

Francesco Covello
Micaela Costacurta¹
Gianluca Mampieri
Francesco Cecchetti¹

Azienda Ospedaliera Università degli Studi
di Roma "Tor Vergata"
Area Funzionale Aggregata di Odontoiatria
(Referente: Prof. Alberto Barlattani)
¹ Università degli Studi di Roma
"Tor Vergata"
Ospedale "S. Giovanni Calibita-
Fatebenefratelli" U.O. Complessa di
Odontostomatologia A.F.a.R.

Corrispondenza:
Dott. Francesco Covello
Via degli Avignonesi 5
00187 Roma
E-mail: covellofrancesco@tiscali.it

Pervenuto in Redazione il 10 gennaio 2006
Accettato per la pubblicazione il 28 febbraio 2006

Utilizzo degli antibiotici per via sistemica in endodonzia: review della letteratura

The use of systemic antibiotic therapy in endodontics: a literature review

RIASSUNTO

Scopo: l'obiettivo di questo studio è stato quello di effettuare una revisione della letteratura riguardante l'utilizzo degli antibiotici somministrati per via sistemica in endodonzia.

Sommario

Oltre ad una revisione della letteratura riguardante l'utilizzo degli antibiotici somministrati per via sistemica in endodonzia, è stata eseguita una disamina sui vari agenti patogeni coinvolti nelle infezioni endodontiche, sui meccanismi legati alla patogenesi microbica, sul fenomeno della resistenza agli antibiotici da parte dei batteri, ed inoltre sui vari tipi di antibiotici disponibili con i relativi regimi terapeutici, al fine di riuscire ad inquadrare nella maniera più opportuna il corretto utilizzo dei suddetti farmaci in ambito endodontico. Infatti, come vedremo nel corso della nostra analisi, in molti casi gli antibiotici sono utilizzati in modo inappropriato ed ingiustificato. Si è inoltre provveduto a fornire delle linee guida relative alla profilassi antibiotica in endodonzia, seguendo quanto è riportato in letteratura su tale argomento.

Punti chiave di apprendimento:

- Vantaggi e svantaggi nell'impiego degli antibiotici in endodonzia.
- Utilizzo razionale degli antibiotici in endodonzia.
- Linee guida per la profilassi antibiotica in endodonzia.

ABSTRACT

Aim: The aim of this literature review is to illustrate the systemic use of different antibiotics in Endodontics.

Summary

The review focuses on the different pathogens involved in endodontic infections, the mechanisms of action of microbial pathogenesis, and the induction of microbial resistance to antibiotics. We will list several classes of antibiotics, giving indications on their therapeutic use in Endodontics.

In many cases antibiotics are used in an inappropriate and unjustified way. Clinical guidelines to the use of antibiotic prophylaxis are provided, following what we found in the literature

Key learning points:

- Advantages and disadvantages of using antibiotics in Endodontics.
- Rational use of antibiotics in Endodontics.
- Guidelines for antibiotic prophylaxis.

INTRODUZIONE

L'impiego degli antibiotici in diverse condizioni cliniche odontoiatriche è dovuto alla presenza di numerose specie batteriche presenti nel cavo orale, in genere saprofiti, che potenzialmente hanno la capacità di diventare agenti patogeni opportunisti e, di conseguenza, determinare l'instaurarsi di infezioni.

L'endodonzia è una disciplina nella quale gli antibiotici sono ampiamente utilizzati ed in letteratura ci sono chiare evidenze a conferma che molto spesso il loro impiego da parte degli odontoiatri, in una vasta serie di condizioni cliniche, risulta essere inappropriato (1). Infatti gli antibiotici dovrebbero essere prescritti solo sulla base di una necessità clinica ben definita, in quanto possono essere responsabili della comparsa di vari effetti collaterali come interazioni con altri farmaci, la selezione e lo sviluppo di microrganismi resistenti, reazioni allergiche potenzialmente fatali, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali (1). L'uso degli antibiotici in corso di terapia endodontica è quasi totalmente empirico e l'impiego razionale dovrebbe basarsi su tre principi: un'indicazione clinica ben definita, scelta dell'antibiotico appropriato e valutazione degli effetti collaterali associati con il farmaco (1). Il primo fattore è il più controverso, in quanto c'è una scarsa evidenza scientifica a supportare l'uso degli antibiotici per via sistemica nella pratica clinica endodontica (1). In endodonzia gli antibiotici possono essere impiegati sia a scopo profilattico che a scopo terapeutico ed i principi che stanno alla base dell'utilizzo terapeutico sono sostanzialmente differenti da quelli applicati alla chemioprophylassi (1).

La terapia delle infezioni sia acute che croniche di origine endodontica è rappresentata principalmente dall'intervento operativo e la terapia farmacologica con antibiotici rappresenta (1):

- un'aggiunta al trattamento operativo

Nei pazienti sani la maggior parte delle infezioni endodontiche possono es-

sere trattate attraverso l'iniziale stabilimento di un drenaggio ed il successivo trattamento del sistema canalare infetto, o rimuovendo chirurgicamente l'infezione extraradicolare (1). In alcuni pazienti con infezione dento-alveolare acuta gli antibiotici possono essere utilizzati quando è presente una diffusa infezione o un evidente coinvolgimento sistemico che può dare origine ad una sensazione di malessere e ad un aumento della temperatura corporea (1). In pazienti che presentano quadri patologici responsabili di alterazioni che interessano i meccanismi di difesa dell'ospite il trattamento operativo delle infezioni dento-alveolari acute può essere supportato con la terapia antibiotica (1). In ogni caso, è importante ribadire che gli antibiotici non rappresentano un'alternativa all'intervento odontoiatrico, bensì un trattamento aggiuntivo ad esso (1).

- un trattamento contingente

In rare occasioni, può non essere possibile ottenere un drenaggio o rimuovere la causa dell'infezione attraverso il trattamento operativo, ed in letteratura non c'è evidenza a dimostrazione che l'uso di antibiotici in queste situazioni sia di beneficio. Per cui, premesso che il trattamento definitivo è sempre necessario, i principali scopi della prescrizione antibiotica, in questi casi, sono il limitare la diffusione locale dell'infezione, curare l'infezione sotto il profilo sistemico e determinare un sollievo sintomatico (1).

AGENTI PATOGENI COINVOLTI NELLE INFEZIONI ENDODONTICHE

Sebbene fattori fisici e chimici possano indurre infiammazione periradicolare, è stato dimostrato in maniera evidente che gli agenti microbici sono essenziali per la progressione ed il mantenimento di malattie infiammatorie periradicolarie (2). I microrganismi sono localizzati in posizioni strategiche all'interno del sistema canalare contenente tessuto pulpare necrotico (2). In tale posizione essi sono protetti dall'azione dei fagociti e delle molecole (anticorpi, complemento), mentre i microbi localizzati nella zona apicale del sistema canalare possono generalmente essere

circondati da tessuto periradicolare infiammato, da una densa concentrazione di neutrofili polimorfonucleati, o da tappi epiteliali presso o vicino il forame apicale (2). In rari casi alcune specie batteriche possono raggiungere e stabilirsi nei tessuti periradicolarie (2). Quindi nonostante la fonte da cui ha origine l'infezione non venga eliminata dai meccanismi di difesa dell'ospite, quest'ultimo organizza una risposta di difesa vicino il forame apicale impedendo il diffondersi dell'infezione (2). L'equilibrio che si instaura tra l'azione aggressiva dei batteri e la difesa dell'ospite dà origine allo sviluppo di un processo infiammatorio cronico (2). Finché la polpa dentale è vitale, essa è un tessuto sterile come tutti i tessuti connettivi presenti nel corpo umano e le infezioni si sviluppano solo dopo che si instaura la necrosi pulpare (2). I microrganismi patogeni per stabilirsi nel sistema canalare e promuovere la loro partecipazione nella patogenesi di una lesione periradicolare, devono (2):

- essere presenti in numero sufficiente da iniziare e mantenere la lesione periradicolare;
- possedere un'espansione dei fattori di virulenza che dovrebbero essere espressi durante l'infezione canalare;
- essere spazialmente localizzati nel sistema canalare in modo tale che essi, o i loro fattori di virulenza, possano guadagnare l'accesso ai tessuti periradicolarie.

Inoltre devono essere presenti le seguenti condizioni (2):

- l'ambiente canalare deve permettere la sopravvivenza e lo sviluppo dei microrganismi e fornire un segnale che stimoli l'espressione dei geni virulenti;
- l'inibizione dei microrganismi deve essere assente o presente in minima parte nell'ambiente canalare;
- l'ospite deve organizzare una strategia di difesa nei tessuti periradicolarie, così da inibire l'espandersi dell'infezione e causare un danno tissutale.

Nonostante ogni specie microbica che colonizza la polpa necrotica possa, in teoria, partecipare alla patogenesi delle malattie periradicolarie, tuttavia solo alcune tra le specie presenti in tali infezioni sembrano avere la capacità di dare origine alle lesioni endodontiche (2);

inoltre, un recente studio suggerisce che le specie microbiche appartenenti ad un ristretto gruppo sono prevalenti nelle differenti forme di malattia periradicolare, e l'associazione tra queste sembra rivestire un importante ruolo patogenetico (2). È generalmente accettato che la maggior parte delle infezioni endodontiche intra ed extra-radicolarie contengono una miscela di flora batterica orale composta da agenti patogeni facoltativi ed anaerobi (1). È estremamente difficoltoso valutare il ruolo di una singola specie batterica nell'eziologia delle lesioni periradicolarie, ed ancora più difficile è valutare tutte le possibili associazioni tra le varie specie (2). Inoltre, l'alta prevalenza di una determinata specie microbica non necessariamente assicura una relazione causale tra la specie stessa e l'eziologia della lesione endodontica (2).

