

Evoluzione della terapia antibiotica locale. Revisione della letteratura

A. Genovesi, A. Luzzaro, C. Sanavia

Università degli Studi di Genova
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Igiene Dentale
Direttore: prof. P. Pera

Introduzione

L'accumulo dei batteri è la causa principale di gengiviti e parodontiti, quindi la rimozione meccanica regolare della placca batterica è considerata il mezzo principale per prevenire e bloccare la progressione della malattia parodontale.

Studi longitudinali (1) hanno mostrato l'efficacia di un approccio terapeutico standard, che consiste nella combinazione d'igiene orale professionale e domiciliare e in visite regolari di mantenimento.

Nella maggior parte dei casi, la malattia parodontale può in tal modo essere curata con successo e i risultati possono essere mantenuti nel tempo.

Il trattamento meccanico però può non eliminare prevedibilmente i patogeni putativi, quali *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, spirochete dall'area

sottogengivale in quanto hanno la capacità di invadere i tessuti parodontali e i tubuli dentinali o perché risiedono in siti inaccessibili agli strumenti quali le concavità radicolari o le forcazioni (1).

Inoltre, i siti trattati con successo possono essere ricolonizzati dai patogeni parodontali che persistono in aree non dentali come il dorso della lingua o le tonsille.

Sebbene sia noto che la terapia meccanica parodontale possa in molti pazienti essere seguita da un successo clinico, anche se non sono stati completamente eliminati tutti i microbioti patogeni, la persistenza o la ricolonizzazione dei siti trattati potrebbe essere considerata la causa principale di un esito insoddisfacente della terapia.

2. Efficacia degli agenti antimicrobici

I batteri della placca sottogengivale sono in grado di interagire con il tessuto ospite anche senza penetrazione diretta, in quanto sono in grado di liberare sostanze tossiche capaci di danneggiare i tessuti stessi per cui, qualsiasi agente antimicrobico usato nella terapia parodontale, per ottenere effetti positivi, deve essere disponibile in una concentrazione sufficientemente alta non solo all'interno, ma anche all'esterno dei tessuti parodontali nell'ambiente sottogengivale.

Le tasche parodontali contengono un'enorme quantità di batteri e

questo può causare problemi nell'azione degli agenti antimicrobici, poiché questi possono essere inibiti o degradati da microrganismi diversi da quelli verso cui dovrebbero svolgere la loro azione specifica.

Oggi si parla di biofilm, cioè di un agglomerato di batteri immersi in una sostanza extracellulare.

Tale biofilm può costituire una barriera in grado di proteggere efficacemente i batteri dagli agenti antimicrobici (2).

A causa della loro limitata diffusione, gli agenti antimicrobici non riescono a raggiungere elevate concentrazioni nelle parti più profonde del biofilm per un periodo adeguato.

Inoltre, a causa di una limitata disponibilità di fattori nutritivi all'interno del biofilm, i batteri possono ridurre il loro metabolismo, rendendosi meno sensibili alla soppressione da parte di agenti antimicrobici che interferiscono con la sintesi proteica del DNA o di componenti della parete cellulare.

Questo mette in evidenza il fatto che la strumentazione meccanica deve precedere la terapia antibiotica proprio per distruggere il biofilm e permettere agli agenti antimicrobici di raggiungere, a concentrazioni elevate, le parti più profonde del biofilm per un periodo di tempo adeguato.

Vie di somministrazione

Gli agenti antimicrobici possono essere somministrati o per diretta applicazione nelle tasche parodon-

P

PARODONTOLOGIA

tali o per via sistemica.

La terapia locale può consentire l'applicazione di agenti antimicrobici a livelli che non possono essere raggiunti usando le vie sistemiche e risulta particolarmente efficace se i microrganismi bersaglio sono confinati in lesioni clinicamente visibili.

Gli antimicrobici somministrati per via sistemica possono invece raggiungere i microrganismi con una più ampia diffusione.

