

Claritromicina nelle infezioni odontoiatriche

Clarithromycin in dental infections

Summary

Although they are seldom severe, oral cavity infections of dental nature are of significant clinical interest since they are widespread among the public at large. In patients at risk, moreover, these diseases may spread to surrounding tissues and structures, with a high risk of sepsis and serious infections even some distance away (for instance in prosthetic valves and joints, as well as osteomyelitis in immunocompromised patients). Treatment of odontogenic infections is nearly always empiric. This review examines the principles underlying the reasoned therapy of infections of dental nature.

Mattina R. Clarithromycin in dental infections. *Trends Med* 2007; 7(2):71-80.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:
antibiotic(s)
odontogenic infection(s)
treatment
prophylaxis

Eziopatogenesi delle infezioni in odontoiatria

Sebbene l'incidenza delle infezioni odontoiatriche sia diminuita negli ultimi decenni a causa delle migliorate condizioni igieniche generali e del cavo orale, non esistono dati sulla loro reale incidenza nella popolazione generale¹.

Il cavo orale è colonizzato da un elevatissimo numero di batteri: si stima che in un grammo umido di placca vi siano da 10 a 1.000 miliardi di batteri vivi. L'ecologia microbica della cavità orale è, insieme a quella del tratto intestinale, una delle più ricche e complesse del nostro organismo. Oltre 300 specie sono in grado di colonizzare la bocca e nei singoli individui è possibile isolarne in media 150-200² (tabella 1).

I batteri del cavo orale si accumulano normalmente sulla superficie dei denti, dove for-

mano la placca batterica, che aderisce tenacemente alla superficie dei denti e mostra un'organizzazione strutturale con predominio di forme filamentose. Essa è composta da una matrice organica che deriva dalle glicoproteine salivari e da prodotti microbici extracellulari⁴. A causa della presenza di ben definiti fattori di rischio, i patogeni orali (specialmente anaerobi) possono sovrapporsi alla popolazione microbica normale con valori di conta superiori a 10⁶-10⁸ nelle tasche gengivali³. Se il controllo di questo fenomeno è inadeguato, i batteri patogeni continuano a replicarsi ed i loro metaboliti penetrano sempre più profondamente nei tessuti, scatenando una reazione infiammatoria cronica che porta alla distruzione del tessuto circostante³.

Le infezioni del cavo orale sono multifattoriali: alcuni fattori predisponenti comprendono la cattiva igiene ora-

✉ **Roberto Mattina**
 Dipartimento di Sanità Pubblica-
 Microbiologia-Virologia
 Università di Milano
 Via Pascal, 36
 20133 Milano

Tabella 1. Popolazione microbica del cavo orale (Modificata da Schito *et al* 1999³).

	Gram positivi		Gram negativi	
	Facoltativi	Anaerobi	Facoltativi	Anaerobi
Cocchi	<i>Streptococcus</i> spp <i>Micrococcus</i> spp.	<i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Neisseria</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Veillonella</i> spp.
Bacilli	<i>Bacterionema matruchoti</i> <i>Rothia dentocariosa</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Arachnia propionica</i>	<i>Actinomyces</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Helicobacter sputorum</i> <i>Haemophilus</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Leptotrichia buccalis</i> <i>Selenomonas sputigena</i> <i>Wolinella</i>
Spirochete				<i>Treponema</i> spp.
Vari	Micoplasmi	<i>Candida albicans</i> <i>Entamoeba gingivalis</i>	<i>Trichomonas tenax</i> <i>Herpes hominis</i>	

le, il tabagismo, il diabete, lo stato di stress, deficienze nell'attività dei polimorfonucleati^{3,5}. I batteri quindi rappresentano un fattore importante in patologie come la gengivite, la parodontite e la carie dentaria. I microrganismi virulenti sono in grado di produrre fattori biochimici assai differenziati che innescano la comparsa di profondi fenomeni infiammatori locali, accompagnati dall'induzione di alti livelli anticorpali specifici. La progressione della malattia è arrestata o rallentata, alla stregua di quanto accade in altre infezioni, solo dall'eliminazione o dalla riduzione del numero di patogeni³.

I batteri più frequentemente coinvolti in queste patologie infettive sono *Bacteroides (melaninogenicus e forsythus)*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinomyces* spp., *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Streptococcus mutans*. In corso di gengivite aumentano alcune specie batteriche, come *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogenicus* e Strepto-

cocchi orali; i germi più coinvolti nelle parodontopatie sono rappresentati da *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, (bacillo gram negativo saccarolitico, molto virulento a livello locale) e *Porphyromonas gingivalis* (Gram-negativo a morfologia bastoncellare, immobile, acapsulato asaccarolitico e anaerobio, appartenente al gruppo dei *Bacteroides*), oltre che *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythensis*^{3,6-8}.