Almeno 70 specie batteriche differenti sono state trovate nei canali radicolari e si pensa che esistano relazioni sinergiche tra di esse (1). Alcune sembrano presentarsi in coppie e queste sono: *Bacteroides vulgaris* e *Fusobacterium necrophorum*; *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp.; *P. micros* e *P. melaninogenica*; *Prevotella* e *Eubacterium* spp. (1). Altri studi epidemiologici hanno mostrato che più di 200 differenti specie microbiche possono essere trovate nei canali radicolari infetti, generalmente in combinazioni tali da avere da 4 a 7 specie per canale (2). Un importante ruolo svolgono le specie microbiche opportuniste che, potendosi sviluppare nel sistema canalare come risultato di una necrosi pulpare, si comportano da puri e semplici spettatori con la capacità di accrescersi in determinate condizioni ambientali (2). Per cui, la loro semplice presenza crea difficoltà a farli distinguere dalle specie patogene (2). Miller, più di 100 anni fa, suggerì che le spirochete potevano essere importanti patogeni endodontici (2). Dopo più di 100 anni questa teoria resta da dimostrare anche per le difficoltà che si hanno nell'effettuare colture sulla maggior parte delle specie di spirochete (2). Recenti studi epidemiologici effettuati con l'ausilio di tecniche molecolari hanno permesso di trovare nei canali infetti un'alta prevalenza di spirochete ed in particolare di *Treponema denticola* e di *Bac-*

teroides forsythus, che sono da considerare putativi patogeni parodontali (2). Altre specie microbiche scoperte con l'ausilio delle suddette tecniche molecolari sono *Prevotella tonnerae* e *Treponema maltophilum* (2). La maggior parte dei canali radicolari infetti sintomatici contiene batteri anaerobi ed è stato proposto che più grande è il numero delle specie batteriche coinvolte e maggiori saranno i sintomi che si manifesteranno (1). È importante sottolineare che la composizione della popolazione microbica dipende dal tipo di infezione endodontica e di lesione periradicolare (2).

Nelle lesioni periradicolari sintomatiche o primarie, come ad esempio nei casi di parodontite apicale acuta e di ascesso periradicolare acuto, è presente una popolazione microbica mista con una netta predominanza di batteri anaerobi (2). Le specie predominanti appartengono al genere *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Campylobacter*, e spesso è stata riscontrata la presenza di *Streptococchi facoltativi* o *microaerofili*, *Actinomyces* e *Propionibacterium propionicus* (2). È stato evidenziato che alcuni batteri anaerobi Gram-negativi sono strettamente associati con l'eziologia di lesioni periradicolari sintomatiche, inclusi i casi di ascesso periradicolare acuto (2). Tuttavia la stessa specie è stata osservata in casi di lesioni endodontiche asintomatiche, ed il trovare gli stessi agenti microbici in lesioni endodontiche differenti può dipendere dalla presenza di ceppi patogeni putativi che differiscono nel manifestare la virulenza, dalle condizioni ambientali, dalla resistenza dell'ospite, dalla presenza di specie che nell'ambito di una associazione mista agiscono sinergicamente, ed infine da differenze riguardanti il numero di cellule batteriche coinvolte nel processo infettivo (2). Recenti studi indicano che i batteri possono cambiare il proprio comportamento e perciò diventare virulenti a causa degli stress ambientali generati da condizioni quali lo scarso nutrimento, il pH, la temperatura e la disponibilità di ferro (2).

Le infezioni canalari secondarie sono causate, invece, da microrganismi che non sono presenti nell'infezione pri-

maria e che penetrano nel sistema canalare o durante il trattamento, tra una seduta e l'altra, o dopo la conclusione del trattamento endodontico (2).

Inoltre ci sono microrganismi resistenti alle procedure endodontiche di disinfezione che causano l'instaurarsi di infezioni canalari persistenti e che possono riscontrarsi sia nella infezione endodontica primaria, sia in quella secondaria (2). Influenze ambientali che operano nel sistema canalare durante e dopo il trattamento operativo possono dare origine alla sopravvivenza di determinati microrganismi che possono essere coinvolti nel fallimento del trattamento canalare (2). È stato inoltre dimostrato che la flora batterica intracanalare presente in denti associati a fallimenti endodontici differisce notevolmente da quella presente nei canali di denti non trattati (1). Nelle infezioni secondarie persistenti i batteri Gram-positivi hanno mostrato di essere i microrganismi predominanti ed è stata riscontrata, inoltre, la presenza di funghi (2).

MECCANISMI DELLA PATOGENESI MICROBICA

Le lesioni periradicolari si manifestano dopo che l'azione dei microrganismi e dei loro prodotti metabolici ha interessato i tessuti periradicolari (2). L'ampiezza della risposta dell'ospite sarà direttamente proporzionale alla virulenza ed al numero delle cellule microbiche presenti ed il danno tissutale causato dai batteri è mediato da meccanismi diretti ed indiretti (2). I primi dipendono dai prodotti batterici come gli enzimi (collagenasi, ialuronidasi, condroitinasi, fosfatasi acida), le esotossine ed i metaboliti (butirrato, propionato, ammonio, poliammine, indolo, composti solforati) (2). Inoltre, componenti batterici come i peptidoglicani, l'acido teicoico, la fimbria, le proteine di membrana esterna, la capsula ed i lipopolisaccaridi, stimolano lo sviluppo di reazioni immunitarie dell'ospite capaci di causare severe distruzioni tissutali (2). Per quanto riguarda i meccanismi indiretti, c'è da dire che le reazioni di difesa dell'ospite contro i batteri fuoriusciti dal canale radicolare sembrano essere il fattore più importante coinvolto

nella formazione del pus associato con l'ascesso acuto periradicolare (2). La formazione di perossido di idrogeno, superossido, ed il rilascio di enzimi lisosomiali (elastasi, collagenasi, gelatinasi) mediato dall'azione dei neutrofili polimorfonucleati, inducono la distruzione della matrice extracellulare dando origine alla formazione del pus (2).

È importante precisare che la potenziale capacità dei microrganismi di indurre una lesione è geneticamente determinata ed è influenzata da fattori ambientali (2). La virulenza dipende da un'espressione coordinata da diversi geni che producono molte funzioni come l'attacco alla superficie dell'ospite, la capacità di invadere i tessuti, la produzione di tossine ed enzimi e la capacità di sopravvivere in un ambiente ostile (2). Inoltre, i microrganismi possono esprimere un nuovo gene prodotto in risposta ai cambiamenti ambientali, grazie al quale possono modificare il loro comportamento e quindi sopravvivere durante i differenti stadi del processo infettivo (2). È stato recentemente dimostrato che una comunicazione intercellulare tra i batteri consente a questi ultimi di aumentare il loro adattamento e la loro difesa. Questa comunicazione intercellulare avviene grazie ad un gruppo di segnali molecolari autogenerati (2).

ANTIBIOTICI UTILIZZATI PER VIA SISTEMICA NEL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI ENDODONTICHE

La prescrizione empirica di agenti antimicrobici come parte della gestione del caso endodontico è un'importante problematica data la diversità dei patogeni potenziali e la loro differente sensibilità al farmaco (1). I test di coltura e di suscettibilità ai farmaci non sono consigliati di routine nelle procedure endodontiche in quanto le indagini microbiologiche relative ad un canale infetto sono difficoltose per il rischio di contaminazione del campione (1).

Gli antibiotici più comunemente prescritti sono l'eritromicina, l'amoxicillina, la penicillina ed il metronidazolo (1). Alcuni anaerobi isolati da lesioni endodontiche sono resistenti alla penicillina, per cui gravi infezioni

sono trattate in maniera empirica con una combinazione di metronidazolo e penicillina (1). Le cefalosporine e la clindamicina vengono prescritte meno frequentemente per le infezioni endodontiche (1). La clindamicina ha uno spettro d'azione antimicrobica simile alle cefalosporine, penetra bene nel tessuto osseo, ma non è raccomandata di routine nella pratica endodontica per i suoi gravi effetti collaterali (1).

Cefalosporine

Sono antibiotici ad ampio spettro e sono differenzialmente sensibili agli enzimi beta-lattamasi come le cefalosporinasi (3). I microrganismi generalmente sensibili alle cefalosporine sono *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococchi non emolitici*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*, *Actinomyces israelii* e *Neisserie* (3). I batteri Gram-negativi sono generalmente meno sensibili alle cefalosporine rispetto ai batteri Gram-positivi (3). Comunque la maggior parte dei ceppi di *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* ed *Haemophilus influenzae* sono suscettibili alle cefalosporine di prima generazione (3). Inoltre molte specie anaerobie sono suscettibili a questi farmaci, ad eccezione di *Bacteroides fragilis* (3). Le cefalosporine di seconda generazione sono molto efficaci contro *Escherichia coli* cefalotina-resistenti, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia* ed *Enterobacter* (3). La cefoxitina è efficace contro *Bacteroides fragilis* e sia la prima che la seconda generazione non sono attive contro *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* (3). Le cefalosporine di terza generazione sono molto efficaci contro *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia* (3). Il meccanismo di azione delle cefalosporine è identico a quello delle penicilline: causa inibizione della reazione di transpeptidazione, che è responsabile della rigidità strutturale della parete cellulare batterica, e facilitazione del processo di autolisi cellulare (3). Le cefalosporine possono essere indicate nella pratica endodontica per la loro buona penetrazione nel tessuto osseo e per

la loro efficacia contro alcuni batteri orali anaerobi e facoltativi (1).