Alcuni studi, infatti, hanno mostrato che in alcuni pazienti i batteri parodontali possono essere distribuiti nell'intero cavo orale, comprese alcune zone non dentali come il dorso della lingua o le cripte tonsillari (3, 4).

Gli svantaggi di una terapia antibiotica sistemica sono legati al fatto che il farmaco viene dissolto per diffusione a livello sistemico per cui solo una minima parte della dose totale raggiunge la microflora sottogengivale della tasca parodontale.

Un'altra considerazione da fare è che gli effetti collaterali possono essere più probabili se i farmaci vengono somministrati per via sistemica.

Per quanto riguarda l'applicazione locale di farmaci, si possono utilizzare l'irrigazione subgengivale, il deposito di gel o pomate contenenti il principio attivo all'interno della tasca o sofisticati sistemi che provvedono al rilascio prolungato degli agenti antibatterici.

Per essere efficace, il farmaco dovrebbe non soltanto raggiungere l'intera area affetta dalla patologia, ma anche essere mantenuto a una concentrazione sufficientemente alta per un certo periodo di tempo.

Utilizzo della doxiciclina

La doxiciclina è stata approvata, come antibiotico sistemico, nel 1980 ed è stata utilizzata con suc-

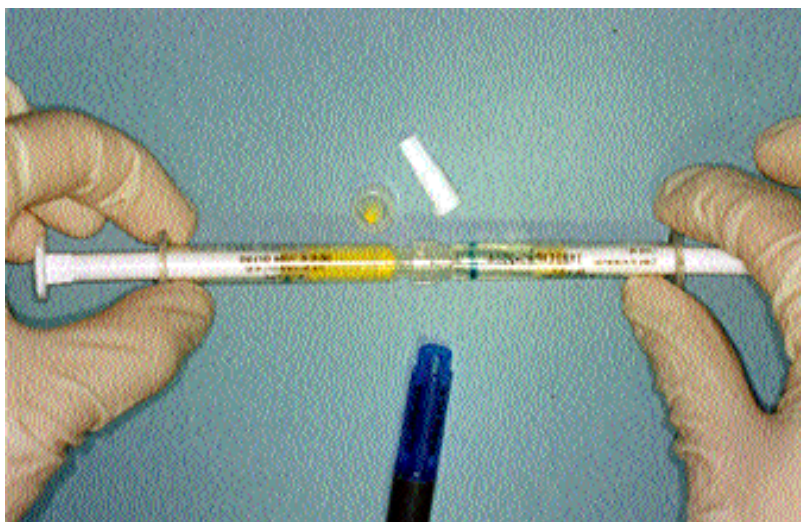


Fig. 1 - Polimero di doxiciclina bicomponente; viene fornito in due siringhe separate: la siringa A, contrassegnata da una striscia, contiene il polimero liquido, la siringa B contiene iclato di doxiciclina in polvere

cesso nel trattamento delle parodontiti.

Se somministrata per via sistemica, la doxiciclina ha la capacità di concentrarsi nel fluido crevicolare e dimostra un ampio spettro di attività contro i comuni patogeni parodontali: *Actinobacillus actinomycesetemcomitans* (5), *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodense* spirochete (6). Inoltre, ha la capacità di fissarsi al cemento e alla dentina, suggerendo il ruolo potenziale di rilascio controllato.

Applicazioni locali hanno portato solo a un transitorio incremento della resistenza della microflora orale, senza però una crescita eccessiva di patogeni esterni.

Stoller et al. (7), in uno studio in vivo, hanno dimostrato che la doxiciclina, se somministrata attraverso l'applicazione subgengivale di un polimero caricato con il farmaco al 10%, determina una concentrazione nel fluido crevicolare di più di 1200 µg/ml e un lento rilascio a livelli MIC, per molti pato-

geni parodontali, per più di 7-8 giorni.

I livelli salivari di doxiciclina sono inizialmente superiori a 800 µg/ml per poi diminuire nelle 24 ore successive.

Garrett et al. (8) hanno valutato l'efficacia della doxiciclina somministrata attraverso un polimero biodegradabile di iclato di doxiciclina (DH) all'8,5%, mettendolo a confronto con un placebo (VC), igiene orale (OH) e scaling e levigatura radicolare (SRP) in due studi paralleli multicentrici.

