

Kroonilise parodontiidi diagnostika ja antibiootikumravi Lõuna-Eestis

Ene-Renate Pähkla¹, Taive Koppel¹, Mare Saag¹, Paul Naaber^{2,4}, Margus Treumuth³, Epp Sepp⁴, Krista Lõivukene² – ¹TÜ stomatoloogia kliinik, ²TÜ Kliinikumi ühendlabor, ³TÜ matemaatika-informaatikateaduskond, ⁴TÜ mikrobioloogia instituut

Võttesõnad: krooniline parodontiit, diagnostika, antibiootikumravi

Ajavahemikul 2001–2006 uuriti Tartu maakonnas parodontiidi diagnostika ja raviga tegeleva arstkonna haaratust, ordineeritud ravimite valikut ning kasutatavate antibiootikumide sobivust parodontiidi ravis ja igemetasku mikrofloora analüüside tellimist laborist. Leiti, et parodontiiti diagnoosivate ja ravivate arstide arv Tartu maakonnas kasvab. Süsteemsete antibiootikumide väljakirjutamine oli positiivses korrelatsioonis igemetasku mikrofloora määramisega. Enamik väljakirjutatud antibiootikume toimis kirjanduse andmetel anaeroobsesse mikrofloorasse. Et Eestis puuduvad siiani kindlad ravi seisukohad ning mitmed maailmas levinud preparaadid pole alati kooskõlas Eesti antibiootikumipoliitikaga, võib arvata, et selle haiguse süstematiseeritud ravi ning profülaktikaga tegelemisel on veel piisavalt arenguruumi.

Parodontiit on krooniline hammast ümbritsevate kudede infektsioosne haigus. Parodontiidi mikrobiaalses etioloogias on kinni-

tust leidnud spetsiifiliste mikroobide osalus, mis omakorda tekitab vajaduse antibiootikumide kasutamiseks.

Taastuva parodontiidi (*refractory periodontitis*) põhjuseks peetakse persisterivaid patogeene ja/või organismi immuunsüsteemi puudulikkust. Antibiootikume ordineeritakse kroonilise parodontiidi korral nendele patsientidele, kellel vaatamata korrektsele mehaanilisele ravile jätkub kinnituskudede häving. Sama taktika kehtib süsteemsete haiguste manifestatsiooni korral parodontiidi kudedes ja patsiendi nõrgestatud üldseisundi korral. Tõhusa antibiootilise ravi eelduseks on haigust põhjustava(te) mikroobi(de) kindlakstegemine, kuid probleemiks on parodontiidi patogeene lai spekter (1).

Parodontiidi tekitajad on potentsiaalsed patogeenid, mis kuuluvad suuõõne indigeensesse mikrofloorasse, kuid võivad põhjustada ka superinfektsiooni. Progresseeruva parodontiidi tekitajateks on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (varasem nimetus *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, mikroaeroob) ning anaeroobid *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythytensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia/nigrescens*'i grupp, *Micromonas micros* ja *Campylobacter rectus* (2–4).

Antibiootikumravi eesmärk on eemaldada või vähendada parodontiidi patogeenide hulka suuõõnes. Antibakteriaalse ravi tõhususe määravad ravimi antibakteriaalne toime ja farmakokineetilised omadused, kuid seda mõjutavad ka lokaalsed keskkon-nategurid (5) ning konkreetsete patogeenide antibiootikumitundlikkus (6). Haiguse ravi

raskendab asjaolu, et parodontiit kuulub n-ö biokile infektsioonide hulka ja antibiootikum ei pruugi sihtkohas toimida (7, 8). Lisaks võivad mikroobid persisterida paikmetes, kus on raske saavutada vajalikku ravimikontsentratsiooni (dentiini tuubulid, parodonti pehmed koed, furkatsioonid, subgingivaalne hambakivi, keelepära, tonsillid) (9).