I microrganismi maggiormente responsabili nel processo di cariogenesi sono lo *Streptococcus mutans* ed i Lattobacilli. Questi batteri sono definiti acidogeni, in grado cioè di metabolizzare gli zuccheri raffinati provenienti dalla dieta trasformandoli in acidi. In assenza di igiene orale adeguata, la presenza di sostanze acide provoca la demineralizzazione dello smalto⁹; con la progressione del fenomeno, viene interessata la dentina e la sostanza pulpare, determinando una reazione infiammatoria. Alla fine, il processo provoca la necrosi pulpare, caratterizzata dallo sviluppo di patogeni anaerobi. Nell'ascesso periapicale è possibile evi-

denziare la presenza di numerose specie batteriche anaerobie e streptococchi¹⁰.

E' oggi ben noto che le infezioni odontoiatriche non sono causate da un unico patogeno, ma hanno un'eziologia polimicrobica e possono essere sostenute sia da batteri aerobi che anaerobi¹¹. La patogenicità è dovuta all'azione sinergica di due o più specie batteriche che dominano in ciascun processo infettivo ed alla produzione di enzimi, tossine e di altri fattori di virulenza¹². In realtà, molti dei batteri isolati sembrano non possedere un ruolo patogenetico rilevante, sebbene la loro presenza sia correlata al mantenimento del processo infettivo fornendo fattori nutrienti agli altri microrganismi, creando un pH ambientale favorevole o semplicemente antagonizzando altri patogeni¹³.

Le resistenze batteriche agli antibiotici rappresentano attualmente un problema rilevante e le possibili cause sono da ricercare nell'abuso da parte dei medici, nell'uso non corretto di antibiotici da parte dei pazienti e nell'utilizzo massiccio di farmaci antimicrobici in campo alimentare.

I meccanismi di resistenza acquisita più comuni comprendono la modificazione del bersaglio, l'impermeabilizzazione degli involucri esterni, l'inattivazione enzimatica, il sistema di efflusso attivo e l'internalizzazione.

Aspetti clinici

Le infezioni odontoiatriche colpiscono tutte le fasce di età e presentano molte varietà di manifestazioni cliniche; le forme più frequenti sono la pulpite, la gengivite e la periodontite. La carie dentale è la malattia cronica più comune a livello mondiale, mentre la periodontite è forse l'infezione cronica più frequente negli adulti¹². Le infezioni odontoiatriche possono essere suddivise in primarie (solitamente correlate alla progressione del processo carioso) e secondarie (dopo traumi facciali, estrazioni dentali o interventi chirurgici)¹².

Pulpite

L'infiammazione della polpa dentaria (che contiene tessuto vascolare, connettivo e nervo-

so) è chiamata pulpite. Le cause più frequenti sono l'infiammazione e l'infezione batterica secondarie al processo carioso. L'infiammazione porta alla necrosi della polpa costretta in una cavità chiusa (dalla dentina), poiché l'edema non si può sviluppare in quella sede senza compromettere la circolazione. L'infiammazione può estendersi attraverso l'apice del dente, coinvolgendo i tessuti periapicali (tessuto connettivo e osso)¹⁴.

Nella pulpite reversibile, il dolore viene avvertito quando uno stimolo, per esempio il freddo, viene applicato sul dente, e cessa nel giro di alcuni secondi al termine della stimolazione. La pulpite irreversibile produce dolore di carattere acuto, pulsante e lancinante, che dura per diversi minuti dopo l'allontanamento dello stimolo o che si verifica spontaneamente. Il dolore è difficile da localizzare, poiché la polpa non presenta fibre propriocettive¹⁴.

Ascesso apicale

In seguito alla diffusione di un'infezione della polpa den-

taria attraverso la radice del dente, si possono verificare quadri clinici secondari quali l'ascesso periapicale, la cellulite e l'osteomielite dei mascellari nei soggetti immunocompromessi (figura 1).

L'ascesso periapicale è un processo suppurativo acuto o cronico della regione periapicale. Il dolore è lancinante e continuo; il dente diventa molto sensibile alla pressione e alla percussione e si sviluppa gonfiore locale. L'ascesso gengivale si forma tipicamente a partire da un ascesso periapicale sull'estremità della radice di un dente non vitale. L'ascesso drena da una fistola che si apre sulla gengiva sovrastante.

La cronicizzazione del processo è in generale asintomatica, poiché l'infezione è circoscritta e si estende lentamente; nel tempo la lesione si può trasformare in tessuto granulomatoso o evolvere in cavità rivestite da epitelio (cisti periapicali), che si possono infettare e dare sintomatologia di tipo acuto¹⁴ (figura 2). L'infezione periapicale, se non trattata adeguatamente, può diffondersi alle zone circostanti cau-

Figura 1. In (A) periodontite apicale suppurativa associata ad una cuspidè mandibolare non vitale in paziente con leucemia mieloide cronica. La paziente era stata sottoposta a profilassi con amoxicillina ma, in ottava giornata si osservava rapida diffusione dell'infezione con osteomielite mandibolare (B). La paziente è stata quindi sottoposta a trattamento antibiotico con ceftriaxone 1 g b.i.d. associato a claritromicina 500 mg b.i.d.