Ogni gruppo di studio comprendeva 411 pazienti affetti da parodontite moderata o severa.

I pazienti avevano due o più quadranti con un minimo di quattro tasche, la cui profondità (PD) era 5 mm e sanguinanti al sondaggio, e un minimo di due tasche con profondità 7 mm.

I trattamenti con DH, VC, OH e SRP sono stati eseguiti all'inizio dello studio e poi a 4 mesi.

Le valutazioni cliniche sono state eseguite mensilmente.

Gli Autori hanno osservato che DH



Fig. 2 - Le due siringhe vengono unite e il prodotto miscelato

e SRP presentavano, in entrambi gli studi, risultati pressoché identici, infatti, in 9 mesi si è riscontrato, per ciò che riguarda lo studio 1, un guadagno dei livelli di attacco (ALG) pari a 0,8 mm per il gruppo trattato con DH e di 0,7 mm per il gruppo trattato con SRP; nello studio 2 si è rilevato un guadagno di 0,8 mm per DH e 0,9 per SRP.

Anche la profondità di sondaggio è risultata diminuita in entrambi gli studi:

- 1,1 mm per il gruppo trattato con DH e 0,9 per il gruppo trattato con SRP (studio 1);

- 1,3 mm per entrambi i gruppi dello studio 2.

Questi dati hanno dimostrato:

- ALG (attachment level gain) 2 mm nel 29% dei siti trattati con DH, contro il 27% di quelli trattati con SRP nello studio 1;

- ALG 2 mm nel 31% dei siti trattati con DH, contro il 34% di quelli trattati con SRP nello studio 2.

Per quanto riguarda la PD (probing depth) si è avuta una riduzione 2

mm nel 32% dei siti trattati con DH, contro il 31% dei siti trattati con SRP nello studio 1; nello studio 2 si è avuta una riduzione 2 mm nel 41% dei siti trattati con DH, contro il 43% dei siti trattati con SRP.

Stabilito quindi che i risultati tra i due gruppi trattati con DH e SRP erano molto simili rimanevano ancora da confrontare le differenze ottenute tra i gruppi trattati con DH e quelli trattati con VC e OH. Tale confronto dimostrato che il gruppo studiato con DH ha ottenuto risultati migliori rispetto ai gruppi VC e OH.

Wennstrom et al. (9), attraverso uno studio multicentrico della durata di 6 mesi, hanno valutato i risultati ottenuti con due approcci al trattamento non chirurgico della parodontite cronica, entrambi comprendenti l'uso della doxiciclina a rilascio controllato applicata localmente.

Lo studio comprendeva 105 pazienti adulti con parodontite cronica.

Ogni paziente doveva presentare,

in almeno 2 quadranti, 8 siti con profondità di sondaggio 5 mm e sanguinanti al sondaggio.

Durante la prima visita è stato rilevato l'indice di placca, il livello di attacco clinico e i pazienti sono stati attentamente istruiti sulle tecniche d'igiene orale.

I pazienti sono stati poi assegnati casualmente a uno dei due gruppi di trattamento:

- 1) SRP con anestesia locale;
- 2) rimozione ultrasonica del tartaro sopra e sottogengivale senza anestesia locale.

Il primo gruppo è stato sottoposto a una singola seduta di SRP di tutto il cavo orale (con anestesia) e dopo tre mesi è stato eseguito un detartraggio, sopra e sottogengivale, anche in questo caso dell'intero cavo orale.

Ciò è stato seguito dall'applicazione sottogengivale di un polimero caricato con doxiciclina all'8,8% nei siti residui con profondità 5 mm.

Il secondo gruppo ha ricevuto un trattamento iniziale di tutto il cavo orale di 45 minuti, senza anestesia locale, seguito dall'applicazione di doxiciclina nei siti con profondità 5 mm.