Süsteemse antibakteriaalse ravi eeliseks võrreldes lokaalse raviga on võimalus tungida aktiivsetesse haiguskolletesse ja elimineerida või vähendada patogeene hulka ekstradentaalsetes piirkondades. Seetõttu väheneb ja aeglustub igemetaskus mikroobide translokatsioon ja/või rekolonisatsioon, mis omakorda vähendab haiguse progresseerumise või reinfektsiooni riski. Süsteemse antibiootilise ravi puudusteks on ebapiisav ravimikontsentratsioon igemetaskus (9), kõrvaltoimed ja ravimiresistentsuse kujunemine (10).

Empiirilist antibakteriaalset ravi kasutatakse ägeda ultseratiivse gingiviidi ja noorukite algava agressiivse parodontiidi korral. Ägeda ultseratiivse gingiviidi tekitajateks on anaeroobsed mikroorganismid ja seega kasutatakse raviks metronidasooli (11). Noorukite algava agressiivse parodontiidi tekitaja on *A. actinomycetemcomitans* ning ravis kasutatakse amoksitsilliini ja metronidasooli kombinatsiooni (12, 13).

Kroonilise parodontiidi korral ei võimalda patsiendi kliiniline uurimine hinnata resideeruvaid patogeene, mistõttu tuleks enne süsteemset antibiootilist ravi määrata igemetasku mikrofloora kooslus (14).

Kirjanduse andmetel esineb 5–15% l rahvastikust generaliseerunud kaugelearenenud parodontiiti ja kerge või keskmise astmega parodonti kahjustusi võib leida enamikul täiskasvanutel (15). Eestis on uuritud varajase parodontiidi esinemissagedust üliõpilastel (16), kuid puuduvad uuritud täiskasvanute kohta. Samuti puuduvad meil andmed parodontiidi ravis kasutatavate antibakteriaalsete preparaatide ja mikrobioloogilise diagnostika kohta.

Seetõttu oli meie **eesmärk** uurida 1) parodontiidi diagnostika ja raviga tegeleva arst-

konna haaratust, 2) mikrobioloogiliste analüüside võtmist enne antibiootikumikuuri sedastamiseks patogeene olemasolu ning nende spektrit ja 3) antibiootikumravi määramise sagedust ning kasutatavate ravimite spektrit.

MATERJALID JA MEETODID

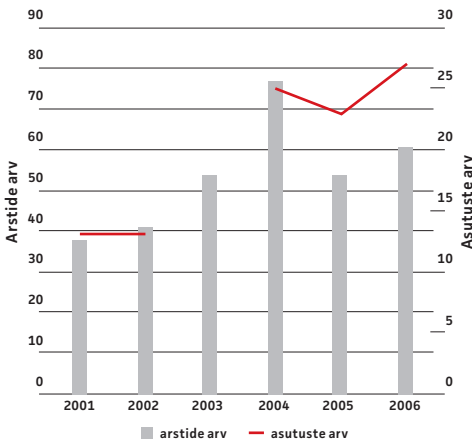
1. Haigekassa andmed (01.01.2001–31.12.2006). Apteekides registreeritud ja haigekassasse laekunud retseptid, kus tervishoiuteenuse osutaja töökoha piirkond on “Tartu maakond” ning diagnoosi kood on “K05.3”. Retseptidelt kogutud andmed: ID (patsiendi unikaalne identifikaator), ravimi toimeaine nimetus, ravimi ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*) kood, retsepti kuupäev, tervishoiuteenuse osutaja andmed (ID, raviasutuste ja arstide andmed on asenduskoodid).
2. TÜ Kliinikumi ühendlabori andmed (01.01.2001–31.12.2006): sel perioodil mikrobioloogia laborisse saabunud igemetasku külvide arv.
3. Andmete analüüs.
 - 3.1. Parodontiiti diagnoosinud arstid ja asutused 2001–2006. Loendati vastavaid retsepte väljastanud raviasutused ja arstid aastate kaupa. Andmetes esinenud kodeerimisvea tõttu ei olnud kasutatav asutuste arv aastal 2003.
 - 3.2. Väljakirjutatud antibiootikumide spekter aastate kaupa: loendati preparaadi rühmad aastate kaupa.
 - 3.3. K053 diagnoosiga väljastatud retseptide arv aastate kaupa: loendati retseptid aastate kaupa ja võrreldi saadud arvu samal perioodil mikrobioloogia laborisse saabunud igemetasku külvide arvuga.