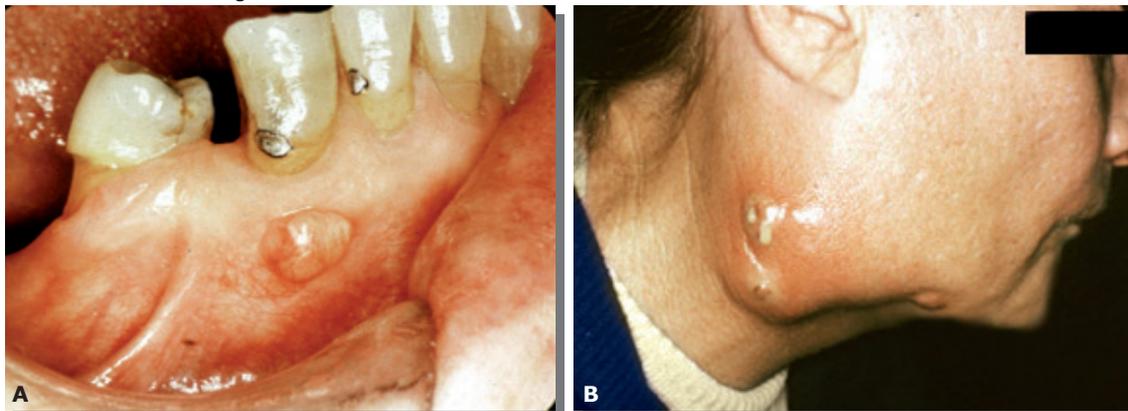


Figura 2. Cisti apicale, ben visibile la doppia struttura sacculare, adesa a molare appena estratto in soggetto adulto maschio: oltre ad adeguate misure di pulizia della cavità ossea il paziente era stato sottoposto a profilassi pre-estrattiva (claritromicina 250 mg b.i.d.) seguita da 5 giorni di trattamento post-intervento allo stesso dosaggio.



sando sinusite purulenta, meningite, ascesso cerebrale, cellulite orbitale e trombosi del seno cavernoso. L'infezione dei denti mandibolari può determinare manifestazioni sistemiche anche severe, quali angina di Ludwig, ascesso parafaringeo, mediastinite, pericardite, empiema e tromboflebite giugulare.

Gengivite

La gengivite è un'infezione della gengiva caratterizzata da gonfiore, arrossamento, alterazione dei normali contorni, facile sanguinamento e formazione di tasche gengivali. La causa più frequente è la scarsa igiene orale, caratterizzata dall'accumulo di placca batterica. Altri fattori locali che giocano ruoli secondari sono le malocclusioni, il tartaro, residui di cibo interdente, le ricostruzioni dentarie improprie e la xerostomia. Il dolore è di solito assente. La gengivite può rimanere

un'infezione superficiale per molti anni, anche per tutta la vita o può lentamente evolvere in parodontite¹⁴.

Parodontite

I segni clinici caratteristici della parodontite cronica sono la perdita del legamento di sostegno del dente e dell'osso alveolare, la formazione della tasca periodontale e l'infiammazione della gengiva; possono essere associati ipertrofia gengivale, sanguinamento alla pressione, aumento della mobilità del dente e presenza di pus. Il processo può progredire fino alla perdita dell'elemento dentario⁷.

Ascessi gengivali e periodontali

Un ascesso periodontale è un'infezione purulenta localizzata nei tessuti periodontali, che può diventare la manifestazione clinica in pazienti con parodontite di grado moderato-grave⁷. Gli ascessi possono essere classificati in:

- **ascesso gengivale:** lesione localizzata e dolorosa che colpisce il margine gengivale o la papilla interdente. Rappresenta una risposta infiammatoria acuta della gengiva;

L'antibiotico ideale in odontoiatria dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: elevata diffusibilità nella mucosa gengivale, nell'osso alveolare e nei tessuti di sostegno del dente, spettro di azione rivolto nei confronti dei principali patogeni del cavo orale, assenza di interazioni con altri farmaci, buona tollerabilità e buona compliance.

- **ascesso periodontale:** accumulo localizzato di materiale purulento nel solco gengivale di una tasca periodontale, che provoca la distruzione delle fibre collagene e la perdita del tessuto osseo adiacente.

Infezioni a livello degli impianti dentali

Sebbene la maggior parte (98%) degli impianti dentali in titanio non presentino problematiche post-impianto, le due principali ragioni di fallimento sono lo stress meccanico e le infezioni batteriche¹⁵. I patogeni e la sequenza della colonizzazione batterica degli impianti è simile a quella dei denti circostanti, sia per quanto riguarda le gengiviti che le periodontiti. L'impatto dell'infezione dell'impianto può essere maggiore rispetto a quella che colpisce un dente sano, a causa della rapida perdita del tessuto osseo circostante accertato mediante una radiografia periapicale. Il paziente può lamentare dolore spontaneo o alla pressione, segni di infiammazione locale (arrossamento, gonfiore, ipersensibilità) e di sanguinamento ed aumentata mobilità dell'impianto. Un fattore di rischio direttamente correlato all'infezione è un'anamnesi di precedenti infezioni periodontali o endodontiche¹⁵.