Penicillina

La penicillina è stata considerata sempre come il farmaco di scelta nel trattamento delle infezioni dento-alveolari (4). Heidmal e Nord hanno dimostrato che il 93% di 336 batteri anaerobi provenienti da infezioni orofacciali si è mostrato suscettibile a 1.0 µg/ml di penicillina (4). Nello stesso studio, la clindamicina si è dimostrata efficace contro il 96% dei batteri isolati ed il nitroimidazolo contro il 70% (4). In uno studio comparativo effettuato tra la penicillina e la clindamicina nel trattamento di infezioni odontogene, Gilmore et al. hanno trovato che la resistenza da parte degli anaerobi isolati è stata dell'8,9% nei confronti della penicillina e dell'1,9% nei confronti della clindamicina (4). In uno studio effettuato su 78 pazienti in cui sono stati analizzati 143 batteri facoltativi e 188 anaerobi obbligati, il 23% si è mostrato resistente alla penicillina ed il 5% all'amoxicillina/acido clavulanico (4). È noto che i microrganismi anaerobi non sempre sono sensibili alla penicillina ed i ceppi di *P. intermedia*, *P. ruminicola*, *P. oralis*, e *F. nucleatum* possono produrre beta-lattamasi causando un proporzionale aumento dell'infezione (4). È stato dimostrato che esiste una suscettibilità alla penicillina da parte dei batteri della specie *Prevotella pigmentati* in una percentuale che varia dal 66% al 72%, da parte di *Prevotella* spp. non pigmentati in una percentuale che varia dal 63% all'82%, da parte di *Fusobacterium* spp. in una percentuale variabile dal 61% all'89%, e da parte di *Porphyromonas* in una percentuale variabile dall'83% al 100% (4). Kuriyama et al. hanno dimostrato che tra i bacilli Gram-negativi anaerobi ci sono ceppi produttori beta-lattamasi (4). Appartengono a questi ultimi *P. intermedia* (22,5%), *P. melaninogenica* (71,4%), *P. oralis* (40,7%) e *P. buccae* (23,5%), e nello stesso studio si è visto che i suddetti ceppi esibiscono il 100% di suscettibilità alla clindamicina ed al metronidazolo (4). Sulla base di quanto è stato detto può essere consigliabile ef-

fettuare il trattamento farmacologico degli ascessi dentali coinvolgenti batteri che producono beta-lattamasi con ampicillina/amoxicillina combinati con acido clavulanico (4). I bacilli anaerobi Gram-positivi hanno mostrato una grande diversità nella suscettibilità alla penicillina, ed in uno studio effettuato da Eick et al. il 41% dei batteri Gram-positivi è stato resistente alla penicillina, mentre l'86% di *Peptostreptococcus* spp. si è mostrato suscettibile (4). Inoltre è stata provata l'efficacia dell'ampicillina e dell'amoxicillina in infezioni dovute ad *Actinomyces* spp., *P. acnes* ed *Eubacterium*, ed è stato anche trovato che tutti gli *Streptococchi viridans* (*S. milleri*) testati si sono mostrati sensibili alla penicillina (4).

Eritromicina

L'eritromicina è stata utilizzata come farmaco alternativo per il trattamento di pazienti allergici alla penicillina anche se un crescente numero di anaerobi ha mostrato resistenza a questo farmaco (4). Kuriyama et al. hanno dimostrato che c'è una suscettibilità all'eritromicina da parte dei batteri della specie *Prevotella pigmentati neri* pari all'87% e da parte dei batteri della specie *Prevotella non pigmentati* pari al 53% (4). Solo il 27% dei ceppi di *Prevotella non pigmentati* beta-lattamasi positivi si è mostrato suscettibile all'eritromicina; la suscettibilità da parte di *Fusobacterium* è risultata essere pari al 9%, mentre è stata mostrata una scarsa efficacia di questo farmaco contro gli *Streptococchi viridans* (4). Altri macrolidi come l'azitromicina o la spiramicina sono stati impiegati nel trattamento di infezioni dento-alveolari, e l'azitromicina è risultata essere più efficace della spiramicina (4).

Claritromicina

La claritromicina è un farmaco che ha mostrato una MIC (concentrazione minima inibente) più favorevole della spiramicina nei confronti degli *Actinomyces* (45). In uno studio è stato osservato che quando viene somministrata con una mono-dose giornaliera di 500 mg

è efficace per la terapia della patologia ascessuale del cavo orale (46).

Metronidazolo

Il metronidazolo ed altri nitroimidazoli (ornidazolo e tinidazolo) sono efficaci contro ceppi di anaerobi obbligati, inclusi i bacilli Gram-negativi anaerobi beta-lattamasi positivi (4). La suscettibilità mostrata al metronidazolo da parte di *Prevotella pigmentati* e *non pigmentati*, *Porphyromonas* spp. e *Fusobacterium* spp. è risultata essere del 100%, mentre per i *Peptostreptococchi* la suscettibilità è risultata essere del 94% (4). In uno studio, si è visto che su 178 ceppi anaerobi il 70% ha mostrato suscettibilità al tinidazolo, mentre la suscettibilità dei bacilli anaerobi Gram-positivi, includendo *Actinomyces* e *Propionibacterium*, varia dal 18% al 57% (4). Ceppi di anaerobi facoltativi, inclusi *Streptococchi viridans*, sono resistenti al metronidazolo (4). Ingham et al. sostengono che le infezioni dentali acute rispondono in modo soddisfacente sia al trattamento con metronidazolo che con la penicillina, mentre Konow et al. hanno dimostrato che l'ornidazolo è più efficace della penicillina nel trattamento di infezioni orofacciali (4). Perciò i nitroimidazoli costituiscono una valida alternativa alla penicillina nel trattamento di infezioni dento-alveolari (4). La loro efficacia contro i batteri anaerobi, inclusi ceppi che producono beta-lattamasi, può ben compensare la loro inefficacia contro i batteri facoltativi presenti in infezioni acute come gli ascessi dentali (4). Possono inoltre essere la migliore alternativa nei pazienti allergici alla penicillina (4).

Clindamicina

La clindamicina mostra un'eccellente attività contro i batteri anaerobi (4). Gli *Streptococchi anaerobi*, i *bacilli* Gram-positivi e molti *bacilli anaerobi* Gram-negativi mostrano una suscettibilità alla clindamicina variabile dal 93% al 100%, ed inoltre questo farmaco è efficace contro *S. aureus* (4). La clindamicina ha una buona penetrazione nei tessuti orali e costituisce una valida alternativa alla penicillina, so-

prattutto quando sono presenti infezioni orali persistenti (4). In uno studio clinico la clindamicina e la penicillina non hanno mostrato significative differenze nel trattamento di infezioni acute orofacciali (4). La capacità della clindamicina di raggiungere efficaci concentrazioni nel tessuto osseo danneggiato e rappresenta la prima scelta in casi di osteomieliti mandibolari (4). Tuttavia, a causa dei suoi effetti avversi sulla microflora gastrointestinale, non può essere il farmaco di prima scelta nelle infezioni dento-alveolari (4).

Tetracicline

Le tetracicline, incluse la doxiciclina e la minociclina, sono efficaci contro molti anaerobi Gram-negativi e mostrano, invece, poca efficacia nei confronti dei batteri Gram-positivi (4). Sono stati identificati, inoltre, alcuni ceppi (*Prevotella* e *Porphyromonas*) resistenti sia alla minociclina che alla doxiciclina (4). Le tetracicline a causa della loro affinità per i tessuti calcificati possono essere utilizzate come alternativa nelle infezioni dento-alveolari (4).

Fluorochinoloni

Sono stati introdotti come scelta terapeutica nelle infezioni orali, anche se l'attività del chinolone contro molti batteri anaerobi è limitata (4). Il loro impiego come unica terapia nel trattamento di ascessi dento-alveolari causati da una flora anaerobia mista rappresenta una scelta poco efficace (4).

Antibiotici utilizzati in specifiche situazioni cliniche

La cloxacillina, dicloxacillina e la flucloxacillina sono state raccomandate per infezioni orali causate da *S. aureus* (4). Le infezioni da *Enterococchi*, sebbene si manifestino raramente, richiedono una particolare attenzione a causa della diffusa resistenza alla penicillina e ad altri antibiotici utilizzati comunemente (4). Sono raccomandati test di

sensibilità quando sono presenti infezioni dovute a *bacilli enterici* Gram-negativi ed a *Pseudomonas*, e la ciprofloxacina, in questi casi, sembra essere il farmaco di scelta (4).

Meccanismi di azione degli antibiotici e regimi terapeutici

Gli antibiotici utilizzati in odontoiatria agiscono attraverso due meccanismi di azione: soppressione della sintesi delle proteine batteriche ed inibizione della formazione della parete cellulare con possibile induzione di autolisi (3).

Gli antibiotici batteriostatici (eritromicina, clindamicina, tetracicline) inibiscono la sintesi di proteine batteriche attraverso un'azione effettuata a carico dei ribosomi batterici (3). Gli antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine) impediscono la formazione della parete batterica attraverso l'inibizione di enzimi sensibili alla penicillina (PSE), e per iniziare questo processo gli antibiotici beta-lattamici devono prima legarsi alle proteine leganti la penicillina (PBPs) (3). È anche possibile che in alcune specie batteriche gli antibiotici beta-lattamici inducano autolisi attraverso il deterioramento o la distruzione della parete cellulare (3). La durata della terapia antibiotica per le infezioni dento-alveolari acute non è stata definita precisamente ed inoltre nella pratica odontoiatrica c'è sempre stata la tendenza ad utilizzare cicli di antibiotici della durata di 3-5 giorni (1). Il dosaggio di un farmaco è corretto quando questo produce il massimo effetto terapeutico con la minima presenza di reazioni avverse, raggiungendo soddisfacenti livelli tissutali nel sito dell'infezione (3).

Cicli di antibiotici intensi possiedono il vantaggio di ottenere livelli sierici di antibiotico al di sopra della MIC del farmaco per il patogeno specifico (3). Inoltre, alti dosaggi possono contribuire ad eradicare mutanti batterici che richiedono diverse divisioni cellulari per ottenere resistenza, ed aumentano la concentrazione e la durata del farmaco nel sito infetto (3). Gli svantaggi di una terapia antibiotica a lungo termine consistono in un aumentato rischio di allergia, di tossicità e di selezione di ceppi batterici resistenti (3).

È importante ribadire che prolungati cicli di antibiotici distruggono la flora microbica commensale che ha un importante ruolo nell'ambito dei sistemi di difesa dell'ospite sia nella cavità orale che in altri distretti corporei (1).

Recenti studi sostengono che non è necessario completare il ciclo di antibiotici ed, in particolare, uno tra questi afferma che una doppia somministrazione di un agente antimicrobico è tanto efficace quanto un ciclo di 5 giorni nella gestione di infezioni dento-alveolari acute (1). Inoltre, è stato dimostrato che la somministrazione di antibiotici beta-lattamici, come ad esempio la penicillina V, effettuata per diversi giorni, fa aumentare, in oltre il 50% dei casi, lo sviluppo di batteri produttori di beta-lattamasi, mentre quando la somministrazione degli stessi si effettua per 1-2 giorni questo sviluppo è limitato (10). Infine, due ricerche separate hanno comparato l'effetto di tre agenti antimicrobici e hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti non ha più avuto sintomatologia dopo 2 giorni di terapia (1).