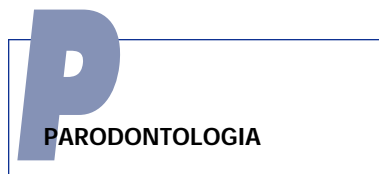
Dopo tre mesi, i siti che presentavano una profondità 5 mm sono stati trattati con SRP.

Le rivalutazioni cliniche sono state eseguite dopo tre e sei mesi.

Il numero di siti con profondità di sondaggio 4 mm, dopo tre mesi, era significativamente superiore nel gruppo "detartrasi" rispetto al gruppo SRP (58% contro 50%).

Il guadagno di attacco clinico dopo tre mesi risultava di 0,8 mm nel gruppo "detartrasi" e di 0,5 mm nel gruppo SRP.

Dopo sei mesi non sono state osservate differenze statisticamente significative della profondità di sondaggio o nel livello clinico di attacco fra i due gruppi.



L'indice di sanguinamento al sondaggio era notevolmente più basso per il gruppo "detartrasi" rispetto al gruppo SRP sia a tre che a sei mesi.

Stoller et al. (7) hanno analizzato l'efficacia di un sistema biodegradabile, a rilascio controllato di ictato di doxiciclina (DH) all'8,5%, inserito nelle tasche parodontali.

I dati farmacocinetici sono stati ottenuti dal fluido crevicolare, dalla saliva e dal siero di 32 pazienti con parodontite dell'adulto.

Tutti i pazienti presentavano tasche con profondità 5 mm sanguinanti. I pazienti sono stati raggruppati in 3 gruppi di studio.

Il primo gruppo, di 6 pazienti, ha ricevuto la sola somministrazione sistemica del farmaco.

Al secondo e terzo gruppo, entrambi di 12 pazienti, è invece stata somministrata localmente la doxiciclina attraverso due differenti tipi di impacchi parodontali: senza eugenolo (SE) per il primo gruppo e con 2-octil cianacrilato (2-octil) per il secondo.

Durante la seduta iniziale, ai pazienti trattati con somministrazione locale è stato inserito DH in tutte le tasche sanguinanti al sondaggio in un lato della bocca.

Le concentrazioni di doxiciclina sono state analizzate attraverso cromatografia liquida a fase inversa ad alta risoluzione.

Campioni di fluido crevicolare (FC), saliva e siero sono stati raccolti subito prima della somministrazione e quindi a 2, 4, 6, 8, 18 e 24 ore e a 2, 3, 5, 7 e 8 giorni.

Campioni di saliva e FC sono stati raccolti anche a 10, 14, 21 e 28 giorni.

Il rilascio di DH nel FC ha avuto un picco dopo 2 ore (1473 µg/ml nel gruppo SE e 1986 µg/ml nel gruppo 2-octil).

La concentrazione media al giorno 7 è stata di 309 µg/ml per il grup-

| Tabella I - Indicazioni al trattamento locale con doxiciclina |
|--|
| Impiego nella terapia parodontale non chirurgica |
| Riduzione delle tasche di entità moderata (PAL <6 mm) |
| Come coadiuvante nel trattamento di tasche di severa entità (PAL >6 mm) e con presenza di forche sondabili |
| Nel trattamento delle perimplantiti |
| Nel trattamento dei siti refrattari al solo trattamento meccanico |

po SE e di 148 per il gruppo 2-octil.

Livelli minimi di farmaco sono stati rilevati nell'FC del gruppo doxiciclina orale con un picco di concentrazione di 2,53 µg/ml dopo 12 ore.

Le concentrazioni nella saliva per entrambi i gruppi con applicazione locale hanno mostrato un picco dopo 2 ore (4,05 µg/ml per il gruppo SE e 8,78 µg/ml per il gruppo 2-octil), e al termine del giorno 1 i livelli risultavano 2 µg/ml.

I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti da 6 individui ai quali sono state somministrate dosi standard di DH per via orale (200 mg al giorno 0 e successivamente 100 mg al giorno per 7 giorni).

Nei soggetti che hanno ricevuto doxiciclina per via sistemica le concentrazioni nella saliva non hanno mai superato il livello di 0,11 µg/ml.

