

Metronidazol bij de behandeling van refractaire parodontitis*

AUTEUR(S)	A.J. van Winkelhoff ¹ , T. Vangsted ² , E.G. Winkel ³
BRON	Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 327-331.
TREFWOORDEN	Parodontologie Microbiologie Metronidazol
RUBRIEK	Oorspronkelijke bijdragen
UIT	¹ de afdeling Orale Biologie sectie Klinische Parodontale Microbiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), ² de Parodontologische Kliniek in Den Haag en ³ de Kliniek voor Parodontologie in Amsterdam.
OPMERKING:	Een met toestemming vertaalde bewerking van Winkel EG, Winkelhoff AJ van, Timmerman MF, Vangsted T, Velden U van der. Effects of metronidazole in patients with 'refractory' periodontitis associated with <i>Bacteroides forsythus</i> . <i>J Clin Periodontol</i> 1997; 24: 573-579.
ADRES:	Dr. A.J. van Winkelhoff ACTA Van der Boechorststraat 7 1081 BT AMSTERDAM

Samenvatting

In dit artikel worden de klinische en de microbiologische effecten van systemische metronidazol bij de behandeling van refractaire parodontitis gepresenteerd. Voor het onderzoek werden 27 volwassen patiënten met refractaire parodontitis geselecteerd op de aanwezigheid van de paropathogeen *Bacteroides forsythus* en de afwezigheid van *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Patiënten werden opnieuw initieel behandeld, waarna een therapie met metronidazol volgde. Klinische variabelen zoals pocketdiepte, aanhechtingsniveau en bloedingsneiging na sonderen verbeterden significant. Een belangrijke bevinding in dit onderzoek was de relatie tussen het klinische behandelingsresultaat en de microbiologische uitkomst van de behandeling. Patiënten bij wie na therapie *B.forsythus* niet langer detecteerbaar was, lieten een significant grotere klinische verbetering zien in vergelijking met patiënten die nog wel aantoonbare *B.forsythus* hadden. De grootste klinische respons werd gevonden bij patiënten die, na therapie, geen aantoonbare *B.forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* en *Prevotella intermedia* hadden. Geconcludeerd kan worden dat patiënten met refractaire parodontitis baat kunnen hebben bij een additionele metronidazoltherapie. Microbiologische analyse van de subgingivale plaque speelt een essentiële rol bij de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor deze therapie.

Inleiding

Veel patiënten met parodontitis kunnen effectief behandeld worden door initiële parodontale therapie. Deze bestaat uit een uitgebreide mondhygiëne instructie en uit het professioneel supra- en subgingivaal reinigen. Persisterende diepe en bloedende pockets kunnen worden geëlimineerd door parodontale chirurgie. Nazorg op maat moet recidief voorkomen. In de dagelijkse parodontale praktijk wordt de tandarts echter regelmatig geconfronteerd met patiënten bij wie deze conventionele behandeling niet tot een stabiel gezond parodontium leidt, dat wil zeggen er is slechts een geringe pocketreductie en een nog hoge bloedingsneiging na sondering van de pockets. Deze conditie wordt 'refractaire parodontitis' genoemd. Hier wordt onder verstaan een parodontale infectie die niet voldoende reageert op een conventionele, mechanische parodontale behandeling ondanks een goede mondhygiëne. Oorzaken voor deze conditie kunnen zijn de samenstelling van de subgingivale microflora, een verminderde gastheerafweer, medische aandoeningen, roken en stress. Het percentage patiënten met refractaire parodontitis varieert per onderzoek maar kan wel 21% bedragen (Haffajee *et al*, 1988). Een parodontale vervolgbehandeling bij refractaire parodontitis kan bestaan uit een hernieuwde initiële behandeling met een antibioticumtherapie als ondersteuning (American Academy of Periodontology, 1996). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is één van de micro-organismen die in verband worden gebracht met refractaire parodontitis (Van Winkelhoff *et al*, 1989).