Resistenza dei batteri agli antibiotici

Nel corso degli anni, le risposte evolutive microbiche alla pressione selettiva indotta dagli antibiotici hanno dato come risultato il fenomeno della resistenza da parte dei microrganismi coinvolti nelle infezioni endodontiche (2). Se un dato microrganismo appartenente ad una popolazione microbica possiede i geni della resistenza contro un determinato antibiotico, e la suddetta popolazione microbica è esposta con insistenza al farmaco, il microrganismo resistente è selezionato per emergere e moltiplicarsi (2). I meccanismi coinvolti nel processo di resistenza dei batteri agli antibiotici sono due: tolleranza al farmaco e distruzione del farmaco (3).

I batteri Gram-negativi possiedono un fosfolipide esterno che a livello della parete cellulare non consente l'accesso del farmaco al sito d'azione che si trova all'interno del microrganismo (3). Gli *Staphylococchi* ottengono la resistenza alle tetracicline impedendo a queste ultime l'accesso ai ribosomi, attraverso la de-

posizione di una proteina protettiva sulla parete cellulare (3). La resistenza agli antibiotici beta-lattamici (penicillina) è ottenuta tramite un'alterazione nel sito enzimatico che è un obiettivo degli antibiotici (3). Molti batteri elaborano enzimi beta-lattamasi (penicillinasi, cefalosporinasi) che aprono l'anello beta-lattamico degli antibiotici rendendoli inattivi (3).

I batteri possono diventare resistenti agli antibiotici quando si attiva un processo di resistenza naturale dovuto ad una mutazione spontanea e casuale dei geni batterici, quando è presente un processo di resistenza acquisita, che però in relazione agli antibiotici riveste poca importanza clinica ad eccezione dei casi in cui c'è una patogenesi collegata alla TBC, o quando è presente un processo di resistenza trasferita dovuta ad un effettivo trasferimento di geni da un batterio antibiotico-resistente ad un batterio sensibile all'antibiotico (3).

In letteratura è stata riportata la presenza di ceppi resistenti di *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* e di molte altre specie capaci di causare infezioni (2). Inoltre tra i batteri anaerobi, incluse le specie comunemente trovate in infezioni orali, è aumentata in maniera significativa la resistenza nei confronti della clindamicina, delle cefalosporine e delle penicilline (2). Lo sviluppo di ceppi multiresistenti ha dato come risultato il riemergere di malattie ritenute "sotto controllo", e l'abuso associato all'uso improprio di antibiotici devono essere considerati come le cause maggiori dell'emergenza di ceppi batterici resistenti (2). L'uso improprio di antibiotici include i casi in cui non c'è infezione, l'errata scelta dell'antibiotico, un errato dosaggio, una durata della terapia ed un uso profilattico eccessivi (2). In letteratura è stato dimostrato che gli antibiotici sono utilizzati nella pratica clinica odontoiatrica più del necessario ed in quasi il 50% dei casi l'agente antibatterico raccomandato, la dose o la durata della terapia antibiotica non sono corretti (2). Per cui la decisione più importante non riguarda la scelta dell'antibiotico da utilizzare, ma se utilizzarlo (2).

PATOLOGIE ENDODONTICHE TRATTATE CON ANTIBIOTICI PER VIA SISTEMICA

Ascesso apicale acuto

L'ascesso apicale acuto è una risposta infiammatoria sintomatica dei tessuti connettivi periapicali in cui si trovano coinvolte varie specie batteriche con prevalenza di batteri anaerobi. Tutte le condizioni che inducono il tessuto pulpare a dare origine ad una risposta infiammatoria (carie, traumi), e successivamente a necrosi pulpare, sono responsabili della comparsa di un quadro di ascesso apicale acuto. Gli antibiotici sono comunemente prescritti per prevenire complicanze sistemiche nei casi in cui non è possibile effettuare un drenaggio attraverso l'incisione o la pulpotomia (5). Sebbene l'incidenza di tali complicanze non sia riportata, sembra opportuno utilizzare gli antibiotici come trattamento aggiuntivo quando il paziente mostra segni di febbre o di malessere generale (4), o in pazienti immunocompromessi (5). Per ciò che riguarda il controllo del dolore, c'è da dire che l'ascesso apicale acuto è associato ad un dolore che ha origine da un'infezione localizzata, e quindi nella maggior parte dei pazienti l'uso di antibiotici come unico o concomitante trattamento terapeutico è discutibile (5). Infatti, la concentrazione di antibiotici all'interno della lesione è considerevolmente più bassa rispetto alla concentrazione ematica e, a causa dello scarso apporto sanguigno in sede ascessuale, la concentrazione di antibiotico raggiunge il livello massimo solo successivamente rispetto a quanto avviene nel sangue (4). Alla luce di quanto detto, è importante sottolineare che un ascesso dentale dovrebbe essere trattato sempre con terapia meccanica e chirurgica, ed il trattamento antimicrobico in questi casi è di secondaria importanza (4).

La scelta degli antibiotici dovrebbe essere basata sui principi farmacologici e microbiologici e dovrebbe essere applicata secondo le seguenti indicazioni:

1. Nei casi di emergenza

La penicillina è tuttora considerata l'antibiotico di prima scelta (4, 6-11).

Da quando la resistenza alla peni-

cillina è aumentata, il metronidazolo o l'amoxicillina/acido clavulanico possono essere gli antibiotici alternativi. In caso di allergia alla penicillina, il metronidazolo è il farmaco di scelta (4).

2. Nei casi di fallimento endodontico in cui è stata effettuata una diagnosi microbiologica

Il cambio del regime farmacologico dovrebbe essere basato sul quadro clinico, sul profilo microbiologico e sui test di sensibilità agli antibiotici (4).

3. Nei casi di fallimento endodontico in cui non è stata effettuata alcuna diagnosi microbiologica.

In questi casi è raccomandato il cambio di antibiotico con un altro a più ampio spettro. L'amoxicillina/acido clavulanico e la clindamicina sono gli antibiotici alternativi e quest'ultima è raccomandata in casi di allergia alla penicillina (4).

La scelta ideale degli antibiotici potrebbe essere basata sul responso dei test di suscettibilità che aiutano a determinare la resistenza dei vari campioni di batteri ad un dato tipo di antibiotico (12). Purtroppo, però, per effettuare la coltura ed i test sopracitati sui batteri anaerobi è necessario un periodo di tempo che va da alcuni giorni a diverse settimane (12). In uno studio effettuato da Baumgartner et al. (12), è stata determinata la suscettibilità antibiotica di 98 ceppi batterici isolati da ascessi di origine endodontica. Gli antibiotici testati sono stati penicillina V, amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico, clindamicina, metronidazolo e claritromicina (12). Il 15% di tutti i ceppi batterici ha mostrato resistenza alla penicillina V, il 9% all'amoxicillina e nessuna delle 98 specie isolate ha mostrato resistenza all'amoxicillina/acido clavulanico (12). La penicillina ha dimostrato di essere l'antibiotico più efficace nelle infezioni polimicrobiche, di avere uno spettro limitato nei confronti dei batteri presenti nelle infezioni endodontiche, e di avere bassa tossicità e basso costo (12). C'è da dire che alcune specie batteriche, ed in particolar modo gli anaerobi Gram-negativi, sono diventate resistenti alla penicillina e la prevalenza dei batteri tra quelli comunemente presenti negli ascessi dentali

acuti resistenti alla penicillina è pari ad una percentuale che va dal 5% al 20% (12). L'amoxicillina e l'amoxicillina/acido clavulanico hanno dimostrato in questo studio di essere più efficaci della penicillina V, per il più ampio spettro di azione (12). La clindamicina ha mostrato di essere efficace contro il 96% dei batteri, il metronidazolo ha fatto registrare il più alto valore di resistenza da parte dei batteri (55%), dimostrando di non essere efficace da solo per il trattamento di infezioni endodontiche con presenza di batteri facoltativi (12). Il metronidazolo, quando è impiegato in associazione con la penicillina V, può rendere suscettibili i batteri in una percentuale che va dall'85% al 93%, mentre impiegato con l'amoxicillina causa un ulteriore aumento della percentuale di suscettibilità, che può oscillare dal 92% al 99% (12). La claritromicina ha dimostrato di essere un'alternativa all'eritromicina per la sua efficacia contro i batteri anaerobi e facoltativi ed è un'alternativa per i pazienti allergici alla penicillina (12). Khemaleelakul et al. hanno riportato risultati comparabili allo studio di Baumgartner et al. riscontrando, inoltre, che la specie batterica *Prevotella* si è dimostrata la più resistente alla penicillina V e all'amoxicillina (17). Da uno studio di Lewis et al. è emerso che il 23% delle specie batteriche isolate ha mostrato resistenza alla penicillina, mentre solo il 5% ha mostrato resistenza all'amoxicillina/acido clavulanico (13). Fouad et al. hanno condotto uno studio con l'intento di esaminare l'efficacia della penicillina nel ridurre i sintomi ed il decorso di guarigione degli ascessi apicali acuti dopo il trattamento di emergenza (14). Da questo studio si è evinto che la penicillina non riduce in maniera significativa i sintomi dei pazienti con ascesso apicale acuto ai quali, oltre alla terapia d'emergenza, è stata praticata la somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (14). Ciò che è emerso dallo studio di Fouad et al. è in accordo con quanto dimostrato da Ranta et al. (15) in uno studio simile ma a lungo termine. Torabinejad et al. (16) hanno dimostrato che l'ibuprofene, il ketoprofene, l'eritromicina, la penicillina e la penicillina associata con metilprednisolone riducono in maniera significati-

va, rispetto all'effetto placebo, il dolore successivo alla strumentazione canale nei pazienti con dolore pre-operatorio moderato o severo.

Parodontite apicale

La maggior parte delle infezioni di origine endodontica è trattata senza l'ausilio degli antibiotici in quanto l'assenza di circolazione sanguigna all'interno della polpa necrotica ed infetta non consente agli antibiotici di raggiungere ed eliminare i microrganismi presenti nel sistema canale, per cui la sorgente infettiva non viene colpita dal farmaco (2). Comunque gli antibiotici possono aiutare ad impedire la diffusione dell'infezione e lo sviluppo di infezioni secondarie in pazienti con uno stato di salute compromesso (2).