Nel gruppo trattato con doxiciclina orale le concentrazioni nel siero andavano da 0,91 a 2,26 µg/ml durante gli 8 giorni di prelievo.

Quindi tale studio indica come il sistema biodegradabile di rilascio controllato locale di DH abbia un profilo farmacocinetico migliore rispetto alla somministrazione per via sistemica.

Salvi et al. (10) hanno valutato gli effetti clinici e microbiologici di 3 polimeri biodegradabili a rilascio controllato, somministrati local-

mente in tasche parodontali dopo trattamento meccanico.

Tale studio è stato condotto su 49 pazienti di età media di 51 anni ai quali è stato valutato l'indice di placca, il sanguinamento al sondaggio, la profondità di tasca e il livello di attacco (PAL) clinico in 6 siti per dente.

Due-quattro mesi prima del baseline, tutti i soggetti sono stati trattati con SRP e motivati per poi essere assegnati in modo casuale al trattamento con doxiciclina (Atridox), metronidazolo (Elyzol Dental Gel) o clorexidina (Periochip) da somministrare localmente alle tasche residue con profondità 5 mm e sanguinanti al sondaggio.

In accordo alle raccomandazioni del produttore, il metronidazolo è stato applicato una seconda volta dopo 7 giorni.

Per la valutazione clinica è stato anche raccolto un campione di placca sottogengivale prima del trattamento a 4 e 18 settimane dopo il trattamento.

Il 42% dei siti trattati con doxiciclina ha registrato un guadagno 1 mm PAL mentre nel 9% si è avuto un guadagno di attacco clinico 2 mm PAL.

Il 34% dei siti trattati con metronidazolo ha registrato un guadagno 1 mm PAL mentre nell'8% si è avuto un guadagno di attacco clinico 2 mm PAL.

Il 36% dei siti trattati con clorexi-

dina ha registrato un guadagno 1 mm PAL mentre nel 6% si è avuto un guadagno di attacco clinico 2 mm PAL.

Tale studio dimostra che, grazie all'utilizzo di iclato di doxiciclina all'8,5%, si ha un maggior guadagno di PAL ma per quanto riguarda la riduzione della profondità di sondaggio i tre farmaci sono simili.

3. Considerazioni conclusive

Attraverso una revisione della letteratura si è potuto evidenziare come l'uso della doxiciclina sia un mezzo efficace nel trattamento della malattia parodontale (tabella I). L'applicazione locale, attraverso un sistema biodegradabile di rilascio controllato, è quella che ci permette di raggiungere i siti da trattare con un buon profilo farmacocinetico in termini di concentrazione e di permanenza nel sito per periodi adeguati.

I risultati sono anche ottimi dal punto di vista clinico tanto che la doxiciclina applicata localmente può essere paragonata allo SRP. L'antibiotico locale a base di doxiciclina deve essere applicato dopo avere eseguito un debridement parodontale. Individuati i siti da trattare, il gel deve essere applicato dopo avere effettuato dei lavaggi con della soluzione fisiologica. Se si presenta un sanguinamento copioso, l'applicazione può essere fatta in una seduta successiva, per evitare che sangue e coaguli impediscano un buon posizionamento del gel. Il gel deve essere applicato con un'apposita siringa utilizzata per un unico paziente. L'applicazione può essere ripetuta, se si ritiene di dover rinforzare l'azione dell'antimicrobico, a distanza di 15 giorni

con le stesse modalità. Il paziente dopo l'applicazione dovrà mantenere pulite le zone trattate con le solite procedure domiciliari. Per mantenere bassa la carica batterica orale il paziente può fare sciacqui con clorexidina collutorio per una o due settimane.

È da ricordare che il biofilm batterico è una barriera in grado di proteggere i batteri dall'azione degli agenti antimicrobici, i quali non riescono a raggiungere elevate concentrazioni nelle parti più profonde del biofilm per un periodo sufficiente. I batteri, a causa del diminuito apporto dei fattori nutritivi all'interno del biofilm, sono in grado di ridurre il loro metabolismo, rendendosi così meno sensibili all'azione degli agenti antimicrobici che interferiscono con la sintesi del DNA o di componenti della parete cellulare.

