökning förändrar det periimplantära mikrobiomet även hos kliniskt friska genom att bryta ner kommensaler och öka närvaron av patogener [71]. Hos såväl rökare som icke-rökare är periimplantär mukositis en varnings-signal som indikerar att miljön har förutsättningar för framtida sjukdom.

Det finns evidens för att diabetes är kopplat till förändringar av den parodontala/periimplantära mikrobiotan. Demmer och medarbetare studerade den parodontala mikrobiotan vid avvikande glukosomsättning, innan diabetes hade utvecklats och vid uppenbar hyperglykemi, och de fann att högre nivåer av många subgingivala bakterier var associerat med två till tre gånger förhöjd prevalens av prediabetes bland vuxna utan diabetes [72]. I en studie av Ganesan och medarbetare [73] upptäcktes att miljöbelastningen vid rökning och diabetes påverkar strukturen och vilka bakterier som ingår i den subgingivala mikrofloran. Den kombinerade effekten av rökning och diabetes visade sig vara större än summan av delarna [73]. Det visade sig att en hyperglykemisk mikromiljö gynnar organismer som trivs i en glukosrik, prooxidant, proteinrik och anaerob miljö. Det finns inga data om dessa förhållanden gällande den submukosala biofilmen vid implantat. Emellertid visades i en nyligen publicerad systematisk översikt att hyperglykemiska individer har en ökad risk för periimplantit men inte för periimplantär mukositis [74].

ANTIMIKROBIELL RESISTENS (AMR)

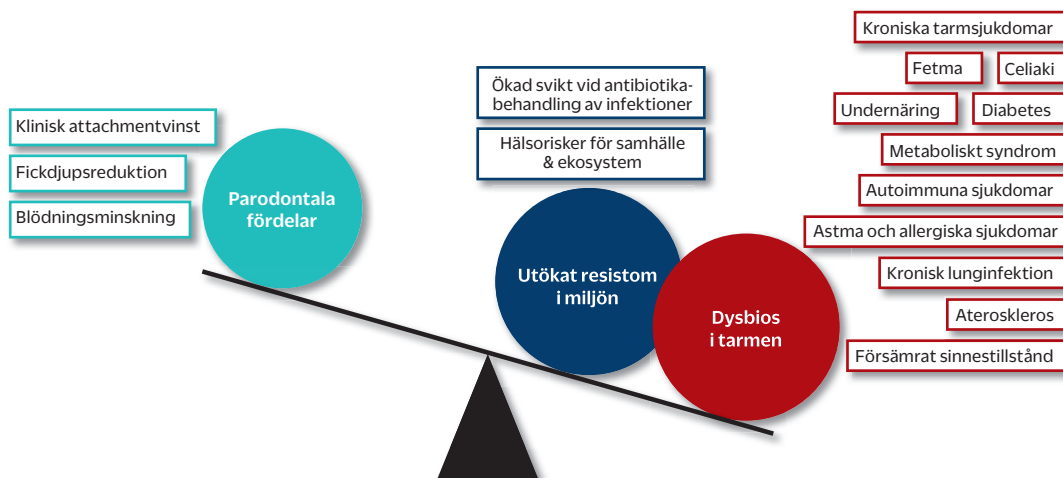
De flesta studier i den parodontala litteraturen som undersöker effekten av tilläggsbehandling med antibiotika fokuserar primärt på den kliniska effekten av behandlingen och tar inte hänsyn till de följande negativa biverkningarna hos dessa mediciner:

1. Det tvivelaktiga och oetiska användandet av bredspektrumantibiotika utan att ha någon information om mikrobiotan (sammansättning och resistensprofil (se nedan)).
2. De negativa effekterna på normalfloran (ogynnsam dysbios i tarmen och andra nischer).
3. Tillväxten av resistent bakteriekloner.

Undersökningar som visar dessa biverkningar har funnits tillgängliga sedan länge, men kan ha glömts bort när fokus enbart har legat på en lyckad parodontalbehandling. Nu är tiden inne för att närmare belysa och väga för- och nackdelar för tilläggsbehandling

"Bevisen för att rökning kan påverka sammansättningen av den subgingivala biofilmen ökar hela tiden."

Fördelar versus risker



Figur II. Fördelar med systemisk antibiotika som tillägg vid behandling av parodontit versus hälsoriskerna i samhället och världens ekosystem. Jepsen & Jepsen, 2016 (enligt G Armitage) [23].

med antibiotika inom parodontologin [21, 23, 75]. Dessa sammanfattas i figur II.

AMR är bakteriers förmåga att överleva och växa i närvaro av antimikrobiella medel. Det är ett naturligt fenomen som fanns långt innan antibiotika introducerades och kan vara en inneboende egenskap hos en art, vilket betyder att alla medlemmar av arten är resistenta mot en särskild förening. Det är emellertid viktigt att inse att AMR är ett växande problem i hela världen, och enligt WHO ett av de största globala hoten mot hälsan [76, 77]. Detta är förknippat med mikroorganismers potential att förvärva AMR, vilket är kopplat till överanvändning och felaktig användning av antibiotika inom human- och veterinärmedicinen samt livsmedelsproduktionen [78].

Bakterier kan förvärva AMR antingen genom mutation av befintligt genetiskt material, vilket förändrar eller ökar aktiviteten av en genprodukt, eller genom horisontell genöverföring (HGT) av externt DNA och därigenom introduceras nytt genetiskt material i genomet hos mikroorganismen. Horisontell genöverföring sker via tre olika mekanismer:

1. Transduktion
2. Transformation
3. Konjugation

Vid transduktion överförs genetiskt material via smitta av ett bakterievirus (bakteriofag) [79]. Transformation är direkt upptag av extracellulärt genetiskt material till bakterien, medan konjugation är en cell till cell-överföring av genetiskt material via konjugationspili.