La parodontite apicale è una patologia endodontica indotta dall'azione dei batteri presenti nei canali radicolari e la manifestazione del dolore spontaneo potrebbe essere il risultato di un'aumentata virulenza dei microrganismi coinvolti (25). I canali radicolari di denti sintomatici aventi polpa necrotica ed osso periapicale coinvolto nel processo lesivo tendono ad ospitare un largo numero di batteri ed una flora microbica anaerobia più complessa rispetto ai denti asintomatici (25). In letteratura sono state trovate correlazioni tra il numero dei batteri coinvolti ed i sintomi clinici, ed è stato dimostrato che tra le diverse specie batteriche presenti in questi casi c'è una predominanza di anaerobi obbligati ed in particolar modo delle specie *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e batteri pigmentati (25). Tuttavia, la sintomatologia endodontica di per sé non è una condizione che richiede un trattamento antibiotico sistemico, ad eccezione di quando si manifestano i segni tipici dell'infezione quali gonfiore, febbre, linfadenopatia generalizzata, eritema superficiale e trisma (25). In uno studio di Jacinto et al. (25) sono stati testati alcuni antibiotici tra cui amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico, clindamicina, metronidazolo, benzilpenicillina, eritromicina, cefacloro ed azitromicina nei confronti di *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*,

Peptostreptococcus micros, *Peptostreptococcus prevotii* e tutti i batteri pigmentati, tra cui in modo particolare *Prevotella intermedia/nigrescens*. Tra le specie batteriche isolate gli anaerobi obbligati si sono mostrati predominanti, essendo presenti in oltre il 74% dei casi, il numero degli anaerobi facoltativi è stato leggermente più alto di quelli obbligati nei denti asintomatici, mentre nei denti sintomatici gli anaerobi obbligati si sono mostrati superiori in numero rispetto agli anaerobi facoltativi (25). Per quanto concerne la suscettibilità antibiotica il 62,5% di *Prevotella intermedia/nigrescens* si è mostrato suscettibile alla benzilpenicillina (25), mentre più del 70% dei batteri pigmentati si è mostrato suscettibile allo stesso farmaco, confermando quanto trovato da Kuriyama et al. (26). *Fusobacterium necrophorum* ha mostrato una suscettibilità del 90% alla benzilpenicillina (25), ed anche questo risultato è in accordo con quanto trovato da Kuriyama et al. (26). Il 55,6% di *Fusobacterium nucleatum* e l'80% di *Fusobacterium necrophorum* si sono mostrati suscettibili all'eritromicina, mentre sempre nei confronti dello stesso farmaco *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus prevotii* ed i batteri pigmentati hanno mostrato una suscettibilità, rispettivamente, del 100%, 90% e 100% (25). Kuriyama et al. hanno trovato che il 100% dei batteri pigmentati ed il 96% di *Peptostreptococcus* spp. sono suscettibili all'eritromicina (27). Nello studio di Jacinto et al. il 100% di *Fusobacterium nucleatum*, il 90% di *Fusobacterium necrophorum*, il 95% dei batteri pigmentati, l'87,5% di *Prevotella intermedia/nigrescens* ed il 100% di *Peptostreptococcus prevotii* si sono mostrati suscettibili alla clindamicina (25). Anche in altri studi la clindamicina ha dimostrato di essere efficace contro gli anaerobi obbligati, ed in particolare modo contro i batteri pigmentati (26, 28), mentre il metronidazolo ha mostrato un forte potere antimicrobico contro i bacilli anaerobi Gram-negativi (29). Nello studio di Jacinto et al. (25) il metronidazolo ha mostrato risultati simili a quelli riscontrati per la clindamicina nei confronti di tutti i ceppi batterici testati, ed alla luce di quanto riportato la clindamicina ed il metronidazolo possono es-

sere prescritti per pazienti nei quali la terapia antibiotica con penicillina o amoxicillina ha fallito (29). Tutti gli anaerobi obbligati testati in alcuni studi sono stati suscettibili ad amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico e cefacloro (25, 26, 29, 30). Jacinto et al. hanno evidenziato che specifici batteri, principalmente batteri anaerobi Gram-negativi, sono associati con segni e sintomi endodontici come il dolore, dolore alla palpazione, sensibilità alla percussione e gonfiore presenti in denti infetti con patologia periapicale (25). Tuttavia, il ruolo dei batteri Gram-positivi nell'indurre reazioni infiammatorie acute periapicali resta in primo piano, in quanto essi possono aumentare la patogenicità dei microrganismi Gram-negativi (25).

Sebbene sia stata dimostrata la presenza di batteri nella regione periapicale di denti affetti da parodontite apicale acuta (41), questa condizione resta prevalentemente infiammatoria ed il dolore associato ad essa non è il risultato di un processo infettivo (40). Per cui nonostante più del 75% dei pazienti con pulpiti sintomatica sia trattato con terapia antibiotica (42, 43), in tale condizione clinica l'uso degli antibiotici sistemici può essere discutibile (40). Secondo Sutherland et al., l'uso di antibiotici nella gestione della parodontite apicale acuta non è da raccomandare (40). Keenan et al., in uno studio, hanno fornito i punti fondamentali di una revisione Cochrane relativa all'efficacia della penicillina sul dolore proveniente da denti non trattati affetti da pulpiti irreversibile (44). Da questa revisione è emerso che la somministrazione di penicillina non riduce in maniera significativa il dolore, il dolore alla percussione o il numero di analgesici assunti (44).

Fallimenti endodontici

Il fattore maggiormente associato ai fallimenti endodontici è la persistenza dell'infezione nel sistema canalare, dovuta alla presenza di microrganismi sopravvissuti alle procedure endodontiche o penetrati nei canali attraverso l'infiltrazione coronale dell'otturazione canalare (18). Alcuni studi hanno rivelato che le colonie microbiche presenti

nei denti in cui è avvenuto il fallimento endodontico differiscono da quelle che normalmente si trovano in denti non trattati (18). Tra i microrganismi patogeni, l'*Enterococcus faecalis* è quello che si trova con maggior frequenza nei casi di infezione persistente (18). La specie *Enterococcus* è responsabile della comparsa di endocardite e ha sviluppato un alto livello di resistenza agli agenti antimicrobici (18). Sebbene le infezioni croniche generalmente non richiedano terapia con antibiotici, l'uso profilattico di questi ultimi è raccomandato per pazienti a rischio di endocardite infettiva durante il ritrattamento endodontico (18). Pinheiro et al. hanno effettuato un'indagine sui microrganismi più comunemente isolati dai canali radicolari dopo la rimozione dell'otturazione canalare e tutti i ceppi di *E. faecalis* analizzati si sono mostrati suscettibili alla benzilpenicillina, all'amoxicillina ed all'amoxicillina/acido clavulanico (18). Inoltre le MIC dell'amoxicillina e dell'amoxicillina/acido clavulanico si sono mostrate più basse della MIC della benzilpenicillina (18). Nello stesso studio è stata osservata la resistenza all'eritromicina tra i ceppi batterici isolati, ed i ceppi di *Enterococcus* studiati hanno mostrato bassa suscettibilità anche nei confronti dell'azitromicina (18). La clindamicina e le cefalosporine hanno dimostrato di non essere clinicamente efficaci contro *Enterococcus* spp. (18). I risultati dello studio di Pinheiro et al. hanno suggerito che la flora microbica presente nei canali di denti andati incontro a fallimento endodontico comprende un numero limitato di specie microbiche, tra le quali prevalgono i batteri Gram-positivi (18). Noda et al. hanno effettuato uno studio sugli essudati intracanalari provenienti da denti con lesioni apicali persistenti ed i risultati hanno mostrato che i cocci Gram-positivi anaerobi facoltativi, come gli α -*Streptococchi* o *Enterococcus*, sono stati trovati con un'alta prevalenza (19). Invece tra gli anaerobi obbligati sono stati trovati *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Propionibacterium* (19). *Enterococcus* ha dimostrato di essere la specie più resistente agli antibiotici, in modo particolare alle cefalosporine, mentre i batteri Gram-negativi si sono mostrati

sensibili a tutti gli antibiotici testati nello studio (penicillina, cefalosporine, aminoglicosidi, tetracicline ed altri antibiotici come fosfomicina, ofloxacin, polimixina B, acido pipemidico) (19). L'aver trovato con maggiore prevalenza i cocci Gram-positivi nei canali radicolari infetti di denti non guariti dopo trattamento endodontico coincide con quanto è stato riscontrato in altri studi (20-23). Anche Siren et al. hanno riportato la presenza di batteri enterici trovati nei casi endodontici persistenti (21). Dahlen et al. hanno valutato la suscettibilità antimicrobica *in vitro* degli *Enterococchi* riscontrati in 29 infezioni endodontiche, osservando che tutti i ceppi batterici isolati, di cui 26 ceppi di *E. faecalis* e 3 di *E. faecium*, si sono mostrati suscettibili alla vancomicina ed all'eritromicina, 4 ceppi hanno fatto registrare un'elevata resistenza alle tetracicline, tutti i ceppi si sono mostrati resistenti al metronidazolo, ed infine molti tra i ceppi batterici isolati sono stati resistenti anche alla clindamicina (24). Negli anni passati è stata focalizzata l'attenzione sui batteri anaerobi a causa della loro prevalenza nei denti non trattati con necrosi pulpare (24). Vari esperimenti effettuati su infezioni endodontiche hanno evidenziato l'importanza dei batteri anaerobi nell'indurre processi patologici della regione apicale, mentre gli *Enterococchi* non sembrano rivestire un ruolo importante nell'induzione delle infezioni periapicali (24). Nei denti trattati, le condizioni necessarie per ottenere la presenza e lo sviluppo dei batteri sono completamente differenti (24). Infatti, la mancanza di sufficiente nutrimento e la presenza degli agenti antimicrobici possono ridurre o eliminare ceppi batterici sensibili, mentre le specie più resistenti come gli *Enterococchi* possono sopravvivere (24). L'importanza dell'azione di *E. faecalis* è dovuta alla resistenza che mostra contro la penicillina e l'ampicillina (24). Infatti test *in vitro* hanno messo in evidenza che *E. faecalis*, rispetto ad altri *Streptococchi* genera un innalzamento dei valori della MIC di 10-100 volte, sia quando si utilizza la penicillina sia quando si utilizza l'ampicillina (24). In letteratura è stato riportato che *E. faecium* mostra perfino MIC più alte (24). Inoltre il range esi-

stente tra la MIC e la concentrazione minima battericida ha un valore significativo, in quanto gli *Enterococchi* possono tollerare sia la penicillina che l'ampicillina in concentrazioni >100 µg/ml (24). Tutto ciò comporta un aumento del rischio di trovare nei canali radicolari batteri con la capacità di sopravvivere ma non di riprodursi e successivamente, dopo l'inattivazione dell'antibiotico, gli stessi batteri possono avere la capacità di avviare un processo di moltiplicazione causando infezione (24). Per cui la conoscenza del potenziale patologico degli *Enterococchi* e l'aumentare dei processi di resistenza agli antibiotici indicano la necessità di effettuare diagnosi microbiologiche delle infezioni endodontiche, ponendo l'attenzione sui batteri sopra menzionati (24).