Questo mette in evidenza il fatto che la strumentazione meccanica deve precedere la terapia antibiotica proprio per distruggere il biofilm e permettere, agli agenti antimicrobici, di raggiungere le parti più profonde per un periodo di tempo e a concentrazioni adeguate.

In ultimo è stato rilevato come l'utilizzo di doxiciclina per via sistemica abbia un profilo farmacocinetico inferiore rispetto alla sua applicazione topica e, come tale, è da considerarsi meno efficace nella cura delle parodontiti.

Riassunto

Attraverso una revisione della letteratura si evidenzia come l'utilizzo della doxiciclina sia un approccio efficace nel trattamento non chirurgico della malattia parodontale.

La doxiciclina può essere applicata localmente attraverso un sistema biodegradabile a rilascio controllato di iclato di doxiciclina (all'8,5% o al

10%) o attraverso l'applicazione sottogengivale di un polimero caricato con doxiciclina (all'8,8%) oppure può essere somministrata per via sistemica attraverso l'uso di compresse (da 200 mg o 100 mg). La letteratura evidenzia che la doxiciclina, applicata attraverso un sistema biodegradabile a rilascio controllato, ha un profilo farmacocinetico migliore rispetto alla doxiciclina somministrata per via orale.

Inoltre, la doxiciclina ha dimostrato un'efficacia pari allo scaling e levigatura radicolare.

Parole chiave

*Malattia parodontale
Terapia parodontale non chirurgica
Sistema a rilascio controllato*

Abstract

Evolution of local antibiotic therapy. Literature review

A review of different sources of literature shows how the use of doxycycline can be effective in the non-surgical treatment of periodontal disease and periodontal therapy.

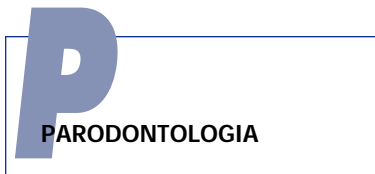
Doxycycline can be applied locally using a biodegradable, controlled release system of doxycycline iclate (with 8.5% or 10%), or by the subgingival introduction of a doxycycline polymer (with 8.8%). It may also be taken systemically using tablets (with 200 mg or 100 mg).

Literature shows that the use of a biodegradable release system of doxycycline is pharmacokinetically more efficient than the use of doxycycline when administered systemically.

Furthermore, doxycycline has been shown to be as effective as scaling and root planing.

Key words

*Periodontal disease
Non-surgical periodontal therapy
Controlled release system*



Bibliografia

1. Linde J et al. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Copenhagen: Munksgaard, 1997.
2. Anwar H, Dasgupta MK, Costerton JW. Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990; 34: 2043-6.
3. Zambon JJ, Reynolds HS, Slots J. Black pigmented *Bacteroides* spp. in the human oral cavity. *Infect Immun* 1981; 32: 198-203.
4. Muller HP, Eickholz P et al. Simultaneous isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from subgingival and extracrevicular location of the mouth. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 413-9.
5. Walker CB, Pappas JD et al. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol* 1985; 56: 67-74.
6. Kulkarni GV, Lee WK et al. A randomised placebo-controlled trial of doxycycline. Effect on the microflora of recurrent periodontitis lesion in high risk patients. *J Periodontol* 1991; 62: 197-202.
7. Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S et al. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery doxycycline compared to systemic delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva serum. *J Periodontol* 1998; 69: 1085-91.
8. Garret S et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(5).
9. Wennstrom JL et al. Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis: A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *J Periodontol* 2001; 28: 753-61.
10. Salvi GE et al. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment: A randomized clinical trial comparing three biodegradable sustained release polymers. *J Periodontol* 2002; 29: 540-50.
11. Drisko CH et al. The use of locally-delivered doxycycline in the treatment of periodontitis: Clinical result. *J Periodontol* 1998; 25: 947-52.