TULEMUSED JA ARUTELU

Leidsime, et antibiootikumide väljastamine ja mikrobioloogiliste külvide võtmine **korreleerus**. See on positiivne märk Eesti hambaarstide teadlikkusest ja headest kliinilistest tavadest kinnipidamisest.

1. PARODONTIITI DIAGNOOSINUD ARSTID JA ASUTUSED 2001–2006

Parodontiiti diagnoosinud asutuste ja arstide arv kasvas uuringuperioodil vastavalt 13-lt 27-ni ja 38-lt 61-ni. Kuigi aastati esines kõikumisi, paranesid parodontiidi diagnostika-võimalused Lõuna-Eestis oluliselt (vt jn 1).



Joonis 1. Parodontiiti diagnoosinud arstide ja asutuste arv aastatel 2001–2006.

Uuring ei võimaldanud hinnata, kui palju ja milliseid parodontiidi vorme üldse sel perioodil diagnoositi. Üheks põhjuseks on see, et haigekassa ei hüvita täiskasvanute hambaravi ja andmed diagnoositud või ravitud haigusjuhtude kohta jäävad ainult raviasutustesse. Kuna antibiootikumid kuuluvad soodusravimite hulka, saime andmeid ainult parodontiididiagnoosiga haigekassas kindlustatud isikutele väljakirjutatud retseptide kohta.

Teiseks põhjuseks tõdesime, et ainuke avalikult kasutatav parodontiididiagnooside jaotus on Sotsiaalministeeriumi poolt 1996. aastal tunnustatud WHO klassifikatsioon. Samal ajal toimus maailmas parodontoloogiateaduste tormiline areng ja saadud andmete süstematiseerimine. Selle protsessi tulemusena avaldati ka 1999. a rahvusvahelise tööseminari materjalid parodontiidi haiguste ja seisundite klassifikatsiooni (1999 *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions*) kohta (17). Seega ei võimalda Ees-

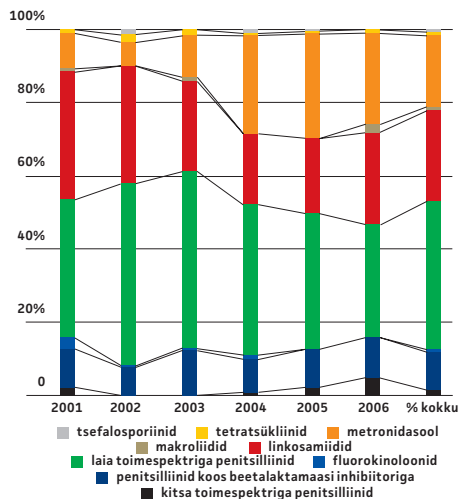
tis praegu kasutusel olev haiguste klassifikatsioon selles valdkonnas adekvaatseid ja teaduslikult põhjendatud andmeid hankida ega töödelda. See probleem vajaks stomatoloogia edendamise seisukohalt kiiret lahendamist.

2. DIAGNOOSIGA K05.3 VÄLJAKIRJUTATUD ANTIBIOOTIKUMID 2001–2006

Kroonilise parodontiidi diagnoosiga väljakirjutatud retseptide arv suurenes 194-lt 2001. aastal 390-ni 2006. aastal.

Süsteemsete antibiootikumide väljakirjutamisel peab hambaarst tundma patsiendi igemetaske patogeene ning teadma nende antibiootikumitundlikkust, et vältida juba ette teada toimetute antibiootikumide kasutamist. Sobimatute preparaatide manustamine soodustab patogeene ülekasvu suuõõne mikroflooras ja halvendab parodontiidi prognoosi (18).