Flare-ups

Il trattamento endodontico di denti necrotici ed asintomatici può essere associato ad alcuni disturbi che si manifestano nel decorso post-operatorio. Tali disturbi sono dovuti ad una esacerbazione dei sintomi, causata da un processo di riacutizzazione che si manifesta sotto forma di dolore e/o gonfiore post-operatorio che può essere di grado da moderato a severo (31). In letteratura è stato riportato che i *flare-ups* possono manifestarsi in una percentuale variabile dall'1% al 24% (32-39) e l'incidenza di questi aumenta in relazione alla severità dei segni e dei sintomi pre-operatori del paziente (48). La più bassa frequenza dei *flare-ups* si ha quando si trattano denti con polpa vitale senza lesione periapicale, mentre si manifestano con maggiore frequenza quando si trattano denti con polpa necrotica ed ascesso apicale acuto (48).

Dalla nostra analisi è emerso che in letteratura esiste un conflitto riguardo l'efficacia degli antibiotici utilizzati per via sistemica nel prevenire i sintomi post-operatori dopo aver eseguito la preparazione canalare e l'otturazione di denti necrotici ed asintomatici (1). In assenza di un'evidenza definitiva, Longman et al. in questi casi non consigliano l'uso di antibiotici (1). Walton e Chiappinelli sostengono che i sintomi

post-operatori non sono influenzati dalla somministrazione profilattica di penicillina (37). Numerosi studi, invece, hanno evidenziato che dosi profilattiche di antibiotici possono essere utilizzate in virtù del fatto che se i batteri sono responsabili di un processo di riacutizzazione endodontica, la profilassi antibiotica dovrebbe impedire che si manifesti tale evenienza (31). Comunque, come la letteratura dimostra, le opinioni in merito a tale argomento sono molto controverse. L'utilizzo profilattico di antibiotici per prevenire un'infezione è fondato su uno studio di Burke e Miles i quali hanno dimostrato che affinché un antibiotico sia efficace deve trovarsi in circolo quando la lesione inizia a diffondersi associatamente ai batteri (31). Ritardi di 3-4 ore nella somministrazione antibiotica hanno dato come risultato l'instaurarsi di lesioni identiche a quelle sviluppatesi in animali che non hanno ricevuto profilassi (31). Affinché un antibiotico sia efficace contro i microrganismi patogeni deve essere presente nei tessuti quando la contaminazione è iniziata (all'inizio della strumentazione), deve continuare il suo effetto durante il periodo del trattamento endodontico, e deve interrompersi quando il trattamento è stato completato (31). Bisogna però tener conto che la differenza tra una lesione sperimentale, come nel caso di Burke e Miles, ed una lesione endodontica è che la prima è una lesione di origine batterica appena originata, mentre la seconda è presente già da tempo (31). Pickenpaugh et al. hanno condotto uno studio per determinare l'effetto profilattico dell'amoxicillina nei casi di riacutizzazioni in denti necrotici ed asintomatici e hanno stabilito che l'amoxicillina non influisce in maniera significativa nella prevenzione della comparsa dei sintomi post-operatori (31). In base a quanto è emerso dal suddetto studio, su 100 pazienti solo 10 potrebbero essere esenti dall'aver sintomi post-operatori da moderati a severi (31).

PROFILASSI ANTIBIOTICA

Lo scopo della profilassi antibiotica è di evitare che una determinata infezione

possa diffondere e dare origine ad una malattia infettiva locale o sistemica prevenendo, inoltre, infezioni di origine chirurgica, associatamente alle sequele post-operatorie. Il potenziale valore della profilassi antibiotica si basa sul presupposto che se gli antibiotici aiutano le difese dell'ospite ad eliminare le infezioni ed a ristabilire l'omeostasi, allora saranno anche in grado di prevenire la comparsa di un'infezione (47). Il primo obiettivo che gli antibiotici devono raggiungere nella prevenzione delle infezioni dovute a batteriemia è di agire contro i batteri presenti nel sangue prima che questi inizino un processo di colonizzazione in un organo o tessuto (47). Molti studi hanno riportato che se le concentrazioni ematiche del farmaco sono al di sopra della MIC per un determinato organismo, si manifesta un sostanziale declino della formazione di colonie batteriche nel sangue alcuni secondi o minuti dopo che ha avuto inizio la batteriemia (47). Inoltre, il trattamento profilattico con antibiotici dovrebbe essere effettuato solo nei casi in cui si devono prevenire infezioni rare ma che comportano un'alta percentuale di mortalità, o in quei casi di infezioni comuni ma non fatali (47). Per effettuare una prescrizione razionale della profilassi antibiotica, il clinico deve avere la capacità di identificare i pazienti suscettibili ad una determinata infezione, le procedure odontoiatriche che presentano un rischio infettivo, ed un appropriato regime antibiotico (1). Spesso i principi relativi alla profilassi antibiotica non vengono osservati al punto tale che questi farmaci non sono presenti in circolo prima dell'inizio dell'intervento, spesso la loro azione è diretta contro tutti i potenziali agenti patogeni, anziché contro il maggiore responsabile di una determinata infezione, si utilizzano oltre il tempo necessario, ed infine molto spesso la "dose d'urto" non viene somministrata (47). I principi di farmacocinetica, infatti, prevedono che se un dato antibiotico è impiegato senza una "dose d'urto" e con la prima dose somministrata a distanza di ore dopo l'intervento, questo raggiungerà una concentrazione ematica stabile 6/12 ore dopo, cioè quando l'instaurarsi di un'infezione può già essersi determinata (47). Come riportato da

Longman et al. gli antibiotici per ottenere l'effetto terapeutico devono essere somministrati in fase pre-operatoria, in modo tale da poter fornire adeguate concentrazioni tissutali di farmaco al momento dell'intervento (1). L'uso più efficace della profilassi antibiotica consiste nel somministrare il farmaco per un breve periodo di tempo con regimi ad alto dosaggio che garantiscano efficacia contro i più comuni agenti patogeni (1). Non c'è alcuna evidenza scientifica a conferma che continuando la profilassi antibiotica dopo il trattamento operativo ci sia una riduzione del rischio di infezione (1).

- Profilassi antibiotica nei pazienti sani

Endodonzia chirurgica

Non c'è alcuna evidenza in letteratura circa l'efficacia della profilassi antibiotica nei pazienti sani che devono sottoporsi ad intervento di endodonzia chirurgica (1). Ciò nonostante, gli antibiotici talvolta sono prescritti come profilassi per prevenire un'infezione del sito chirurgico (1). Alcuni Autori reputano giustificato prescrivere la profilassi antibiotica quando si è verificata una perforazione della mucosa del seno mascellare, mentre altri sono in disaccordo con questa opinione (1).

Pulpiti

Non c'è alcuna evidenza scientifica che consigli l'utilizzo degli antibiotici nel trattamento delle pulpiti (1). Ciò nonostante è stato dimostrato che spesso in tali circostanze cliniche questi farmaci vengono prescritti (1). Inoltre, come è stato già ribadito, l'impiego degli antibiotici somministrati per via sistemica non offre una garanzia nel trattamento terapeutico e non rappresenta un'alternativa all'intervento operativo (1).

Denti reimpiantati

C'è una numerosa quantità di opinioni riguardo alla raccomandazione di somministrare la profilassi antibiotica quando si esegue il reimpianto di un dente avulso (1). Idealmente, gli antibiotici dovrebbero essere somministra-

ti prima del reimpianto anche se spesso non è possibile farlo, in quanto richiederebbe un ritardo del reimpianto stesso condizionando sfavorevolmente la prognosi (1). Quindi, la terapia farmacologica relativa ai denti avulsi rappresenta una di quelle rare condizioni in cui la chemioprophilassi può essere effettuata nella fase post-operatoria, presumendo che non ci siano controindicazioni mediche (1). È difficile fornire delle linee guida definitive nei casi di reimpianto di denti avulsi in pazienti compromessi dal punto di vista medico, e c'è da dire che tale procedura operativa non dovrebbe essere considerata se espone il paziente a rischio di una diffusione ematogena dell'infezione (ad esempio pazienti con leucemia acuta o HIV) (1). In uno studio di Longman et al. (1), è stato riportato che in Inghilterra le linee guida in Odontoiatria Pediatrica suggeriscono che in alcuni casi può essere possibile reimpiantare denti avulsi in pazienti compromessi dal punto di vista medico se la prognosi è favorevole e solo dopo aver consultato lo specialista che segue il paziente (1). Una volta che si è deciso di reimpiantare il dente, la scelta del tempo relativa alla profilassi è critica se devono essere evitate gravi sequele (1). Per cui sarebbe logico somministrare la profilassi antibiotica prima del reimpianto per assicurare adeguati livelli sierici di farmaco al momento dell'intervento (1). Premesso che non è possibile utilizzare dei farmaci che agiscano efficacemente contro tutti i potenziali agenti patogeni presenti nei casi di denti avulsi, potrebbe essere ragionevole prescrivere antibiotici che siano attivi contro i potenziali microrganismi patogeni esogeni rappresentati dai commensali della pelle, che si trasferiscono non appena si tocca il dente con le mani, e contro i potenziali microrganismi patogeni endogeni rappresentati dalla flora batterica orale (1). Però c'è da dire che l'evidenza scientifica che supporta questa raccomandazione è inconsistente ed è principalmente basata su opinioni (1). Per quanto riguarda il dosaggio c'è da dire che regimi terapeutici che prevedono una singola dose potrebbero essere idonei anziché prescrivere erroneamente regimi inefficaci nella fase post-operatoria (1). I pa-

zienti che hanno un dente avulso e sono a rischio di endocardite infettiva richiedono un'attenta valutazione, ed il reimpianto in questi pazienti dovrebbe essere effettuato dopo aver messo in atto la profilassi antibiotica (1). Una singola dose di clindamicina, soprattutto per pazienti allergici alla penicillina, può essere appropriata per la sua buona penetrazione nel tessuto osseo e per la sua efficacia nella prevenzione della endocardite batterica (1). Invece ai pazienti non allergici alla penicillina può essere somministrata la cefradina utilizzando un regime che prevede una singola dose (1).