Een ander micro-organisme dat met refractaire parodontitis wordt geassocieerd, is *Bacteroides forsythus*, een anaëroobe Gram-negatieve, fusiforme bacterie. Uit onderzoek van het Forsyth Dental Institute in Boston bleek *B.forsythus* de dominante bacterie te zijn in patiënten met een hoog percentage pockets, die na parodontale behandeling opnieuw aanhechtingsverlies lieten zien (Dzink *et al*, 1988). Bij de behandeling van refractaire parodontitis zijn diverse antibioticumtherapieën als ondersteuning van de conventionele behandeling ingezet (Van

Winkelhoff *et al*, 1996). De werking van metronidazol is onderzocht in patiënten met refractaire parodontitis, er vond echter vooraf geen selectie plaats op basis van de microbiologische samenstelling van de subgingivale plaque (Gusberti *et al*, 1988, Mombelli *et al*, 1989). Het doel van dit onderzoek was om de microbiologische en de klinische effecten van systemisch toegediende metronidazol te bestuderen in patiënten met refractaire parodontitis die geassocieerd is met *B.forsythus*.

Materiaal en methode

Patiënten

De patiënten voor dit onderzoek werden geselecteerd in 2 parodontologische klinieken. Alle patiënten hadden een volledige initiële parodontale behandeling van ten minste 6 uur ondergaan. Drie maanden na deze behandeling werd er een geringe reductie in pocketdiepte geconstateerd. Tevens was er nog een hoog percentage pockets dat bloedde na sonderen. Bij deze patiënten werd een bacteriologisch onderzoek uitgevoerd. Hiervoor werd de diepste pocket in elk kwadrant van de dentitie met behulp van steriele papierstiften bemonsterd. Op basis van de bacteriologische samenstelling van de subgingivale plaque werden 27 patiënten geselecteerd die aantoonbare *B.forsythus* hadden, maar negatief waren voor *A.actinomycescomitans*. De 4 geselecteerde pockets werden in het onderzoek steeds als experimentele plaatsen gebruikt. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 45 jaar (29-64). Voor de herbehandeling bedroeg het percentage pockets van 6 mm of meer 22,8.

De gemiddelde pocketdiepte en de gemiddelde bloedingsindex op de experimentele plaatsen voor en na de eerste initiële behandeling staan vermeld in tabel 1. Uit de klinische parameters blijkt dat de respons op de initiële parodontale behandeling gering was. Op basis van deze waarnemingen werden de patiënten als 'refractair' beschouwd.

Tabel 1. Gemiddelde pocketdiepte en bloedingsindex van 27 patiënten vóór en na de eerste initiële parodontale behandeling.

	Gemiddelde pocketdiepte	Gemiddelde bloedingsindex
Voor de eerste parodontale behandeling	6,9 ± 1,2 mm	0,9 ± 0,2
Na de initiële parodontale behandeling	6,8 ± 0,9 mm	0,9 ± 0,1

Behandeling

Patiënten werden opnieuw gedurende gemiddeld 1 uur sub- en supragingivaal gereinigd en mondhygiënisch begeleid. Vervolgens kregen de patiënten een metronidazoltherapie voorgeschreven (500 mg elke 8 uur voor een periode van 7 dagen). De patiënten werden 6 maanden na de therapie bacteriologisch en klinisch geëvalueerd op de effecten van de hernieuwde initiële behandeling en de metronidazoltherapie. De klinische variabelen die werden gebruikt voor het beschrijven van de effecten van de therapie waren plaque-index (Sillness en Loë, 1964), pocketdiepte (werd gemeten met een Hu-Friedy PQW), bloeding na sonderen (0 = geen bloeding, 1 = minimale bloeding, 2 = heftige spontane bloeding) en klinisch aanhechtingsniveau (werd bepaald door het verschil tussen de sonderdiepte en de afstand van de marginale gingiva tot de glazuur-cementgrens).

Microbiologie

Na het verwijderen van de supragingivale plaque werd een subgingivaal monster genomen van de diepste pocket in elk kwadrant met behulp van steriele papierstiften. Papierstiften van alle 4 de pockets werden verzameld in steriel gereduceerd transportvloeistof. Op het laboratorium werden verdunningen van het monster uitgespateld op bloedagarplaten en op platen selectief voor *A.actinomycescomitans* (TSBV). De bloedplaten werden tot 14 dagen geïnduceerd. Identificatie van de isolaten werd uitgevoerd als eerder beschreven (Van Winkelhoff *et al*, 1997). Om de effecten van de behandeling microbiologisch te beschrijven werden in dit onderzoek *B.forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* en *Prevotella intermedia* geïsoleerd, geïdentificeerd en gekwantificeerd.