Principi di antibiotico terapia

Le caratteristiche che un antibiotico dovrebbe avere per essere considerato idoneo al trattamento delle infezioni odontoiatriche sono riassunte nella tabella 2. Elementi essenziali sono rappresentati dall'attività indirizzata verso i bat-

Claritromicina è attiva verso la maggior parte degli odontopatogeni, comprese le specie a sviluppo intracellulare, è di agevole somministrazione e dotata di elevata diffusibilità nei tessuti target.

teri più frequentemente coinvolti nelle infezioni di interesse odontoiatrico e la capacità di raggiungere concentrazioni elevate nei tessuti del cavo orale¹².

I derivati della penicillina (in particolare amoxicillina), attivi sulla maggior parte dei patogeni Gram positivi e Gram negativi aerobi ed anaerobi del cavo orale, sono stati per anni i farmaci di prima scelta, specialmente nelle fasi acute dell'infezione e nella profilassi delle complicanze; si è dimostrata utile anche l'associazione tra amoxicillina e metronidazolo, quest'ultimo attivo nei confronti dei patogeni anaerobi¹⁶⁻²⁰. Questi composti vengono però inattivati dall'enzima β -lattamasi, sintetizzato da diverse specie batteriche che compongono la placca, ed in particolare da *Prevotella*, *Campylobacter*, *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *Veillonella parvula*, stafilococchi, emofili e *Moraxella*³. Per ovviare ai crescenti

rischi di mancata risposta a causa degli elevati tassi di ceppi β -lattamasi produttori, a partire dalla fine degli anni '80 è stata utilizzata l'associazione amoxicillina/acido clavulanico^{12,21,22}. Questa associazione presenta tuttavia alcuni limiti e deve essere valutato il contesto nel quale l'antibiotico si trova ad agire. Un buon antibiotico infatti deve non solo essere attivo sui principali batteri patogeni responsabili di infezioni del cavo orale, ma deve raggiungere il sito di infezione in concentrazioni adeguate e, in alcuni casi, penetrare anche a livello intracellulare³. Per tali ragioni, dovrebbero essere prese in considerazione molecole che, oltre ad essere dotate di adeguato spettro, presentino anche parametri farmacocinetici favorevoli.

I macrolidi in odontoiatria

I macrolidi includono nel loro spettro d'azione molti patogeni presenti nel cavo orale, compresi quelli produttori di β -lattamasi. Inoltre sono in grado di raggiungere elevate concentrazioni nei tessuti del cavo orale, e penetrano molto bene all'interno delle cellule^{3,23}. Sono state riportate in

letteratura molte evidenze cliniche sull'utilizzo in campo odontoiatrico di diversi macrolidi e lincosamidi, tra cui spiramicina, eritromicina, clindamicina ed i più recenti azitromicina e claritromicina²⁴⁻³⁷.

Claritromicina: quale ruolo?

Claritromicina è un macrolide attivo *in vitro* ed *in vivo* nei confronti di una grande varietà di patogeni, compresi quelli del cavo orale³⁸. La sua efficacia è ben nota nelle infezioni respiratorie; possiede infatti un'attività analoga agli altri macrolidi nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*, mentre è più attiva di eritromicina su *H. influenzae*. In virtù dell'elevata concentrazione che raggiunge all'interno delle cellule, claritromicina è altamente efficace sia *in vitro* che *in vivo* nei confronti dei patogeni atipici (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella* spp.)³⁸.

Claritromicina è in grado di inibire la crescita di numerosi patogeni coinvolti nelle infezioni odontoiatriche. Uno studio ha dimostrato che il valore di MIC₉₀ e di MBC₉₀ nei confronti di 87 ceppi di *Actinobacillus actinomyces* isolati da pazienti con parodontiti erano rispettivamente ≤ 2 mcg/ml e ≤ 4 mcg/ml, suggerendo che questo farmaco rappresenta una efficace opzione terapeutica nei pazienti con parodontite³⁹. Un recente studio microbiologico ha valutato la sensibilità di *Actinomyces* spp. nei confronti di 12 antibiotici: tutti i ceppi sono risultati sensibili ai beta-lattamici e alla claritromi-

Tabella 2. Caratteristiche dell'antibiotico ideale per il trattamento empirico delle infezioni odontoiatriche. (Adattata da Maestre V 2004¹²).