Antimikrobiella läkemedel angriper i allmänhet någon av de centrala strukturerna eller processerna hos bakterierna, inklusive cellmembranet eller enzymerna som är del i: i) underhåll av cellväggen, ii) replikation, iii) transkription, iv) translation eller v)

metabolismen. De funktioner som bakterier normalt utnyttjar för att stå emot effekten av antimikrobiella läkemedel delas normalt in i tre stora strategier:

1. förhindra läkemedlet att nå sitt mål
2. förändra målet eller
3. inaktivering av läkemedlet [80].

Antimikrobiella läkemedel kan förhindras att nå det avsedda målet med passiva mekanismer, som de naturliga barriärer som finns hos vissa bakterier, såsom det yttre membranet hos gramnegativa bakterier. Både grampositiva och gramnegativa bakterier har transmembranproteiner som aktivt transporterar ut antibiotikan från cytoplasman och därigenom reducerar den intracellulära koncentrationen. Det finns både specifika och ospecifika transportörer med affinitet för en speciell antibiotika respektive för flera typer av antibiotika. Skyddet av antibiotikans "mål molekyl" kan också åstadkommas med specifika proteiner som interagerar med "mål molekyl", och därigenom förhindrar att läkemedlet får tillgång till den. En vanlig strategi för att motverka antibiotikans verkan är att förändra "mål molekyl", vilket kan reducera interaktionen mellan antibiotikan och "mål molekyl". Modifikationerna kan till exempel bestå av punktmutationer i de gener som kodar för "mål molekyl", enzymatisk förändring av den antibiotikabindande platsen eller utbyte, alternativt förbikoppling, av den ursprungliga "mål molekyl". Inaktivering av de antimikrobiella läkemedlen sker via enzymmedierade kemiska modifieringar, såsom acetylering, fosforylering, adenylering eller hydrolys av väsentliga delar av läkemedlet [80].

Viktigt: Resistensmekanismerna mot olika antibiotika är ofta lokaliserade på samma överföringsbara genetiska beståndsdel, vilket betyder att användningen av en typ av antibiotika kan främja att resi-

"... AMR är ett växande problem i hela världen, och enligt WHO ett av de största globala hoten mot hälsan."



stensmekanismer mot andra antibiotikatyper förblir och sprids i bakteriepopulationen och därigenom öka utbredningen av multiresistenta bakterier [81].

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK AV PARODONTIT OCH PERIIMPLANTIT

Bakterieprovtagning från parodontit och periimplantitytor kan göras antingen med sterila papperspoints, en steril fickdjuvssond eller en kyrett. Eftersom det lätt uppstår en blödning i djupa inflammerade fickor föredras ofta papperspoints för att minska risken för att få provet kontaminerat av blod. Proverna skickas vanligtvis för att analyseras med DNA-prober (checkerboard) eller PCR (qPCR/real-tids-PCR) [82] och transporteras torrt, i en buffertlösning eller i ett anaerobt transportmedium till laboratoriet. Valet av transportmedium när man skickar levande anaeroba bakterieprover för odlingsanalys är av stor betydelse eftersom känslighetstestning *in vitro* endast kan göras av bakterieprover som innehåller livskraftiga bakterier [83].

För en vanlig molekyllär screening av mikrobiotan vid parodontit eller periimplantit har sedan många år DNA-checkerboard-analys mot en panel av förutbestämda prober (bakteriemarkörer) använts. Tekniken tillåter samtidig analys av många prover [84]. Analyser med qPCR är känsligare, men begränsas av det faktum att det är färre bakteriearter (röda komplexet) som rutinmässigt kan kvantifieras. Vid identifiering med molekyllära metoder ska alltid odling och känslighetstestning inkluderas i den totala mikrobiella analysen på grund av den ökade förekomsten av antibiotikaresistens (se nedan). Vid odling ska både anaeroba och aeroba förhållanden inkluderas liksom detektion av superinficerande organismer, såsom tarmstavar och *Candida*, genom användande av media som är selektiva för dessa organismer. I känslighetstestningen ska antibiotika och antisvampmedel som används vid behandling av dentala infektioner ingå.

BEHOV AV KÄNSLIGHETSTESTNING AV ANTIBIOTIKA

Eftersom det råder en direkt korrelation mellan antibiotikakonsumtion och den globala utvecklingen av resistens [85, 86] måste alla ansträngningar göras för att reducera överanvändning och felaktig användning av antibiotika. Ett allvarligt problem med utvecklingen av oral bakterieresistens är att också de kommensala bakterierna kan överföra resistensgener till patogener såsom *Streptococcus pyogenes* [87], och därigenom understödja att munhålans mikrobiota kan vara en reservoar av AMR. Rams och medarbetare [88] fann att 71,7 procent av 120 periimplantitpatienter submukosalt hade patogena bakterier som *in vitro* var resistenta mot en eller flera av följande testade antibiotika: doxycyklin, klindamycin, amoxicillin och metronidazol (se tidigare [21]). För att vid tilläggsbehandling kunna välja ett korrekt rik-

tat antibiotikum är det av största betydelse att testa antibiotikakänsligheten inför behandling av parodontit och periimplantära infektioner.