Statistiek

Voor de klinische data werd een gemiddelde waarde voor elke parameter berekend van de 4 experimentele pockets. Verschillen in waarden van vóór en na de behandeling werden

geanalyseerd met de Wilcoxon-test. Voor de analyse van de effecten van de microbiologische waarden op de klinische variabelen werd een variantie- en een co-variantieanalyse toegepast. P-waarden < 0,05 werden als statistisch significant beschouwd.

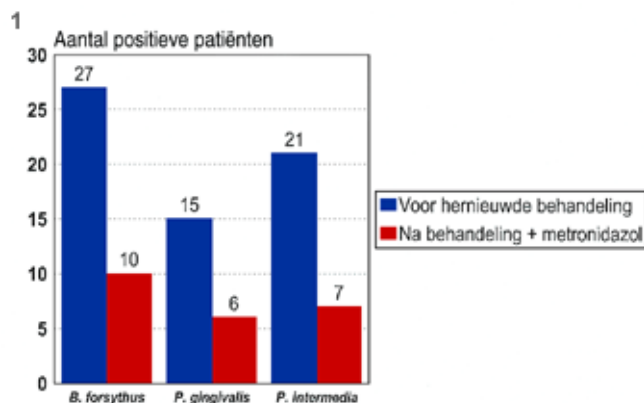
Resultaten

De gemiddelde klinische parameters van de 4 experimentele pockets vóór en na de hernieuwde initiële behandeling en metronidazoltherapie zijn samengevat in tabel 2. Met uitzondering van de gemiddelde plaque-index verbeterden al de klinische parameters significant. Bij de statistische analyse van de klinische parameters werd de supragingivale plaque-index als een co-variabele gebruikt.

Tabel 2. Gemiddelde klinische parameters (standaarddeviatie) van de 4 experimentele pockets vóór en na hernieuwde initiële behandeling en metronidazolkuur (standaarddeviatie).

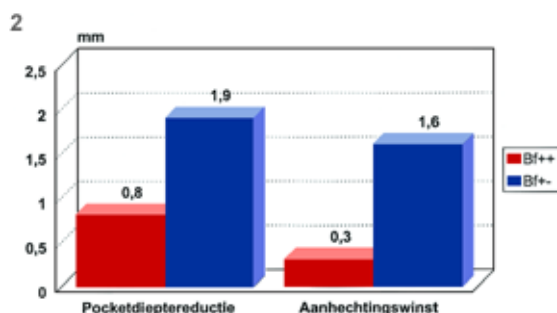
	Voor behandeling	Na behandeling = metronidazol	Verandering	P-waarde ANOVA
Plaque-index	0,5 (0,6)	0,3 (0,5)	0,2	0,09
Bloedingsindex	1,6 (0,5)	0,7 (0,4)	0,9	0,0000
Pocketdiepte (mm)	6,8 (1,0)	5,3 (1,2)	1,5	0,001
Aanhechtingsniveau (mm)	7,7 (1,6)	6,7 (1,6)	1,0	0,007

In afbeelding 1 is de isolatiefrequentie van *B.forsythus*, *P.gingivalis* en *P.intermedia* vóór en na behandeling weergegeven. Een sterke reductie van het aantal *B.forsythus* (27 naar 10) en *P.gingivalis* (15 naar 6) kon worden vastgesteld. Niet in alle patiënten echter resulteerde de hernieuwde behandeling in subgingivale eliminatie van deze paropathogene bacteriën.



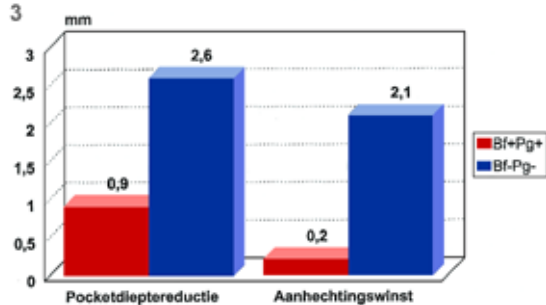
Afb. 1. Aantal patiënten positief voor de aangegeven paropathogenen vóór en na initiële behandeling en systemische metronidazol.

In de afbeeldingen 2, 3 en 4 zijn de gemiddelde pocketdiepten en het gemiddelde aanhechtingsniveaus gerelateerd aan de aan- of afwezigheid van de diverse paropathogenen. In afbeelding 2 zijn de gemiddelde reductie in pocketdiepte en de gemiddelde aanhechtingswinst na hernieuwde initiële behandeling en metronidazoltherapie weergegeven bij patiënten die positief en negatief waren voor *B.forsythus*.