- Profilassi antibiotica nei pazienti non sani

I pazienti appartenenti a questo gruppo si possono suddividere in due categorie: la prima che comprende quei pazienti in cui il rischio di infezione è minimo ma le conseguenze di un'eventuale infezione sono molto gravi (pazienti suscettibili all'endocardite infettiva, all'osteoradionecrosi ed i portatori di protesi) (1). La seconda categoria comprende i pazienti che presentano un indebolimento dei meccanismi di difesa (pazienti dializzati o trapiantati) e che sono, quindi, potenzialmente a rischio di infezioni opportunistiche (1).

Endocardite infettiva

I pazienti con danni endocardici hanno un'aumentata suscettibilità all'endocardite infettiva ed inoltre è possibile che le procedure dentali causanti batteriemie transitorie possano dare origine alla suddetta patologia (1). In questi pazienti l'uso della chemioprolassi per l'endodonzia chirurgica è ben stabilita e necessaria dal punto di vista medico-legale, mentre le opinioni sulla somministrazione della profilassi antibiotica quando si esegue l'endodonzia per via ortograde sono controverse (1). Sembrerebbe eccessivo somministrare una profilassi sistemica per ogni procedura endodontica che può occasionalmente causare un'emorragia o una batteriemia come ad esempio il posizionamento della diga (1). I semplici sciacqui pre-operatori e la disinfezione dei tessuti gengivali con la clorexidina riducono l'am-

piezza di una eventuale batteriemia (1). La strumentazione canalare causa batteriemia ma ciò nonostante non è mai stata associata con un caso provato di endocardite infettiva (1). È stato inoltre dimostrato che la strumentazione oltre apice causa regolarmente batteriemia quando il trattamento di un canale radicolare viene effettuato "alla cieca", ed in base a quanto affermato dall' AHA (*American Heart Association*), si consiglia l'uso della profilassi sistemica quando c'è il rischio che si possa strumentare oltre apice (nella seduta in cui si rileva la lunghezza di lavoro) (1). Secondo Longman et al., la copertura sistemica antibiotica non è necessaria per la preparazione biomeccanica e l'otturazione, in quanto in queste fasi la strumentazione oltre apice è improbabile. È importante evidenziare che le procedure endodontiche dovrebbero essere evitate, quando è possibile, in pazienti che hanno un danno endocardico ed una concomitante infiammazione gengivale (1). Sembrano non esserci regolari raccomandazioni riguardanti il rischio di endocardite infettiva in pazienti che hanno subito un trapianto cardiaco ed in questo caso il consiglio è di ricorrere ad una valutazione del medico generico o del chirurgo (1).

Le linee guida fornite dall'AHA relative alla prevenzione dell'endocardite batterica nell'ambito odontoiatrico evidenziano l'importanza di fare agire gli antibiotici per la batteriemia dovuta ai VGS (*Viridans Group Streptococci*): *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. parasanguis*, *S. oralis*, *S. crista*, *S. gordonii*, *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. salivarius* e *S. vestibularis* (47). La tendenza degli *Streptococchi* e degli *Stafilococchi* di causare endocardite (più dell'80% dei casi) è dovuta alla loro capacità di aderire sulle diverse superfici corporee anche se non tutti i VGS hanno tali capacità adesive a causa di variazioni nell'espressione genetica (47). Lo *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis* ed il gruppo di *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus* e *S. constellatus*) sono quelli che causano maggiormente la comparsa dell'endocardite batterica (47).

Radioterapia

I pazienti che precedentemente sono stati esposti a terapia radiante delle ossa mascellari possono essere suscettibili ad

infezione locale (1). L'efficacia della chemioprolassi in questi casi è dubbia e non è comunemente raccomandata, ed inoltre c'è da dire che l'azione degli antibiotici in tali circostanze è condizionata dalla scarsa penetrazione che essi hanno nell'osso irradiato ischemico (dopo la radioterapia c'è una diminuzione del supporto vascolare nell'area irradiata) (1). Longman et al., invece, suggeriscono un regime di antibiotici che preveda sia la somministrazione profilattica sia quella post-operatoria (1).

Portatori di protesi

Nel 1992 la BSAC (*British Society of Antimicrobial Chemotherapy*) non ha trovato evidenze a supporto dell'utilizzo routinario di antibiotici nel trattamento odontoiatrico di pazienti con protesi articolari (1). Ciò nonostante molti chirurghi ortopedici raccomandano, in questi casi, di effettuare la profilassi antibiotica (1). È stato inoltre suggerito che un gruppo ben definito di pazienti, tra cui quelli con grave forma di artrite reumatoide, con precedenti storie di infezioni da protesi articolari, con diabete insulino-dipendente, ed infine pazienti che assumono farmaci immunosoppressivi a lungo termine, sono particolarmente suscettibili alle infezioni (1). In casi come questi quando si eseguono alcune procedure odontoiatriche, tra cui l'endodonzia chirurgica, è necessaria una copertura antibiotica (1). Lo stesso trattamento farmacologico non sembra essere necessario quando si esegue l'endodonzia per via ortograde (1). Il regime antibiotico proposto da Field e Martin contro gli agenti patogeni putativi (*stafilococchi e streptococchi orali*) è riportato nella Tabella 2 (1).

I pazienti con pacemakers cardiaci ed innesti protesici vascolari non sono considerati suscettibili ad infezioni da batteriemie dentali (1).

Pazienti immunocompromessi

Secondo la BSAC, in assenza di ogni altra indicazione, i pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti che hanno subito un trapianto di organo o quelli con catetere intraperitoneale permanente, non richiedono profilassi antibiotica per trattamenti odontoiatrici (1). Se per qualche motivo la profilassi

Condizione medica	Malattie endocardiche	Interventi di sostituzione delle articolazioni	Pazienti immunocompromessi, dializzati e trapiantati	Pazienti sottoposti a radioterapia delle ossa mascellari	Pazienti sani
<i>Tipo di trattamento odontoiatrico</i>					
<i>Trattamento di perforazioni radicolari</i>	Si	No, a meno che non venga richiesta dallo specialista	No, a meno che non venga richiesta dallo specialista	Sia ^a	No
<i>Apicectomia ed otturazione canalare retrograda</i>	Si	No, a meno che non venga richiesta dallo specialista	No, a meno che non venga richiesta dallo specialista	Sia ^a	No
<i>Incisione di un ascesso</i>	Si	No	No	No	No
<i>Reimpianto</i>	Si ^b	Si	Si, ma il reimpianto può essere controindicato	Il reimpianto è controindicato	Si
<i>Determinazione della lunghezza di lavoro</i>	Si	No	No	No	No
<i>Pulpectomia, preparazione biomeccanica canalare</i>	No	No	No	No	No
<i>Irrigazione e otturazione canalare</i>	No	No	No	No	No
<i>Incappucciamento pulpare, pulpotomia</i>	No	No	No	No	No
<i>Montaggio della diga di gomma</i>	No	No	No	No	No
<i>a Non è raccomandato il lembo mucoperiosteo in pazienti suscettibili ad osteoradionecrosi, specialmente nella mandibola</i>					
<i>b Gli antibiotici possono essere somministrati prima dell'intervento</i>					

Tab. 1 - Indicazioni per la profilassi antibiotica sistemica in endodonzia (1).

è consigliata, sarebbe bene utilizzare l'amoxicillina o la clindamicina (1).

DISCUSSIONE

Quanto è emerso dal nostro studio conferma che nella pratica endodontica quotidiana si possono osservare alcune condizioni cliniche che richiedono l'uso di antibiotici somministrati per via sistemica, al fine di supportare le difese dell'ospite nel controllo e nell'eliminazione dei microrganismi coinvolti nelle infezioni endodontiche (Tab. 1). È bene sottolineare che la terapia farmacologica rappresenta un trattamento aggiuntivo a quello operativo avente lo scopo di contribuire alla risoluzione del processo infettivo. Si è potuto osservare come nella pratica odontoiatrica molto spesso si ef-

fettui un'inappropriata prescrizione degli antibiotici, come ad esempio nei casi in cui non è presente infezione, quando è errata la scelta sia dell'antibiotico che del dosaggio, e quando è eccessiva la durata della terapia.

Uno dei principi più importanti da rispettare è che gli antibiotici dovrebbero essere impiegati solo quando ci si trova di fronte a dei quadri clinici ben definiti che giustificano tale impiego in quanto i suddetti farmaci possono essere responsabili della comparsa di vari effetti collaterali. Si è visto che in corso di terapia endodontica la prescrizione di agenti antimicrobici è quasi totalmente empirica e tutto ciò rappresenta un'importante problematica a causa della diversità dei potenziali agenti patogeni e della loro differente sensibilità al farmaco.

Per cui la decisione più importante non riguarda tanto il tipo di antibiotico da uti-

lizzare, ma se utilizzarlo. Si è visto, inoltre, come la comparsa di determinate patologie endodontiche sia dovuta alla presenza di numerose specie batteriche presenti nel cavo orale, in genere saprofiti, dotati della potenziale capacità di diventare agenti patogeni opportunisti e di determinare l'instaurarsi di infezioni. In questa revisione si è osservato come tali infezioni contengano una flora batterica orale mista composta da agenti patogeni facoltativi ed anaerobi, che nel corso degli anni hanno dato origine a delle risposte evolutive causanti la comparsa del fenomeno della resistenza.