Kuigi väljakirjutatud antibiootikumide arv kasvas aastast aastasse, jäid antibiootikumide eelistused aastati samaks. Sarnaselt mujal maailmas parodontiidi ravis kasutatavate preparaatidega väljastati Tartu maakonnas enamasti laia toimespektriga penitsilliine ja linkosamiide ning teisi antibiootikume kasutati harvem. Metronidasooli kui anaeroobse infektsiooni valikravimi kasutamine aastate jooksul kasvas (vt jn 2).



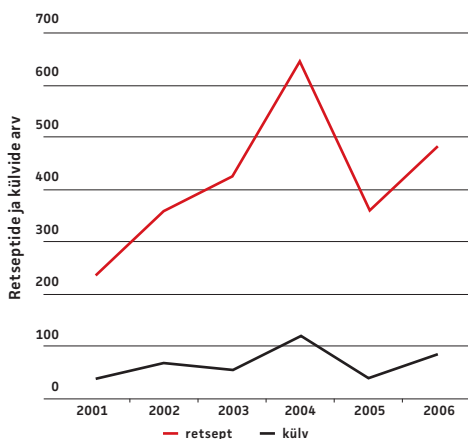
Joonis 2. Väljakirjutatud antibiootikumid aastate kaupa.

Väljakirjutatud antibiootikumidest domineerisid laia toimespektriga penitsilliinid (40,7%), metronidasool (19,5%) ja linkosamiidid (24,8%, peamiselt klindamütsiin), vähemal määral oli välja kirjutatud penitsilliin koos beetalaktamaasi inhibiitoriga (10,3%). Seevastu moodustasid tsefalosporiinid, tetratsükliinid, makroliidid, fluorokinoloonid ja kitsa toimespektriga penitsilliinid (fenoksümetüülpenitsilliin) vaid väikese osa (kokku 4,7%) (vt jn 2).

Andmekaitse nõuete tõttu polnud võimalik vaadelda antibiootikumide väljakirjutamist individuaalselt ja seetõttu ei saanud me hinnata kombineeritud ravi osakaalu. Samas on metronidasooli kombinatsioonid amoksitsilliini-klavulaanhappe ja amoksitsilliiniga olnud edukad *A. actinomycetemcomitans*'i infektsiooni korral (13).

3. ANTIBIOOTIKUMIDE VÄLJAKIRJUTAMISE SEOS PARODONTIIDI MIKROBIOLOOGILISE DIAGNOSTIKAGA

Mikrobioloogilisi proove võeti tunduvalt vähem, kui väljastati retsepte. Siin tuleks arvestada erinevatele patsientidele määratud antibiootikumide kombinatsioone, kus ühe külvivastuse puhul kasutati mitut antibiootikumi. Kuigi külve võeti vähem, kui määrati antibiootikume, esines kahe näitaja vahel



Joonis 3. Mikrobioloogiliste külvide võtmise ja retseptide väljakirjutamise suhe 2001.–2006. aastal.

korrelatsioon ($p = 0,02$; $r = 0,88$) ja mikrobioloogiliste külvide võtmine kokkuvõttes kasvas (vt jn 3).

Mikrobioloogiline analüüs tehakse rutiinselt mehaanilise ravi järel, et hinnata edasise ravi vajadust, sh ka süsteemset antibiootilist ravi. Ravitulemuse kliiniline ja mikrobioloogiline hindamine peaks toimuma 1–3 kuud pärast antibiootikumide manustamist, et kontrollida patogeenide elimineerimist või allasurumist ning selgitada välja võimalikud superinfektsiooni tekitajad nagu enterobakterid, pseudomonaadid ja seened (15).

4. KIRJANDUSE ANDMED JA VÄLJASTATUD ANTIBIOOTIKUMID

Ameerika Parodontoloogia Akadeemia andmetel maailmas kasutusel olevatest preparaatidest ja annustest annab ülevaate tabel.