Afb. 2. Gemiddelde pocketdieptereductie en klinische aanhechtingswinst in patiënten die negatief (Bf^{++}) werden of positief bleven (Bf^{+-}) voor *B.forsythus*.

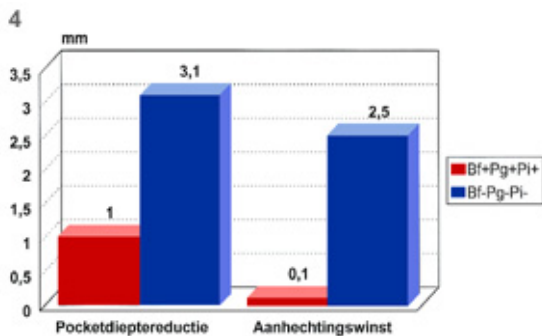
Er konden belangrijke verschillen in beide klinische parameters worden vastgesteld tussen patiënten met en zonder detecteerbare *B.forsythus*. Zowel de gemiddelde pocketdiepte als de gemiddelde aanhechtingswinst zijn beduidend groter in de patiënten bij wie na de behandeling geen subgingivale *B.forsythus* kon worden vastgesteld. In afbeelding 3 zijn de patiënten weergegeven die zowel voor *B.forsythus* als voor *P.gingivalis* positief waren.



Afb. 3. Gemiddelde pocketdieptereductie en klinische aanhechtingswinst bij patiënten die negatief (Bf^-Pg^-) werden of positief (Bf^+Pg^+) voor *B.forsythus* en *P.gingivalis* na initiële parodontale behandeling en metronidazol.

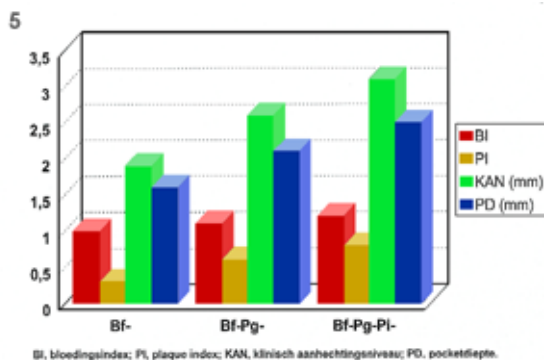
In de patiënten die negatief werden voor beide pathogenen, werd een belangrijk grotere pocketdieptereductie en aanhechtingswinst gemeten in vergelijking met die patiënten die nog detecteerbare aantallen van beide bacteriën hadden na behandeling.

De grootste verschillen in klinische parameters werd gevonden tussen de voor *B.forsythus*, *P.gingivalis* en *P.intermedia* positieve en negatieve patiënten na de hernieuwde behandeling (afb. 4).



Afb. 4. Gemiddelde pocketdieptereductie en klinische aanhechtingswinst bij patiënten die negatief ($Bf^-Pg^-Pi^-$) werden of positief ($Bf^+Pg^+Pi^+$) voor *B.forsythus*, *P.gingivalis* en *P.intermedia* na initiële parodontale behandeling en metronidazol.

Patiënten die negatief voor alle 3 de pathogenen werden, hadden een gemiddelde pocketdieptereductie van 3,1 mm en een gemiddelde aanhechtingswinst van 2,5 mm. In afbeelding 5 zijn de gemiddelde plaque- en bloedingsindex, alsmede de gemiddelde pocketdieptereductie en aanhechtingswinst in de 3 categorieën samengevat.



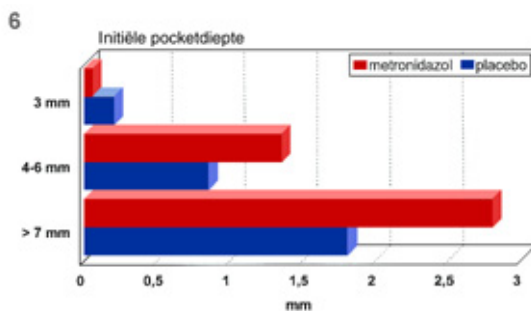
Afb. 5. Gemiddelde verandering in klinische parameters na hernieuwde initiële parodontale behandeling en metronidazol bij patiënten die negatief werden voor één of meer paropathogenen.