- Attivo nei confronti dei principali odontopatogeni (in particolare batteri anaerobi)
- Bassi tassi di resistenza
- Attività battericida per assicurare l'eradicazione batterica
- Profilo di farmacocinetica favorevole
- Elevate concentrazioni di farmaco attivo nei tessuti
- Buona tollerabilità
- Somministrazione per via orale
- Poche interferenze con altri farmaci

cina⁴⁰. L'attività *in vitro* di 4 macrolidi (azitromicina, claritromicina, spiramicina ed eritromicina), di clindamicina e di RP59500 è stata testata su numerosi patogeni coinvolti nelle infezioni orali e/o nell'endocardite⁴¹. Claritromicina ha dimostrato di essere il farmaco più attivo nei confronti degli anaerobi Gram-positivi (*Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium dentium*, *Peptostreptococcus* spp), di possedere un'attività simile ad eritromicina nei confronti degli anaerobi Gram negativi (*Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Wolinella* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Seelenomonas* spp. e *Mitsuokella multiacida*), ma nettamente superiore verso *Capnocytophaga*

ochraceus ed *Eikenella corrodens* (tabella 3). Macrolidi e clindamicina erano ugualmente attivi sugli streptococchi orali⁴¹. Dal punto di vista farmacocinetico, claritromicina possiede numerosi vantaggi rispetto ad eritromicina: aumentata biodisponibilità orale (52-55%), maggiori concentrazioni plasmatiche (da 2.41 a 2.85 mg/L dopo dosi multiple da 500 mg) ed un'emivita di eliminazione più prolungata (3.3-4.9 ore), che permette la somministrazione ogni 12 ore. In aggiunta, claritromicina si concentra ampiamente nella saliva, nell'escreato, nel tessuto polmonare, nei macrofagi alveolari, nella tonsilla, nella mucosa nasale e nel fluido auricolare^{38,42}. Tuttavia ciò che maggiormente ci interessa in questo conte-

Claritromicina raggiunge concentrazioni doppie di amoxicillina nell'osso alveolare e circa 5-7 volte maggiori nel tessuto gengivale infiammato.

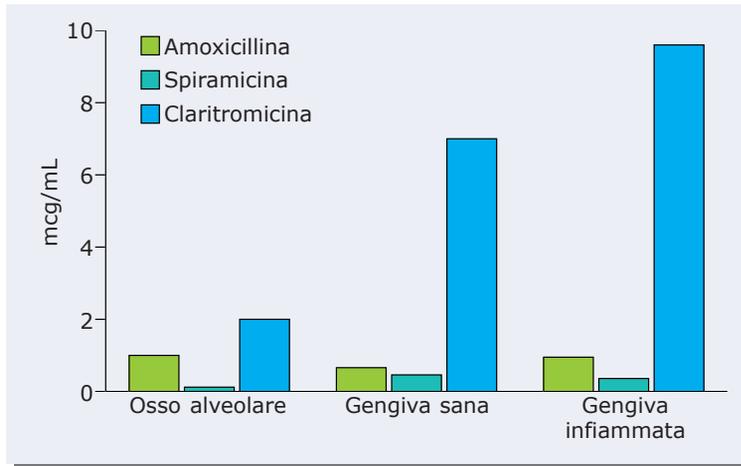
sto, sono le concentrazioni raggiunte nell'osso alveolare e nella mucosa gengivale sana ed infiammata, di gran lunga superiori a quelle raggiunte da amoxicillina e spiramicina. In figura 3 sono particolarmente interessanti due dati: le concentrazioni endo-ossee di claritromicina, doppie rispetto a quelle di amoxicillina, e la capacità di penetrare diffusamente anche nei siti dove è localizzata l'infezione. Inoltre, rispetto ad amoxicillina, che necessita della somministrazione t.i.d., claritromicina pre-

Tabella 3. Attività *in vitro* di claritromicina e di altri antibiotici (MIC espressa in mcg/ml) nei confronti dei patogeni coinvolti nelle infezioni odontoiatriche e/o nell'endocardite. (Williams et al 1992⁴¹).

Patogeno	N.	Eritro	Spira	Azitro	Claritro	RP59500
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	19	1	2	0,5	0,06/2	1
<i>Actinomyces</i> spp.	23	0,06	0,25	0,12	0,06	0,25
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	0,06	0,5	0,12	0,03	0,12
<i>Lactobacillus casei</i>	2	0,5	2	1	0,25	1
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	0,06	0,25	0,12	0,03	0,12
<i>Fusobacterium</i> spp.	19	16	8	1	16	1
<i>Porphyromonas</i> spp.	16	0,03	1	0,5	0,06	0,12/0,25
<i>Prevotella</i> spp.	31	0,12	0,12	0,25	0,12	1
<i>Veillonella alcalescens</i>	9	64	>64	16	32	32
<i>Veillonella parvula</i>	10	64	64	8	32	32
<i>Wolinella</i> spp.	5	1	4	0,25	1	32
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	2	1	4	0,25	2	64
<i>Capnocytophaga ochtraeus</i>	2	0,5	4	2	0,12	2
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	5	32	>64	4	64	32
<i>Eikenella corrodens</i>	2	8	>64	4	4	8
Streptococchi viridanti	78	0,03	0,06/0,25	0,03	0,03	1
Streptococchi del gruppo milleri	19	0,03	0,12	0,03	0,03	1

Eritro=Eritromicina; Spira=Spiramicina; Azitro=Azitromicina; Claritro=Claritromicina

Figura 3. Concentrazione media di tre antibiotici nell'osso alveolare e nella gengiva infiammata.



senta uno schema posologico più comodo, con somministrazione due volte al giorno e migliore compliance.