Tabel. Parodontiidi rahvusvahelised raviskeemid

Antibiootikum/kombinatsioon	Annus (mg)	Manustamine (korda ööpäevas)	Ravi kestus päevades
Metronidasool	500	3	8
Klindamütsiin	300	3	8
Doksütsükliin/ minoksütsükliin	100–200	4	8
Azitromütsiin	500	4	4–7
Metronidasool + amoksitsilliin	à 250	2	8

Eestis puuduvad kindlad ravi seisukohad ja ainsad soovituslikud ravijuhised puudutavad laste hambaravi (19). Samas pole maailmas levinud preparaadid alati kooskõlas Eesti antibiootikumipoliitikaga.

Meie uuring näitas, et Tartu maakonnas moodustas 19,5% väljakirjutatud ravimite metronidasool. Metronidasool saavutab piisava efektiivse kontsentratsiooni igemevao vedelikus (20) ja võib peatada parodontiidi progresseerumise *P. gingivalis*'e või *P. intermedia/nigrescens*'i infektsiooni korral (21). Süsteemne metronidasooliteraapia kombineerituna mehaanilise raviga võib soodustada hamba kinnituskudede taastekkimist (22).

Väljastatud retseptidest moodustasid 40,7% laia toimespektriga penitsilliinid amoksitsilliin ja ampitsilliin. Parodontiidi ravis on enam soositud amoksitsiliin, kuna süsteemsel manustamisel on selle preparaadi kontsentratsioon seerumis suurem kui ampitsilliinil ja toime parodontiidi patogeenidele hea (9). Samas on penitsilliinid, sh amoksitsilliin, tundlikud beetalaktamaasi suhtes, mida produtseerivad paljud anaeroobid. Uuringud näitavad, et üle 60% parodontiidihaigete täiskasvanute igemetaskute materjalides on beetalaktamaas aktiivne (18). Seetõttu ei soovitata parodontiidihaigetele beetalaktaamitundlikke penitsilliine, sealhulgas amoksitsiliini üksiku preparaadina, ning mõningatel juhtudel võib see raviskeem isegi ägestada parodonti kudede hävimist. Üldiselt aktsepteeritud strateegia on aga eelistada amoksitsiliini beetalaktamaasi inhibiitoriga (klavulaanhape), kuna beetalaktamaasi produtseerivad mikroobitüved on selle preparaadi suhtes tundlikud (18).

Leidsime, et 24,8% väljastatud retseptidest moodustas klindamütsiin. Kirjanduse andmetel on klindamütsiini edukalt kasutatud refraktoorse parodontiidi ravis. Klindamütsiin saavutab võrreldes teiste preparaatidega parima efektiivse mikroobivastase kontsentratsiooni (9). Siiski soovitatakse selle preparaadi piiratud kasutamist seoses eluohtlike kõrvaltoimetega nagu *Clostridium difficile* ülekasv ja pseudomembranoosse koliidi teke. Eesti arstide klindamütsiini eelis-

tamise põhjus võib olla selle preparaadi jõulises müügikampaanias aastatel 2000–2002. Preparaati esitleti aktiivselt hambaravimisesidel, ravimiesitlejad tegid müügitööd ka otse hambaarstide seas, andes kaasa juba valmiskirjutatud näidisretsepti. Vestlustest kolleegidega on selgunud, et see oli suhteliselt edukas argument preparaadi valikul.

Huvitaval kombel moodustas tetratsükliin välja kirjutatud preparaatidest väga väikese osa, kuigi maailmas on just tetratsükliin populaarne eriti *A. actinomycetemcomitans*'i infektsioonide ravis. Peale selle on tetratsükliinil ka positiivne kõrvalmõju igeme kollageenaaside allasurumisel.

JÄRELDUSED

Parodontiiti diagnoosivate ja ravivate arstide arv Tartu maakonnas kasvab. Samas on parodontiidi üheks valikravimeetodiks süsteemne antibiootiline ravi. Ravimite põhjendamata väljakirjutamine mõjutab oluliselt patsientide tervist ja suurendab ravimiresistentsuse teket. Tartu maakonnas on süsteemsete antibiootikumide väljakirjutamine positiivses korrelatsioonis igemetasku mikrofloora määramisega. Enamik väljakirjutatud antibiootikume toimib kirjanduse andmetel anaeroobsesse mikrofloorasse.