Terwijl de bloedingsindex vrijwel identiek is in de 3 groepen, is duidelijk te zien dat hoe meer pathogenen onder het detectieniveau zijn gebracht door de hernieuwde therapie ondersteund met metronidazol, hoe groter de klinische verbeteringen zijn.

Discussie

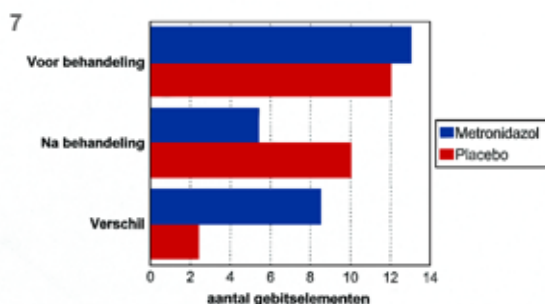
In dit onderzoek werden patiënten met refractaire parodontitis opnieuw initieel behandeld waarna een systemische metronidazolkuur volgde. Er werd gekozen voor metronidazol vanwege de goede werking van dit antimicrobiële middel tegen strikt anaërobe bacteriën (Greenstein, 1993). De resultaten van dit onderzoek tonen in de eerste plaats aan dat hernieuwde initiële behandeling met daarop volgend een metronidazolkuur effectief is in een belangrijk deel van de refractaire patiënten. Gurberti et al (1988) en Mombelli et al (1989) vonden positieve resultaten na de behandeling met metronidazol respectievelijk ornidazol in patiënten met recidiverende parodontitis.

Een belangrijke bevinding in dit onderzoek was de relatie tussen het klinisch behandelingsresultaat en de microbiologische uitkomst van de behandeling. Patiënten bij wie de 3 paropathogenen onder de detectiegrens waren gebracht, lieten een belangrijk grotere pocketreductie (gemiddeld > 2 mm) en aanhechtingswinst (> 2 mm) zien dan patiënten bij wie nog één of meer van deze pathogenen aantoonbaar waren. Deze verschillen zijn klinisch zeer relevant, omdat de pocketdiepte na de initiële behandeling een belangrijke parameter is voor het wel of niet uitvoeren van parodontale chirurgie. Loesche et al (1992) vergeleken de werking van metronidazol met een placebo in adulte patiënten met parodontitis bij wie de subgingivale plaque meer dan 20% spirocheten bevatte. Zij vonden een significante sterkere klinische verbetering in de metronidazolgroep in vergelijking met de placebogroep, vooral in de > 7 mm pockets (afb. 6).



Afb. 6. Pocketdieptereductie in adulte patiënten met parodontitis die initieel behandeld werden in combinatie met metronidazol of een placebo in pockets met verschillende initiële diepten (naar Loesche *et al*, 1992).

Daarnaast stelden zij vast dat het gemiddeld aantal gebitselementen dat voor parodontale chirurgie in aanmerking kwam, significant meer was verminderd in de metronidazolgroep in vergelijking met de placebogroep (afb. 7).



Afb. 7. Gemiddeld aantal gebitselementen (per patiënt) dat voor parodontale chirurgie in aanmerking komt vóór en na initiële behandeling met additionele metronidazol of placebo (naar Loesche *et al*, 1992).

De wetenschappelijke gegevens over de werking van metronidazol bij de behandeling van ernstige parodontitis rechtvaardigen de conclusie dat dit antimicrobiële middel een effectieve toevoeging aan de initiële parodontale behandeling kan zijn (Elter *et al*, 1997). Hierbij moet worden opgemerkt dat de dosering van metronidazol een belangrijke parameter is. In het huidige onderzoek werd 500 mg 3x daags voor één week voorgeschreven. De meeste auteurs hebben gebruikgemaakt van een 3x daags 200-250 mg dosis. Recentelijk publiceerde Palmer et al (1999) een onderzoek waarin geen additionele effecten van metronidazol konden worden vastgesteld. De hoeveelheid metronidazol per kilo lichaamsgewicht bedraagt 20-25 mg. Voor een volwassen persoon komt dat neer op een dagdosis van 1400-1750 mg. Dit rechtvaardigt een therapie van 3x daags 500 mg (Van Winkelhoff *et al*, 1999).

Zowel Loesche et al (1992) als Winkel et al (1997) hebben de patiënten in hun onderzoek geselecteerd op basis van de microbiologische samenstelling van de subgingivale plaque. Dit lijkt een voorwaarde voor een rationele toepassing van metronidazol bij de behandeling van refractaire parodontitis.