Claritromicina a rilascio controllato

Recentemente è stata introdotta una formulazione a rilascio modificato di claritromicina, somministrabile una volta al giorno. La biodisponibilità e l'AUC di questa formulazione sono equivalenti a quelle della forma a rilascio immediato, ma il picco ematico è ritardato nel tempo, con minori fluttuazioni della concentrazione, confermando le caratteristiche di rilascio controllato e permettendo una singola somministrazione quotidiana⁴³.

La nuova formulazione a rilascio modificato ha mostrato una migliore tollerabilità rispetto alla forma a rilascio immediato, con un aumento della compliance del paziente^{44,45}. Diversi studi randomizzati in doppio cieco hanno dimostrato che claritromicina a rilascio modificato è una valida opzione terapeutica nel trattamento di riacutizzazioni di bronchiti croniche, di pol-

moniti acquisite in comunità e, soprattutto, delle sinusiti mascellari acute, suggerendo l'elevata penetrazione della molecola nel tessuto osseo⁴⁶⁻⁴⁹. In campo odontostomatologico, l'efficacia di claritromicina è stata valutata nel trattamento di pazienti affetti da ascessi dentali e di infezioni dentali acute. I risultati hanno dimostrato che il farmaco è efficace nell'eradicare i principali patogeni coinvolti e nel risolvere rapidamente la sintomatologia legata all'infezione^{32,33}. Claritromicina è indicata nella profilassi dell'endocardite batterica dopo interventi odontoiatrici nei pazienti allergici alla penicillina ed affetti da patologie cardiache⁵⁰. Un recente studio ha inoltre dimostrato che la profilassi delle endocarditi con claritromicina è dotata di un miglior rapporto costo-efficacia rispetto ad altri antibiotici testati, compresi amoxicillina ed ampicillina⁵¹.

Terapia ragionata in odontostomatologia

La terapia antibiotica in odontoiatria è soprattutto di tipo

empirico o ragionato, poiché esistono molti fattori che limitano la scelta mirata del farmaco sulla base dell'identificazione microbiologica e dell'antibiogramma: contaminazione del prelievo ad opera dei batteri residenti nella cavità orale, tempi e modalità di trasporto del materiale biologico in laboratorio, difficoltà ad individuare l'agente patogeno responsabile dell'infezione e tempi ancora oggi molto lunghi per la risposta (almeno 72 ore).

La terapia ragionata viene impostata tenendo conto dei probabili agenti batterici responsabili dell'infezione in atto e della farmacocinetica dell'antibiotico. Un altro dato che dovrebbe essere tenuto in considerazione è l'andamento delle resistenze che i diversi batteri hanno selezionato nei confronti di questi microrganismi. Purtroppo, dal momento che l'odontoiatra instaura quasi sempre una terapia antibiotica empirica, il dato sulle resistenze agli antibiotici è assente. Pertanto sarebbe auspicabile conoscere l'andamento di queste resistenze a livello locale, in modo da poter suggerire all'odontoiatra l'antibiotico che oltre ad avere una buona farmacocinetica per il distretto orale abbia anche selezionato poche resistenze.

Non deve essere inoltre dimenticato che la gestione delle infezioni dentali deve essere accompagnata da una serie di misure atte ad evitare le recidive e la distruzione dei tessuti del distretto orale: il soggetto deve essere educato sull'importanza di una corretta igiene orale e deve essere aiutato a tenere sotto controllo i fattori di rischio conosciuti;

Tabella 4. Trattamento delle principali infezioni stomatologiche.

Quadro clinico	Eziologia	Antibiotico
Pulpiti ed infezioni del canale radicolare; ascessi periapicali; granulomi periapicali	<i>Actinomyces viscosus</i> <i>Bacteroides melaninogenicus</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Streptococcus viridans</i>	Macrolide Amoxicillina + acido clavulanico
Osteiti post-estrattive	Anaerobi Gram negativi	Macrolide Amoxicillina + acido clavulanico Cefalosporina di 1 ^a generazione
Ascessi perimandibolari, sottomandibolari	Flora anaerobia Gram negativa <i>Streptococcus viridans</i> Streptococchi anaerobi	Macrolide Amoxicillina + acido clavulanico Cefalosporina di 1 ^a generazione

devono sempre essere rimosse le placche sopra e sottogengivali accessibili; in presenza di processi infiammatori acuti, essi vanno trattati con anti-infiammatori sistemici³. La tabella 4 riporta i principali farmaci di scelta in alcune infezioni stomatologiche³.