Känslighetstestning av relevanta mikroorganismer utförs vid de flesta mikrobiologiska laboratorier. Men om laboratoriet inte har speciell kunskap och intresse av nischen oral mikrobiologi kan viktiga detaljer i analyserna lätt förbises. Bakteriell känslighetstestning mot de antibiotika som används inom tandvården ska prioriteras, men det finns ingen konsensus för hur en oral mikrobiologisk analys ska vara utformad. Under alla omständigheter ska *in vitro*-testning av antibiotikakänsligheten alltid ingå i den mikrobiella analysen, för att vara av något värde i kliniken [89]. Även i de skandinaviska länderna bör fokus riktas mot en koordinering av dessa frågor.

För behandling av periimplantit tycks fördelarna med tilläggsbehandling av antibiotika vara tveksamma. Närhelst man förskriver antibiotika är det viktigt att kliniken omsorgsfullt överväger förväntade fördelar och risker, inklusive biverkningar på grund av störningar i den normala tarmfloran och i synnerhet risken för att utveckla resistenta kloner. Periimplantära superinfektioner utgör en potentiell risk för patienter som empiriskt behandlas med bredspektrumantibiotika [90]. Gastrointestinala obehag och mild diarré tycks förekomma hos ungefär 10 procent av dem som behandlats med ett enda antibiotikum [54, 91] medan biverkningar är vanligare när kombinationen av amoxicillin och metronidazol används [92].

MEKANISMER VID ANTIBIOTIKARESISTENS Betalaktamresistens

Fenoximetylpenicillin och amoxicillin är betalaktamantibiotika och de är vanliga inom tandvården. Denna klass av baktericida läkemedel verkar genom att hämma den transpeptideringsreaktion som katalyseras av penicillinbindande proteiner (PBP) under syntesen av peptidoglykanlagren i bakteriecellväggen. Detta resulterar i en svag cellvägg och celler som lätt sprängs på grund av osmotisk lys [93]. På grund av fysiologiska skillnader mellan gramnegativa och grampositiva bakterier och skillnader i antal, aktivitet och funktionaliteten av PBP hos olika arter, varierar också känsligheten för betalaktamantibiotika mellan bakteriearterna [94–96]. Den viktigaste resistensmekanismen mot betalaktamantibiotika är den enzymerade hydrolysen av betalaktamringen som leder till inaktivering av läkemedlet. Dessa enzymer kallas betalaktamaser och är strukturellt lokaliserade tillsammans med PBP, extracellulärt i grampositiva bakterier och i det periplasmiska utrymmet hos gramnegativa bakterier [93]. Här försvarar dessa enzymer integriteten av peptidoglykanlagret genom att inaktivera antibiotikan innan den kan hämma transpeptidasaktiviteten av PBP och försvaga cellväggen. Enzymerna förekommer naturligt och är kromosomalt kodade i många ar-

”Vid identifiering med molekyllära metoder ska alltid odling och känslighetstestning inkluderas i den totala mikrobiella analysen ...”

”Periimplantära superinfektioner utgör en potentiell risk för patienter som empiriskt behandlas med bredspektrumantibiotika.”

ter, men kan också uppträda i mobila genetiska element såsom integroner och plasmider vilket underlättar deras spridning.

Bakterier kan vara naturligt resistenta mot betalaktamantibiotika på grund av avvikelser i uppbyggnaden av PBP. Resistens kan också förekomma på grund av mutationer i generna som kodar PBP, vilket resulterar i strukturella förändringar och förändrad affinitet för antibiotikan. Detta har beskrivits hos meticillinresistenta *Staphylococci* (MRSA) [97] samt hos penicillinresistenta *Streptococci* och *Neisseria*-arter [98, 99].

För att komma runt problemet med förekomsten av penicillinresistens utvecklades nya betalaktamantibiotika. Nya betalaktamaser med ett bredare spektrum av aktivitet uppstod och/eller spreds samtidigt i bakteriekolonier och motverkade därigenom utvecklingen av den nya generationens läkemedel. *Det här belyser det komplexa och fascinerande problemet med AMR, där bakterierna genom modifikation och utbyte av genetiskt material alltid finner en ny väg för att överleva.*

”Betalaktamaser med utökat spektrum” (ESBL) är enzymer som kan inaktivera tredje generationens cefalosporiner, liksom tidigare generationer mediciner [100]. Spridning av plasmidkodad ESBL är ett växande problem på grund av deras resistens mot de flesta betalaktamantibiotika, och dessutom innehåller plasmiderna ofta resistensmekanismer mot andra antibiotika vilket medför att mycket få behandlingsalternativ är tillgängliga [101]. Behandlingsvalet vid allvarliga infektioner orsakade av ESBL-producerande organismer är carbapenem, dock har plasmidmedierad carbapenemresistens nyligen beskrivits [102]. Carbapenemresistenta organismer har av WHO sorterats in i gruppen ”Priority 1”, som innebär att det föreligger ett kritiskt behov av att forska och utveckla ett verksamt antibiotikum [103].

Klindamycinresistens

Klindamycin är ett halvsyntetiskt antibiotikum som tillhör linkosamid-familjen och har primärt bakteriostatisk effekt. Det är huvudsakligen verksamt mot grampositiva och anaeroba bakterier [104] och kan därmed vara excellent för behandling av odontogena infektioner, inklusive parodontala och periimplantära infektioner. Det binder till 50S ribosomal subenheten och hämmar den bakteriella proteinsyntesen genom att interferera med transpeptideringsreaktionen och förlängningen av peptidkedjan [105]. Läkemedlet har liten effekt mot aeroba gramnegativa bakterier på grund av deras inneboende resistens och dåliga permeabilitet hos de yttre cellulära porinerna [104]. Emellertid finns det flera resistensme-

kanismer mot klindamycin, såsom modifiering av målet, inaktivering av läkemedlet och efflux [104, 105]. Resistens förekommer både som plasmidmedierade och kromosommedierade mekanismer och inkluderar kromosommutation av ribosomal subenheten, plasmidkodade effluxpumpar och medicinadenylering eller ribosommetylerande enzymer som förändrar medicin-ribosominteraktionen. *Bakteriernas förmåga att motverka antibiotikans effekt genom flera olika mekanismer bör vara en varning till kliniker vid användning av antibiotika, och samtidigt ett exempel på vikten av att känslighetstestning ingår i den mikrobiologiska analysen.*