Postscriptum

Wanneer, op geleide van een bacteriologisch onderzoek, het geïndiceerd lijkt de parodontale behandeling te ondersteunen met een metronidazolkuur, is het van groot belang te beoordelen of er contra-indicaties bestaan voor het gebruik van dit antibioticum bij de betreffende patiënt. Deze zijn: neuropathieën, zwangerschap, alcoholisme, maag-darmklachten en nierstoornissen

Bij het verstrekken van het recept verdient het aanbeveling de patiënt te waarschuwen voor mogelijke bijwerkingen. Metronidazol kan aanleiding geven tot lichte maag-darmklachten, stomatitis, nare metaalsmaak, exantheem, intolerantie voor alcohol (misselijkheid, rood gelaat, spierzwakte). Het gebruik van alcohol tijdens de kuur moet ten sterkste worden ontraden. Het verdient tevens aanbeveling om, tijdens de metronidazolkuur, de patiënt 2x daags te laten spoelen met een chloorhexidineoplossing (0,12-0,2%).

Literatuur

- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Position paper. Systemic antibiotics in periodontics. J Periodontol 1996; 67: 831-838.
- DZINK JL, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal disease. J Clin Periodontol 1988; 15: 316-323.
- ELTER JR, LAWRENCE HP, OFFENBACHER S, BECK JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. J Periodontol 1997; 32: 487-496.
- GREENSTEIN G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. J Periodontol 1993; 64: 1-15.
- GUSBERTI FA, SYED SA, LANG NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. J Clin Periodontol 1988; 15: 353-359.
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, DZINK JL, TAUBMAN MA, EBERSOLE JL. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. J Clin Periodontol 1988; 15: 390-398.
- LOESCHE WJ, GIORDANO JR, HUJOEL PP, SCHWARCZ J, SMITH BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. J Clin Periodontol 1992; 19: 103-112.
- MOMBELLI A, GUSBERTI FA, LANG NP. Treatment of recurrent periodontal disease by root planing and ornidazole (Tiberal). J Clin Periodontol 1989; 16: 38-45.
- PALMER RM, MATTHEWS JP, WILSON R. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol 1999; 26: 158-163.
- WINKEL EG, WINKELHOFF AJ VAN, TIMMERMAN MF, VANGSTED T, VELDEN U VAN DER. Effects of metronidazole in patients with 'refractory' periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. J Clin Periodontol 1997; 24: 573-579.
- WINKELHOFF AJ VAN, RODENBURG JP, GOENÉ RJ, ABBAS F, WINKEL EG, GRAAFF J DE. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. J Clin Periodontol 1989; 16: 128-131.
- WINKELHOFF AJ VAN, RAMS TE, SLOTS J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. Periodontol 2000 1996; 10: 45-78.
- WINKELHOFF AJ VAN, WINKEL EG, VANDENBROUCKE-GRAULS CMJE. Letter to the Editor. J Clin Periodontol 1999; 26: 764-766.
- WINKELHOFF AJ VAN, HERRERA D, WINKEL EG, DELLEMIJN-KIPPUW N, VANDENBROUCKE-GRAULS CMJE, SANZ M. Antibioticumresistentie in de subgingivale microflora in patiënten met adulte parodontitis. Een vergelijkend onderzoek tussen Spanje en Nederland. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 290-294.

Summary

Systemic metronidazole in the treatment of refractory adult periodontitis

In this article the clinical and microbiological effects of systemic metronidazole in the treatment of

refractory periodontitis in adult patients is discussed. For this study, 27 adult patients with detectable *Bacteroides forsythus* and culture negative for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* were selected. After renewed supra- and subgingival debridement, patients were treated with systemic metronidazole (500 mg TID) for 7 days. Mean probing pocket depth, probing attachment level and bleeding index significantly improved after metronidazole therapy. Patients that became culture negative for *B.forsythus* showed a significant better therapy response in comparison to subjects that had detectable *B.forsythus* post-therapy. The maximum clinical response was observed in patients that became negative for *B.forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* after renewed debridement and metronidazole therapy. It is concluded that systemic metronidazole therapy can be effective in refractory adult periodontitis. Microbiological analyses of the subgingival microflora in these patients can assist in selecting patients that may benefit from systemic metronidazole therapy.

Key words:

- Periodontology
- Microbiology
- Metronidazole