Profilassi in odontoiatria

Lo scopo della profilassi in odontoiatria è quello di prevenire le complicanze locali (flemmoni, ascessi, perdita di denti, di impianti o di protesi) dopo chirurgia orale, nonché le infezioni a distanza (es. endocarditi) in pazienti ad elevato rischio⁵². Per quanto riguarda la profilassi delle infezioni locali, che interessa sia i pazienti sani che quelli immunocompromessi, i farmaci utilizzati dovrebbero essere attivi nei confronti dei microrganismi che abitualmente risiedono nel cavo orale e dei patogeni anaerobi responsabili delle parodontiti. Poiché la produzione di β -lattamasi da parte di questi patogeni è elevata, è consigliabile l'uso di un β -lattamico associato ad un inibitore della β -lattamasi⁵². I macrolidi di ultima generazione possono avere un ruolo rilevante in

questo tipo di profilassi grazie agli elevati indici di penetrazione tissutale, e quindi non solo nei pazienti allergici alla penicillina.

Endocardite batterica

L'endocardite batterica è una grave patologia che si sviluppa solitamente in pazienti con difetti cardiaci, con elevato rischio di batteriemia e sepsi. Alcuni interventi chirurgici o procedure odontoiatriche, che agiscono su mucose o tessuti contaminati e che causano sanguinamento, possono dare origine ad una batteriemia transitoria (50-90% dei casi), che raramente persiste più di 15-30 minuti⁵⁰. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che il 14-20% dei casi di endocardite batterica è di origine odontogena⁵³.

I patogeni più frequentemente in causa sono *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus aureus*. A causa dell'elevata morbilità e mortalità dell'endocardite batterica, è necessaria una profilassi antibiotica prima della procedura odontoiatrica nei pazienti portatori di valvole cardiache protesiche, anamnesi di endocardite, difetti congeniti cardiaci, disfunzioni valvolari⁵⁰. In questi pa-

zienti, l'esecuzione della profilassi è raccomandata in tutte quelle procedure in grado di provocare batteriemia: estrazioni dentali, chirurgia orale, trattamenti periodontali, inserimento di impianti osteointegrati o di impianti ed altre protesi, nelle apicectomie, nelle procedure di drenaggio e nella pulizia di tessuti infetti. La somministrazione dell'antibiotico deve avvenire qualche ora prima dell'intervento con dosi in grado di assicurare un adeguato mantenimento delle concentrazioni sieriche di farmaco sia durante che dopo la procedura⁵⁰.

Conclusioni

Le infezioni odontoiatriche hanno patogenesi multifattoriale e la loro gestione richiede l'intervento combinato di procedure odontoiatriche e di una idonea antibiotico-terapia. Il trattamento antibiotico delle infezioni odontoiatriche dovrebbe perseguire i seguenti obiettivi: 1) eradicare i batteri responsabili del processo infettivo; 2) guarire clinicamente l'infezione; 3) evitare la recidiva dell'infezione e le sue complicanze; 4) ridurre la disseminazione bat-

terica a livello sistemico; 5) indurre poca resistenza. A tal proposito, per rallentare la selezione di stipti batterici resistenti sarebbe consigliabile ruotare le diverse classi di antibiotici.

I nuovi macrolidi presentano un profilo di spettro e di cine-

tica che sposa molte delle esigenze terapeutiche in campo odontoiatrico. In particolare, claritromicina, grazie al suo spettro d'azione, ai favorevoli parametri di farmacocinetica, all'efficacia e alla tollerabilità, è candidata per la terapia di prima scelta delle infezioni

odontoiatriche. Inoltre, la sua formulazione a rilascio controllato, somministrabile una volta al giorno e meglio tollerata rispetto alla forma a rilascio immediato, potrebbe contribuire ulteriormente a migliorare la compliance del paziente. **T+M**