Metronidazolresistens

Hos en del kliniskt viktiga anaeroba arter har en svagt ökande resistens mot metronidazol rapporterats, dock är tillgänglig information fragmenterad [106, 107]. Metronidazol hör till nitromidazolgruppen och är i huvudsak aktivt mot obligat anaeroba bakterier (och i liten utsträckning mot mikroaerofiler och fakultativa anaeroba), medan *Actinomyces* och *Propionibacterium* spp. är resistenta [108]. Detta tyder på att organismens metabola tillstånd är viktigt och överensstämmer med det faktum att läkemedlet måste reduceras för att vara aktivt [109]. Metronidazols förmåga att kunna konkurrera som en elektronacceptor är viktigt för funktionen, och förändringar i organismers metabolism har visat sig ha inflytande på känsligheten för metronidazol. Resistensmekanismerna är komplexa och inkluderar reducerat upptag, ökad efflux, reducerad grad av aktivering, inaktivering och ökade DNA-reparationsmekanismer [21, 109]. Den tillgängliga informationen är dock knapp.

Quinolonresistens

Ciprofloxacin är ett av läkemedlen i gruppen fluoroquinoloner. Läkemedelsmålet är typ II topoisomeraserna gyras och topoisomeras IV [110]. Dessa läkemedel är ineffektiva mot anaeroba infektioner men effektiva mot icke-orala gramnegativa stavar (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. et cetera) som förekommer frekvent i terapiresistenta parodontala och periimplantära infektioner. Förvärvad quinolonresistens är kopplad till tre mekanismer: i) kromosomala mutationer som förändrar läkemedlets bindningsaffinitet, ii) kromosomala mutationer som resulterar i minskad influx och ökad efflux av läkemedlet samt iii) förvärv av plasmidmedierade gener som kodar för målskyddande proteiner, läkemedelsmodifierande enzymer eller läkemedels-effluxpumpar [111].

Quinolonerna är extrema alstrare av antibakteriell resistens, och med hänsyn till detta är det vid användning av dem mycket viktigt att genomföra känslighetstestning och att noggrant överväga alla aspekter av behandlingen för patienten [112].

Quinolonresistens kan uppstå som ett resultat av



minskad influx eller ökad efflux eller av båda två samtidigt. Bakterier som exponeras för quinoloner kan selektera mutanter som överuttrycker effluxpumpar, detta är vanligtvis orsakat av mutationer i de regulatoriska proteinerna och mera sällan ett resultat av mutationer i de strukturella generna som är associerade med quinolonresistens. I allmänhet ger mutationer som berör quinolonupptaget eller effluxen endast upphov till en svag resistens, vilken normalt inte utgör ett stort problem i kliniken såvida ytterligare resistensmekanismer saknas [110–112]. Effluxsystemen har dock visat sig vara av avgörande betydelse för utvecklingen av stark resistens, och den lägre intracellulära koncentrationen av quinolon kan gynna uppkomsten och spridningen av andra typer av resistens. Effluxpumpar involverade i quinolonresistens har identifierats hos såväl grampositiva som gramnegativa arter.

Tetracyklinresistens

Tetracyklin är ett bredspektrumantibiotika som interagerar med 16S rRNA i den ribosomala subenheten 30S och därigenom hämmar proteinsyntesen genom att blockera vidhäftningen av aminoacyl-tRNA till A-platsen på ribosomen [113, 114]. Tetracyklin tar sig in i gramnegativa celler via diffusion genom det yttre membranets poriner. Resistens mot tetracykliner uppstår oftast efter förvärv av mobila genetiska element som innehåller faktorer som styr tetracyklinresistens, mutationer inne i de ribosomala generna eller mutationer som leder till minskad ackumulering av läkemedlet i cytoplasman [115].

Makrolidresistens

Makrolidantibiotika är naturliga eller halvsyntetiska föreningar som verkar genom att binda till ribosomen och stoppa proteinsynteser [116]. Makrolidresistens ökar och kan uppstå via flera olika mekanismer. Det har visats att användningen av makrolider inducerar mutationer i det kromosomalt kodade 23S ribosomala RNA (rRNA) samt i gener som kodar för protein i ribosomens subenheter [117]. rRNA metyltransferas utgör en viktig och vitt spridd resistensmekanism som fungerar genom att metylera 23S rRNA och därigenom förhindra interaktionen mellan ribosomen (målet) och makroliden [118, 119]. Mutationer och/eller metylering av rRNA, eller ribosomala proteinsubenheter, leder till reducerad känslighet för makrolider och kan i kombination resultera i en stark makrolidresistens [120, 121]. Bindningsplatsen för makrolider, linkosamider och streptograminer överlappar och det har visats att mutationer eller metylering av rRNA kan förorsaka korsresistens mellan dessa tre antibiotikagrupper och uttryck av MLS_B-fenotyperna (varierande grad av Makrolid-, Linkosamid-, Streptogramin B-resistens) [122]. Makrolider kan dessutom inaktiveras av makrolid-esteraser och/eller fosfo-transferaser som hydrolyserar makrolider eller överför en fosfatgrupp till läkemedlet

[123, 124]. Det finns både effluxpumpar som är specifika för makrolider och ospecifika multiresistenspumpar som kan sänka den intracellulära koncentrationen av makrolider i såväl grampositiva som gramnegativa bakterier [117].