TÄNUAVALDUSED

Uuring on valminud tänu Eesti Teadusfondi grandile nr 5756 ja SF0180132s08 ning haigekassa abile.

enerp@hot.ee

KIRJANDUS

1. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001;183:3770–83.
2. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 1995;9:14–22.
3. Jousimies-Somer HR, Summanen P, Citron D, Baron EJ, Wexler HM, Finegold SM. *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*. 6th ed. Belmont, California: Star Publishing Company; 2002.
4. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;56:2135–46. DOI 10.1099/ijs.0.64207-0. <http://ijs.sgmjournals.org/cgi/content/abstract/56/9/2135>.
5. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 1996;10:45–78.
6. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal flora. *Periodontol* 2000 1996;10:78–88.
7. Piovano S. Bacteriology of most frequent oral anaerobic infections. *Anaerobe* 1999;5:221–7.
8. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002;28:12–55.
9. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5:142–68.

10. van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, et al. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000;27:79–86.
11. Duckworth R, Waterhouse JP, Britton DE, et al. Acute ulcerative gingivitis. A double-blind controlled clinical trial of metronidazole. *Br Dent J* 1966;120:599–602.
12. van Winkelhoff AJ, Rodenberg JP, Goene RJ, et al. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989;16:128–31.
13. Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998;69:1355–63.
14. American Academy of Periodontology. Position paper 2004. *J Periodontol* 2004;75:1553–65.
15. U.S. Public Health Service. National Institute of Dental Research, Bethesda; 1987.
16. Saag M. Parodonti seisund noortel. Meditsiinikandidaaditöö kokkuvõte. Leningrad; 1991.
17. International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1–112.
18. Helovuoto H, Paunio K. Effects of penicillin and erythromycin on the clinical parameters of the periodontium. *J Periodontol* 1989;60:467–72.
19. Tartu Ülikool, Eesti Haigekassa. Laste hambaravi juhised 2004. Tartu; 2004. http://veeb.haigekassa.ee/files/est_raviasutusele_ravijuhendid_andmebaas_tunnustatud/laste_hambaravi.pdf
20. Pähkla E-R, Koppel T, Saag M, et al. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:163–6.
21. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:115–81.
22. Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, et al. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992;19:103–12.

SUMMARY

Diagnosis and anti-infective therapy of chronic periodontitis in Southern Estonia

AIM. The study was focused on involvement of dental professionals in the diagnosis and treatment of periodontitis. We determined the spectrum of prescribed systemic drugs to analyse the suitability of systemic antibiotics used for treatment of periodontitis.

METHODS. Our study was carried out in Tartu County in 2001–2006. The initial data included the prescriptions issued by doctors of Tartu County from 2001 to 2006 for the disease code “K05.3”. The data was drawn from the database of the Estonian Health Insurance Fund. The initial data also contained information about samples from the periodontal pockets. This information was requested from the Department of Microbiology, United Laboratories, Tartu University Hospital.

The analysis involved: 1) counting of the number of prescriptions issued by doctors of Tartu County from 2001 to 2006, and grouping by doctors and years; 2) counting of the number of the most common antibiotics prescribed by doctors of Tartu County from 2001 to 2006, grouping by years; 3) comparing of

the number of prescriptions with the number of samples from the periodontal pockets.

RESULTS. The study shows that the number of dental professionals involved in the diagnosing and treating of periodontitis has increased approximately two times. The prescribing of antibiotics was the following: broad-spectrum penicillin 40.7%, metronidazole 19.5%, linkosamides 24.8%, and β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations 10.3%. The usage of other antibiotics was quite rare (4.7%). The prescribing of systemic antibiotics in Tartu County was in positive correlation ($p = 0.02$, $r = 0.88$) with the performed microbiological analyses. According to literature data, most prescribed drugs were effective against the anaerobic microflora.

CONCLUSION. In our opinion, the prevalence of periodontal diseases among the Estonian adult population is underestimated. Also there is yet unused capacity for development of systematic approach in the treatment and prevention strategies of periodontal diseases.