Bibliografia

- Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, et al.** Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E70-E75.
- Socransky SS, Haffajee A.** Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontology* 2000 1994; 10:1-11.
- Schito GC, Debbia EA, Pesce A.** Approccio microbiologico al trattamento antibiotico delle parodontopatie. *GIMMOC* 1999; Vol. III N 2: 105-119.
- Listgarten MA.** The structure of dental plaque. *Periodontology* 2000 1994; 5:52-65.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, et al.** Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000 1997; 14:173-201.
- Jaramillo A, Arce RM, Herrera D.** Clinical and microbiological characterization of periodontal abscesses. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1213-1218.
- Bascones-Martínez A, Figueroa-Ruiz E.** Periodontal diseases as bacterial infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9 (suppl):s92-s107.
- Liébana J, Castillo AM, Alvarez M.** Periodontal diseases: microbiological considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9 (suppl):s75-s91.
- Farge P.** Données récentes sur l'étiopathogénie de la carie. *Arch Pediatr* 1998; 5:1127-1130.
- Williams BL, McCann GF, Schoenknecht FD.** Bacteriology of dental abscesses of endodontic origin. *J Clin Microbiol* 1983; 18:770-774.
- Sands T, Pynn BR, Katsikeris N.** Odontogenic infections: Part two. Microbiology, antibiotics and management. *Oral Health* 1995; 85:11-4,17-21,23.
- Maestre Vera JR.** Treatment options in odontogenic infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9 (suppl):s19-s31.
- Sundqvist G.** Taxonomy, ecology, and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:522-530.
- Merck Manual.** On line Edition, 2006.
- Tanner A, Maiden MF, Lee K.** Dental implant infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (Suppl 2):S213-S217.
- Walker C, Karpinia K.** Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2002; 73:1188-1196.
- Slots J.** Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontol Res* 2002; 37:389-398.
- Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva I, et al.** Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33:648-660.
- Matthews DC.** Adjunctive antibiotics in the treatment of generalized aggressive periodontitis. *Evid Based Dent* 2006; 7:67.
- Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, et al.** 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; 32:1096-1107.
- Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS.** Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; 26:461-468.
- Adriaenssen CF.** Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. *J Int Med Res* 1998; 26:257-265.
- Gialdroni Grassi G.** Macrolides in dental infections. In *Macrolides, Chemistry, Pharmacology and Clinical Uses* (Bryskier AJ, Butzier JP, Neu HC, Tulkens PM, Eds) Arnette Blackwell, Paris. 1993:617-624.
- Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, et al.** Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:347-351.
- Re G, Prencipe R, Moniaci D, et al.** Evaluation of the clinical efficacy of cefadroxil compared to spiramycin and ampicillin in the treatment of oral infections of dental origin. *Minerva Stomatol* 1982; 31:825-836.
- Rubinstein E, Leller N.** Spiramycin renaissance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:572-576.
- Mills WH, Thompson GW, Beagrie GS.** Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6:308-316.
- Cruciani A.** Erythromycin in dental practice. Clinical investi-

- gation. Dent Cadmos 1979; 47:53-57.
29. **Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, et al.** Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol* 2005; 76:426-436.
 30. **Smith SR, Foyle DM, Daniels J, et al.** A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol* 2002;29:54-61.
 31. **Ellen RP, McCulloch CAG.** Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000 1996; 10:29-44.
 32. **Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA.** An objective method of assessing facial swelling in patients with dental abscesses treated with clarithromycin. *Minerva Stomatol* 2004; 53:263-271.
 33. **Sasaki J, Morishima T, Sakamoto H, et al.** [Clinical evaluation of clarithromycin in treatment of acute dental infections. Comparative double-blind study using josamycin as the control] *Jpn J Antibiot* 1989; 42:983-1013.
 34. **Sandor GK, Low DE, Judd PL.** Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. *J Can Dent Assoc* 1998; 64:508-514.
 35. **Brook I, Lewis MA, Sandor GK, et al.** Clindamycin in dentistry: more than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:550-558.
 36. **Sands T, Pynn BR.** Odontogenic infections and clindamycin. *Univ Tor Dent J* 1995; 9:32-33.
 37. **Jorgensen MG, Slots J.** Responsible use of antimicrobials in periodontics. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28:185-193.
 38. **Langtry HD, Brogden RN.** Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997; 53:973-1004.
 39. **Piccolomini R, Catamo G, Di Bonaventura G.** Bacteriostatic and bactericidal in vitro activities of clarithromycin and erythromycin against periodontopathic *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3000-3001.
 40. **Smith AJ, Hall V, Thakker B et al.** Antimicrobial susceptibility testing of *Actinomyces* species with 12 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:407-409.
 41. **Williams JD, Maskell JP, Shain H et al.** Comparative in-vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:27-37.
 42. **Rodvold KA.** Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:385-398.
 43. **Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ et al.** Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clin Ther* 2001; 23:566-577.
 44. **Darkes MJ, Perry CM.** Clarithromycin extended-release tablet: a review of its use in the management of respiratory tract infections. *Am J Respir Med* 2003; 2:175-201.
 45. **Gotfried MH.** Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1:9-20.
 46. **Gotfried M, Busman TA, Norris S, et al.** Role for 5-day, once-daily extended-release clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:459-466.
 47. **Halpern MT, Cifaldi MA, Schmier JK.** Costs and outcomes of extended-release vs. immediate-release clarithromycin for lower respiratory tract infections. *COPD* 2005; 2:217-223.
 48. **Williams KN, Bishai WR.** Clarithromycin extended-release in community-acquired respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:2867-2876.
 49. **Riffer E, Spiller J, Palmer R, et al.** Once daily clarithromycin extended-release *vs* twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:61-70.
 50. **Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al.** Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JADA* 1997; 128:1142-1151.
 51. **Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV.** Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making* 2005; 25:308-320.
 52. **Maestre-Vera JR, Gómez-Lus Centelles ML.** Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E44-E52.
 53. **Blanco-Carrión A.** Bacterial endocarditis prophylaxis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9 (suppl):s37-s51.