In endodonzia gli antibiotici possono essere impiegati oltre che per scopo terapeutico anche a scopo profilattico, e si è visto come i principi che stanno alla base dell'utilizzo terapeutico siano differenti da quelli applicati alla chemioprophilassi. L'impiego della profilassi antibiotica ha lo scopo di evitare il diffon-

Stato di salute Intervento endodontico	Pazienti non allergici alla penicillina
Pazienti sani (1) reimpianto di denti avulsi, (2) endodonzia chirurgica (se il clinico ritiene che sia indicata la profilassi antibiotica).	(1) 1g di cefradina per os 1-1,5 h prima dell'intervento (2) e 3g di amoxicillina per os 1h prima dell'intervento
Malattie endocardiche determinazione della lunghezza di lavoro, apicectomia, intervento su perforazione radicolare, incisione e drenaggio, reimpianto di denti avulsi	3g di amoxicillina per os 1 h prima dell'intervento e per pazienti con gravi rischi ^b si consiglia di seguire le raccomandazioni della BSAC (1)
Pazienti immunocompromessi la chemiopprofilassi è necessaria solo per l'endodonzia chirurgica, se richiesta dallo specialista che segue il paziente	3g di amoxicillina per os 1 h prima dell'intervento e 600 mg di clindamicina ^a per os 1 h prima dell'intervento
Pazienti con protesi articolari la chemiopprofilassi è necessaria solo per l'endodonzia chirurgica, se richiesta dallo specialista che segue il paziente	1g di cefradina per os 1-1,5 h prima dell'intervento
Pazienti suscettibili ad osteoradionecrosi endodonzia chirurgica	1 g di cefradina e 200 mg di metronidazolo per os 1-1,5 h prima dell'intervento e 200 mg di metronidazolo dopo l'intervento 3 volte al giorno per 3 giorni

a I pazienti a cui viene prescritta la clindamicina devono essere avvisati di consultare il proprio medico se compare diarrea. Le compresse di clindamicina dovrebbero essere ingerite con un bicchiere di acqua per prevenire irritazioni esofagee.

b Pazienti con gravi rischi. La British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) ha riconosciuto che un gruppo di pazienti con malattie endocardiche è da considerare come "pazienti a rischio". Essi sono particolarmente suscettibili all'endocardite infettiva e sono generalmente trattati in ospedale per i trattamenti odontoiatrici che richiedono una profilassi antibiotica. I pazienti esposti a rischio sono quelli con malattie dell'endocardio che hanno avuto una precedente endocardite infettiva, che richiedono un'anestesia generale e hanno una protesi valvolare cardiaca, e coloro che sono allergici alla penicillina o hanno assunto penicillina più di una volta nel mese precedente (1).

Tab. 2 - Regimi di profilassi antibiotica (1).

dersi di una determinata infezione che potrebbe esitare in una malattia infettiva locale o sistemica, ed inoltre mira a prevenire le infezioni di origine chirurgica ed eventuali sequele post-operatorie.

È importante ribadire che nell'ambito odontoiatrico in molti casi la prescrizione della profilassi antibiotica per via sistemica risulta essere inadeguata. Per evitare ciò si dovrebbe sempre effettuare

l'individuazione dei pazienti suscettibili ad una determinata infezione, selezionare gli interventi odontoiatrici che presentano un rischio infettivo, e prescrivere un appropriato regime antibiotico.

BIBLIOGRAFIA

- Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. *J of Dentistry* 2000; 28: 539-548.
- Siqueira JF Jr. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; 94: 281-293.
- Ingle JI. Endodontics. 3rd ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1985, 599-605.
- Dahlén G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. *Periodontology* 2000; Vol. 28, 2002, 206-239.
- Matthews DC, Sutherland S, Basrani B. Emergency management of acute apical abscesses in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(10): 660.
- Gill Y, Scully C. Orofacial odontogenic infections: review of microbiology and current treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990; 2: 155-158.
- Gilmore WC, Jacobus NV, Gorbach SL, Doku HC, Tally FP. A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 1065-1070.
- Gorbach SL, Gilmore WC, Jacobus NV, Doku HC, Tally FP. Microbiology and antibiotic resistance in odontogenic infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1991; 154: 40-42.
- Halling F, Merten HA. Bacteriological and clinical aspects of odontogenic soft tissue infections. *Dtsch Zhan Mund Kieferheilkd Zentralbl* 1992; 80: 281-286.
- Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Past administration of beta-lactam antibiotics and increase in the emergence of beta-lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 186-192.
- Moenning JE, Nelson CL, Kohler RB. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac*

- Surg 1989; 47: 976-985.
12. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endodon* 2003; 29(1): 44-47.
13. Lewis M, Parkhurst C, Douglas C, et al. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 785-91.
14. Fouad AF, Rivera EM, Walton RE. Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(5): 590-595.
15. Ranta H, Haapasalo M, Ranta K, et al. Bacteriology of odontogenic apical periodontitis and effect of penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 187-92.
16. Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M, Lemon RR, Maggio JD, Schilder H. Effectiveness of various medications on post-operative pain following complete instrumentation. *J Endodon* 1994; 20: 345-54.
17. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(6): 746-755.
18. Pinheiro ET, Gomes BPFA, Ferraz CCR, Teixeira FB, Zaia AA, Souza Filho FJ. Evaluation of root canal microorganism isolated from teeth with endodontic failure and their antimicrobial susceptibility. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 100-103.
19. Noda M, Komatsu H, Inoue S, Sano H. Antibiotic susceptibility of bacteria detected from the root canal exudates of persistent apical periodontitis. *J Endodon* 2000; 26(4): 221-224.
20. Waltimo TMT, Siren EK, Torkko HLK, Olsen I, Haapasalo MPP. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. *Int Endod J* 1997; 30: 96-101.
21. Siren EK, Haapasalo MPP, Ranta K, Salmi P, Kerosuo ENJ. Microbiological findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigations. *Int Endod J* 1997; 30: 91-5.
22. Sjogren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J* 1997; 30: 297-306.
23. Molander A, Reit C, Dahlen G, Kvist T. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*. 1998 Jan; 31(1): 1-7.
24. Dahlen G, Samuelsson W, Molander A, Reit C. Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from the root canal. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 309-312.
25. Jacinto RC, Gomes BPFA, Ferraz CCR, Zaia AA, Souza Filho FJ. Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic and asymptomatic teeth with periapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 285-292.
26. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 600-608.
27. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 132-135.
28. Nachnani S, Scuteri A, Newman MG, Avanesian AB, Lomeli SL. E-test: a new technique for antimicrobial susceptibility testing for periodontal microorganism. *J Periodontol*. 1992 Jul; 63(7): 576-83.
29. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Incidence of β -lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic Gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 10-15.
30. Lewis MAO, Carmichael F, MacFarlane TW, Milligan SG. A randomised trial of co-amoxiclav (Augmentin) versus penicillin V in the treatment of acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J*. 1993 Sep 11; 175(5): 169-74.
31. Pickenpaugh L, Reader A, Beck M, Meyers WJ, Peterson LJ. Effect of prophylactic amoxicillin on endodontic flare-up in asymptomatic, necrotic teeth. *J Endodon* 2001; 27(1): 53-56.
32. Morse DR, Furst ML, Belott RM, Lefkowitz RD, Spritzer IB, Sideman BH. Infectious flare-ups and serious sequelae following endodontic treatment: a prospective randomized trial on efficacy of antibiotic prophylaxis in cases of asymptomatic pulpal-periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1987; 64: 96-109.
33. Trope M. Relationship of intracanal medicaments to endodontic flare-ups. *Endod Dent Traumatol* 1990; 6: 226-9.
34. Trope M. Flare-up rate of single-visit endodontics. *Int Endod J* 1991; 24: 24-7.
35. Walton R, Fouad A. Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *J Endodon* 1992; 18: 172-7.
36. Mor C, Rotstein I, Friedman S. Incidence of interappointment emergency associated with endodontic therapy. *J Endodon* 1992; 18: 509-11.
37. Walton RE, Chiappinelli J. Prophylactic penicillin: effect on post-treatment symptoms following root canal treatment of asymptomatic periapical pathosis. *J Endodon* 1993; 19: 466-70.
38. Imura N, Zuolo ML. Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *Int Endod J* 1995; 28: 261-5.
39. Eleazer PD, Eleazer KR. Flare-up rate in pulpally necrotic molars in one-visit versus two-visit endodontic treatment. *J Endodon* 1998; 24: 614-6.
40. Sutherland S, Matthews DC. Emergency management of acute apical periodontitis in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(3): 160.
41. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Ann Periodontol*. 1998 Jul; 3(1): 281-7.
42. Dailey YM, Martin MV. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? *Br Dent J*. 2001 Oct 13; 191(7): 391-3.
43. Harrison JW, Svec TA. The beginning of the end of the antibiotic era? Part II. Proposed solutions to antibiotic abuse. *Quintessence Int*. 1998 Apr; 29(4): 223-9.
44. Keenan JV, Farman AG, Fedorowicz Z, Newton JT. A Cochrane systematic review finds no evidence to support the use of antibiotics for pain relief in irreversible pulpitis. *J Endodon* 2006 Feb; Vol.32(2): 87-92.
45. Williams JD, Maskell JP, Shain H, Chrysos G, Sefton AM, Fraser HY, Hardie JM. Comparative *in vitro* activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organism. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 27-37.
46. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Guppini A, Baffioni R, Peronace V, Sanasi V, Cozzi M. An objective method of assessing facial swelling in patients with dental abscesses treated with clarithromycin. *Minerva Stomatol*. 2004 May; 53(5): 263-71.
47. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis. *Blackwell Synergy: Endodontic Topics* 2003; Vol. 4, Issue 1, 46-59.
48. Walton RE. Interappointment flare-ups: incidence, related factors, prevention, and management. *Blackwell Synergy: Endodontic Topics* 2002; Vol. 3 Issue 1, 67-76.