BEHANDLING

Behandling av aggressiv och refraktär parodontit med tillägg av antibiotika

De vanligaste använda systemiska antibiotika är metronidazol, amoxicillin och tetracyklin/doxycyklin. Amoxicillin har ett brett antimikrobiellt spektrum och är baktericid för grampositiva kocker och stavar, gramnegativa kocker och en del gramnegativa stavar. Metronidazol hämmar huvudsakligen strikt anaeroba mikroorganismer och har i kombination med amoxicillin en synergistisk effekt på den fakultativa delen av mikrobiotan inklusive *A. actinomycetemcomitans* (*A.a.*) [125]. Beroende på den relativt höga förekomsten av *A.a.* hos patienter med lokal aggressiv parodontit är kombinationen av dessa två läkemedel förstahandsvalet. I fall med betalaktamasproducerande organismer är amoxicillin + klavulansyra (betalaktamashämmare) att föredra, om det finns tillgängligt för förskrivning i primärvården.

Tetracyklin/doxycyklin, ett bredspektrumantibiotikum från TET-gruppen, är inte lika effektivt mot parodontala infektioner med *A.a.* På grund av den höga förekomsten av bakteriell resistens ska emellertid användningen av dessa läkemedel begränsas så långt som möjligt [126]. Doxycyklin (låg dos) kan ges om dess förmåga att hämma kollagenas bedöms som viktig [127].

Mikrobiologisk testning av den subgingivala mikrobiotan inklusive identifiering och känslighetstestning av lämpliga antibiotika ska alltid göras vid användandet av bredspektrumantibiotika som föreslagits i behandlingen av parodontala infektioner, på grund av att den kliniska bilden inte kan åskådliggöra de arter eller känslighetsmönster i mikrobiotan som är av intresse.

Det slutliga beslutet angående användning av antibiotika måste baseras på anamnesinformation, hälsostatus, tidigare parodontalbehandling, kliniska parametrar och bedömning på röntgen av benförlust och intraosseösa defekter.

Behandling av periimplantit med tillägg av antibiotika

Vid behandling av avancerad periimplantit är mekanisk antiinfektionsbehandling nödvändig. Det leder dock sällan till utläkning av infektionen, och därför är kirurgi ansedd som en viktig del av behandlingen [128]. Systemiska antibiotika har använts både i samband med den inledande mekaniska behandlingen och i förbindelse med regenerativa kirurgiska procedurer. Emellertid finns det inga standardiserade riktlinjer avseende bruket av antibiotika vid periimplantit. Tillägg med antimikrobiella medel har föreslagits som en möjlig behandlingsregim i allvar-

”Användning av antibiotika måste baseras på anamnesinformation, hälsostatus, tidigare parodontalbehandling, kliniska parametrar och bedömning på röntgen av benförlust och intraosseösa defekter.”

liga fall, såsom hos dem som har fördjupade fickor > 5 mm, synliga kratrar större än 2 mm och blödning vid sondering, som det anges i flödesschemat för kumulativ interceptiv stödbehandling (CIST) [129].

Det finns studier där man rutinmässigt inkluderat systemiska antibiotika och antiseptika i det kirurgiska behandlingsprotokollet vid periimplantit. I en två år lång prospektiv studie påbörjade alla 31 patienter en profylaktisk enveckas klindamycinkur dagen före operation [130]. En eftersläpning av den subgingivala rekoloniseringen vid sexmånaderskontrollen var inte bestående. Efter två år var endast 50 procent av patienterna utan tecken på periimplantär sjukdom. En studie från Schweiz och Western Australia med 24 patienter som behandlades med en kombination av amoxicillin och metronidazol (sju dagar) med början omedelbart efter kirurgi, visade att majoriteten av patienter med periimplantit kan behandlas framgångsrikt med ett strikt antiinfektiöst protokoll [5]. I en femårsuppföljning av dessa patienter som fått regelbunden periimplantär stödbehandling, uppvisade 63 procent ett lyckat behandlingsresultat (53 procent på implantatnivå) [131]. Ett antiinfektiöst kirurgiskt periimplantitprotokoll med antimikrobiell tilläggsbehandling och regelbundna underhållsbesök bedömdes vara måttligt effektivt. Det är således inte möjligt att bestämma antibiotikas del i behandlingsresultatet som en separat fråga, eftersom det krävs randomiserade kontrollerade kliniska försök för att kunna visa effekten av en riktad tilläggsbehandling med antimikrobiella medel.

Till en randomiserad kontrollerad klinisk studie rekryterades 100 patienter med 179 implantat drabbade av grav periimplantit för att undersöka tilläggs-effekten av systemiska antibiotika (amoxicillin) och lokal dekontaminering med antimikrobiellt medel (klorhexidin) [54]. Patienterna randomiserades till fyra grupper, av dessa två grupper med eller utan antimikrobiell dekontaminering, och de fick en tiodagarskur av amoxicillin påbörjad dagen före resektiv kirurgi. En fjärdedel av implantaten hade en icke modifierad yta, medan resten hade olika typer av modifierade ytor.

Det kliniska och mikrobiologiska behandlingsresultatet evaluerades efter sex och tolv månader. De som fick amoxicillin uppvisade en bennivåvinst medan benförlusten fortsatte hos dem som inte fick amoxicillin. Intressant var att implantaten med en icke modifierad yta endast uppvisade en mindre positiv effekt, medan den potentiella vinsten med systemisk antibiotika begränsades till implantaten med modifierad yta [54]. I en efterföljande treårsuppföljning inkluderade analysen 83 patienter och 148 implantat och konfirmerade det positiva behandlingsresultatet av kirurgisk behandling för majoriteten av dessa periimplantitpatienter [132]. Huruvida ytstrukturen påverkar långtidsresultatet och mottagligheten för recidiv kan man spekulera kring, eftersom fickdjupsreduktionen var mera ut-

talad vid implantat med en icke modifierad yta [132].

Azitromycin tillhör de nyare makroliderna och används i ökande omfattning inom parodontologin. Den har visat sig kunna undertrycka parodontala patogener, besitta antiinflammatoriska egenskaper och finnas kvar i värdceller som till exempel fibroblaster och makrofager [133]. Den i flera olika studier, med olika behandlingsprotokoll, visade effekten av azitromycin stödjer dock inte användandet, eftersom såväl de kliniska som mikrobiologiska effekterna är kortvariga [91, 134] (se också avsnittet Mekanismer vid antibiotikaresistens).

SLUTSATSER

De vetenskapliga bevisen för fördelarna av tilläggsbehandling med antibiotika vid behandling av parodontit och periimplantit är rent generellt inte acceptabla på grund av de ogynnsamma hälsoriskerna för patienterna, samhället och världens ekosystem. Men i fall med aggressiv eller kronisk parodontit som inte svarar på behandling, kan antibiotika övervägas efter mikrobiologisk analys baserad på molekyllära metoder, odlingsanalys (aerob och anaerob växt) och känslighetstestning.

Den vetenskapliga evidensen gällande användandet av systemisk antibiotika som kompletterande behandling för periimplantit är knapphändig och det finns inget behandlingsprotokoll som bevisats vara effektivt. Detta understryker betydelsen av en förebyggande strategi för patienter med dentala implantat.

ENGLISH SUMMARY

Antibiotics in the treatment of periodontal and peri-implant infections

Morten Enersen, Margareta Hultin, Eija Könönen, Anne Havemose Poulsen and Roger Simm
Tandläkartidningen 2019; 111 (6): 58-67

Adjunctive use of systemic antibiotics in the treatment of periodontitis and peri-implant infections has for many years been in focus for investigators due to the diversity in clinical picture and variability in treatment response in these conditions. Antimicrobial resistance has emerged as a serious problem worldwide and is one of the most important threats to global health as a result of misuse/overuse of antibiotics. Considering the diversity of the microbiota in the oral cavity and its potential to be a reservoir for antibiotic resistance genes, the misuse of antibiotics can result in negative effects for the individual and its surroundings. With the questionable positive long-term effect of antibiotics in most periodontal infections, use of antibiotics should be restricted and only considered after microbiological diagnostic testing that includes species identification and antibiotic susceptibility testing. For peri-implant infections, there is scarce evidence for the use of systemic antibiotics with no proven effective treatment protocol for good results on a long-term basis. ●

”Vid behandling av avancerad periimplantit är mekanisk antiinfektionsbehandling nödvändig.”



Referenser

- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999 Dec; 4(1): 1–6.
- Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman K, Mealey B, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti M. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (Suppl 20): S1–8.
- Socransky SS. Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations. *J Periodontol* 1977 Sep; 48(9): 497–504.
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992 Apr; 63 (4 Suppl): 322–31.
- Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000 2013 Jun; 62(1): 218–31.
- Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981 Aug; 8(4): 281–94.
- Moser P, Hammerle CH, Lang NP, Schlegel-Bregenzler B, Persson R. Maintenance of periodontal attachment levels in prosthetically treated patients with gingivitis or moderate chronic periodontitis 5–17 years post therapy. *J Clin Periodontol* 2002 Jun; 29(6): 531–9.
- Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2004 Sep; 31(9): 749–57.
- Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2004; 34: 9–21.
- Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev* 1976; 9: 65–107.
- Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *J Clin Periodontol* 1978 Nov; 5(4): 246–71.
- Helldén LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979 Aug; 6(4): 222–30.
- Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983 Nov; 10(6): 590–601.
- Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983 Sep; 10(5): 465–86.
- van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989 Feb; 16(2): 128–31.
- Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2015 Dec; 50(6): 689–706.
- Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 103–12.
- Loesche WJ, Giordano J, Soehren S, Hutchinson R, Rau CF, Walsh L, Schork MA. Nonsurgical treatment of patients with periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 May; 81(5): 533–43.
- Slots J, Rams TE. New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol* 1991 Jul; 18(6): 411–20.
- Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, Socransky SS. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998 Feb; 25(2): 169–80.
- Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol* 2014 Jan; 85(1): 160–9.
- van Winkelhoff AJ, Rurenga P, Wekema-Mulder GJ, Singadji ZM, Rams TE. Non-oral gram-negative facultative rods in chronic periodontitis microbiota. *Microb Pathog* 2016 May; 94: 117–22.
- Slots J, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol* 2000 2016 Jun; 71(1): 82–112.
- Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol* 1971; 42: 516–20.
- Goodson JM, Tanner ACR, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 472–81.
- Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 333–9.
- Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008 Sep; 35 (8 Suppl): 45–66.
- Gunsolley JC, Zambon JJ, Mellott CA, Brooks CN, Kauqars CC. Periodontal therapy in young adults with severe generalized periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 268–73.
- Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP. Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71: 14–21.
- Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1096–107.
- Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo C, Faveri M, Tu Y-K, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 647–57.
- The Danish National Clinical Recommendations, 2016. Sundhedsstyrelsen, Islands Brygge 67, 2300 København S, Denmark. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/-/media/F5344E45B-2FC48699B5C9F4D-918DAB9B.ashx>
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systematic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 115–81.
- Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 296–305.
- Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with the systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2015; 50: 294–314.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 364–71.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 15–23.
- van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Antibiotics in periodontics: Right or wrong? *J Periodontol* 2009; 80: 1555–8.
- Preus HR, Gjerme P, Baelum V. A double-masked randomized clinical trial (RCT) comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year clinical results. *J Clin Periodontol* 2017; 44: 1029–38.
- Preus HR, Gjerme P, Baelum V. A randomized double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year tooth loss results. *J Periodontol* 2017; 88: 144–52.



Referenser

41. Lindhe J, Meyle J, Group DoEWoP. Peri-implant diseases: Consensus report of the sixth european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol* 2008 Sep; 35 (8 Suppl): 282–5.
42. Serino G, Ström C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009 Feb; 20(2): 169–74.
43. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2015 Apr; 42 Suppl 16: S152–7.
44. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, Catena A. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2016 Apr; 95(4): 372–9.
45. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res* 2014 Apr; 16(2): 155–65.
46. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015 Apr; 42 Suppl 16: S158–71.
47. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population: prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res* 2016 Jan; 95(1): 43–9.
48. Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res* 2015 Sep; 26 Suppl 11: 15–44.
49. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M et al. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2015 Apr; 26(4): e62–7.
50. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA et al. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* 2017 Feb; 28(2): 144–150.
51. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol* 2011 Mar; 38 Suppl 11: 188–202.
52. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis – onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol* 2016 Apr; 43(4): 383–8.
53. Charalampakis G, Leonhardt Å, Rabe P, Dahlén G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study. *Clin Oral Implants Res* 2012 Sep; 23(9): 1045–54.
54. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennström J, Berglundh T. Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res* 2016 Jan; 95(1): 50–7.
55. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995 Feb; 22(2): 124–30.
56. van Winkelhoff AJ, Goenè RJ, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 2000 Dec; 11(6): 511–20.
57. Marsh P, Lewis MAO, Rogers H, Williams D, Wilson M. 2016. Marsh & Martin's Oral Microbiology. Elsevier.
58. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998 Feb; 25(2): 134–44.
59. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012 Oct; 10(10): 717–25.
60. Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the stars: How choreographed bacterial interactions dictate nosymbiocy and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. *Trends Microbiol* 2016 Jun; 24(6): 477–89.
61. Shiba T, Watanabe T, Kachi H, Koyanagi T, Maruyama N, Murase K, Takeuchi Y, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I. Distinct interacting core taxa in co-occurrence networks enable discrimination of polymicrobial oral diseases with similar symptoms. *Sci Rep* 2016 Aug 8; 6: 30997.
62. Rakic M, Brusovin MG, Canullo L. The microbiologic profile associated with peri-implantitis in humans: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016 Mar–Apr; 31(2): 359–68.
63. Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincon MV, Gomez LA, Lesmes YA et al. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: a systematic review. *J Periodontol* 2017 Oct; 88(10): 1066–89.
64. Zheng H, Xu L, Wang Z, Li L, Zhang J, Zhang Q, et al. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants. *Sci Rep* 2015 Jun 16; 5: 10948.
65. Eick S, Ramseier CA, Rothenberger K, Brägger U, Buser D, Salvi GE. Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 2016 Feb; 27(2): 218–25.
66. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014 Dec; 16(6): 783–93.
67. Belibasakis GN, Mir-Mari J, Sahrman P, Sanz-Martin I, Schmidlin PR, Jung RE. Clinical association of Spirochaetes and Synergistetes with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2016 Jun; 27(6): 656–61.
68. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Milinkovic I, Kenney B. Correlation between different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and peri-implant tissue status. *Aust Dent J* 2011 Dec; 56(4): 382–8.
69. Slots J. Human viruses in periodontitis. *Periodontol* 2000 2010 Jun; 53: 89–110.
70. Tsigarida AA, Dabdoub SM, Nagaraja HN, Kumar PS. The influence of smoking on the peri-implant microbiome. *J Dent Res* 2015 Sep; 94(9): 1202–17.
71. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Singh R, Zuk A, Rosenbaum M, Papapanou PN, Desvarieux M. Periodontal bacteria and prediabetes prevalence in ORIGINS: the oral infections, glucose intolerance, and insulin resistance study. *J Dent Res* 2015 Sep; 94 (9 Suppl): 2015–115.
72. Ganesan SM, Joshi V, Fellows M, Dabdoub SM, Nagaraja HN, O'Donnell B, Deshpande NR, Kumar PS. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *ISME J* 2017 Sep; 11(9): 2075–89.
73. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017 Jun; 44(6): 636–48.
74. Edlund C, Hedberg M, Nord CE. Antimicrobial treatment of periodontal diseases disturbs the human ecology: a review. *J Chemother* 1996 Oct; 8(5): 331–41.
75. O'Neill. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. <https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20>
76. wealth%20of%20nations_1.pdf
77. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. 2014. (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>)
78. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016 Jan 9; 387 (10014): 176–87.
79. Popa O, Dagan T. Trends and barriers to lateral gene transfer in prokaryotes. *Curr Opin Microbiol* 2011 Oct; 14(5): 615–23.
80. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(1): 42–51.
81. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011 Oct; 11(5): 477–85.
82. Hyvarinen K, Laitinen S, Paju S, Hakala A, Suominen-Taipale L, Skurnik M, Kõnönen E, Pussinen PJ. Detection and quantification of five major periodontal pathogens by single-copy gene-based real-time PCR. *Innate Immun* 2009; 15: 195–204.
83. Loomer P. Microbiological testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2004; 34: 49–56.
84. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques* 1994 Oct; 17(4): 788–92.
85. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005 Jul; 5(7): 450–9.
86. Foucault C, Brouqui P. How to fight antimicrobial resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49: 173–83.
87. Jönsson M, Swedberg G. Macrolide resistance can be transferred by conjugation from viridans



Referenser

- streptococci to Streptococcus pyogenes. *Int J Antimicrob Agents* 2006 Aug; 28(2): 101–3.
88. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implants Res* 2014 Jan; 25(1): 82–90.
 89. Olsen I, Solberg O, Finegold SM. A primer on anaerobic bacteria and anaerobic infections for the uninitiated. *Infection* 1999 May-Jun; 27(3): 159–65.
 90. Verdugo F, Laksmana T, Uribarri A. Systemic antibiotics and the risk of superinfection in peri-implantitis. *Arch Oral Biol* 2016 Apr; 64: 39–50.
 91. Gomi K, Matsushima Y, Ujiie Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M, Yashima A. Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Aust Dent J* 2015 Dec; 60(4): 503–10.
 92. Heitz-Mayfield LJ, Salvi GE, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Implant complication research group. Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res* 2012 Feb; 23(2): 205–10.
 93. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 Aug 1; 6(8).
 94. Georgopapadakou NH, Liu FY. Penicillin-binding proteins in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1980 Jul; 18(1): 148–57.
 95. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2008 Dec; 6(12): 893–903.
 96. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev* 2014 Nov 30; 78: 3–13.
 97. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Jul; 33(7): 991–4.
 98. Hakenbeck R, Coyette J. Resistant penicillin-binding proteins. *Cell Mol Life Sci* 1998 Apr; 54(4): 332–40.
 99. Horn R, Lavallée J, Robson HG. Susceptibilities of members of the *Bacteroides fragilis* group to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Sep; 36(9): 2051–3.
 100. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct; 14(4): 933–51.
 101. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(7): 953–67.
 102. Poirer L, Kieffer N, Liassine N, Thanh D, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis* 2016 Mar; 16(3): 281.
 103. World Health Organization, 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017(WHO/EMP/IAU/2017.12).
 104. Schwarz S, Shen J, Kadlec K, Wang Y, Brenner Michael G, Feßler AT, Vester B. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 Nov 1; 6(11).
 105. Spížek J, Novotná J, Režanka T. Lincosamides: chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Adv Appl Microbiol* 2004; 56: 121–54.
 106. Boyanova L, Kolarov R, Motov I. Recent evolution of antibiotic resistance in anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe* 2015; 31: 4–10.
 107. Hansen KCM, Schwensen SAF, Henriksen DP, Justesen US, Sydenham TV. Antimicrobial resistance in *Bacteroides fragilis* group in faecal samples from patients receiving broad-spectrum antibiotics. *Anaerobe* 2017; 47: 79–85.
 108. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother* 2016; 22: 1–13.
 109. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 2018 Feb 1; 73(2): 265–79.
 110. Drlica K, Hiasa H, Kerns R, Malik M, Mustaev A, Zhao X. Quinolones: Action and resistance updated. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 981–98.
 111. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2014 Mar 18; 53(10): 1565–74.
 112. Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 2003 May; 51 Suppl 1: 29–35.
 113. Brodersen DE, Clemons WM Jr, Carter AP, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell* 2000 Dec 22; 103(7): 1143–54.
 114. Pioletti M, Schlünzen F, Harms J, Zarivach R, Glühmann M et al. Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3. *EMBO J* 2001 Apr 17; 20(8): 1829–39.
 115. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 Apr 1; 6(4): a025387.
 116. Kannan K, Kanabar P, Schryer D, Florin T, Oh E, Bahroos N, Tenson T, Weissman JS, Mankin AS. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Nov 11; 111(45): 15958–63.
 117. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 Oct 3; 6(10).
 118. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577–85.
 119. Roberts MC. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 282: 147–59.
 120. Wolter N, Smith AM, Low DE, Klugman KP. High-level telithromycin resistance in a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1092–5.
 121. Faccione D, Andres P, Galas M, Tokumoto M, Rosato A, Corso A. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate highly resistant to telithromycin and fluoroquinolones. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5800–3.
 122. Poehlsgaard J, Douthwaite S. The bacterial ribosome as a target for antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 2005 Nov; 3(11): 870–81.
 123. Morar M, Pengelly K, Koteva K, Wright GD. Mechanism and diversity of the erythromycin esterase family of enzymes. *Biochemistry* 2012; 51: 1740–51.
 124. Chesneau O, Tsvetkova K, Courvalin P. Resistance phenotypes conferred by macrolide phosphotransferases. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 269: 317–22.
 125. Pavčić MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 961–6.
 126. Walker BC, Karpina K. Rational for use of antibiotics in periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73: 1188–96.
 127. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2007; 43: 294–315.
 128. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol* 2000 2018 Feb; 76(1): 180–90.
 129. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 1998 Jun; 17: 63–76.
 130. Serino G, Turri A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2011 Nov; 22(11): 1214–20.
 131. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Loup PJ, Heitz F, Kruger E, Lang NP. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clin Oral Implants Res* 2018 Jan; 29(1): 1–6.
 132. Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström JL, Petzold M, Berglundh T. Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017 Dec; 44(12): 1294–303.
 133. Hirsch R, Deng H, Lao-hachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J Periodontol Res* 2012; 47(2): 137–48.
 134. Hallström H, Persson GR, Lindgren S, Renvert S. Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017 Dec; 44(12): 1285–93.