

*(Reunapalkin otsikko / pääotsikko :)* **Matala-annoksinen doksisykliini parodontiitin tukihoitona**

*(Juokseva otsikko:)* **Matala-annoksinen doksisykliini tukihoitona**

**Hyväksytty julkaistavaksi 28.6.2023.**

**Kirjoittajat:**

Outi Hirvonen, EHL<sup>1,2</sup>

outi.hirvonen@hammashohde.fi

Päivi Mäntylä, professori (kliininen hammashoito, parodontologia), HLT, EHL<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Perusterveydenhuollon suun erikoishoidon yksikkö, Siun Sote

<sup>2</sup>Hammas Hohde Joensuu

<sup>3</sup> Hammaslääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto

<sup>4</sup>Pohjois-Savon hyvinvointialue, Kuopion yliopistollinen sairaala, Suu- ja leukasairauksien opetusyksikkö

Kirjoittajien ilmoittamat sidonnaisuudet:

Päivi Mäntylä: Apurahat ja luentopalkkiot (Päivikki ja Sakari Sohlbergin rahasto, Minerva-säätiön Selanderin tutkimusrahasto, osuus patentista, Apollonian luentopalkkio, matkakorvaus).

Luottamustoimet (Apollonian hallituksen jäsen, Lääketieteellisten alojen valtakunnallisen valintatoimikunnan jäsen, MEDigi-hankeessa johtoryhmän jäsen, THL:n Suun ja hampaiden sairauksien hoidon laaturekisterityöryhmän jäsen)

Outi Hirvonen: Luottamustoimet (Erityispotilaiden suun terveydenhuollon yhdistyksen hallituksen jäsen 2022 lähtien (NFH ry Suomen jaosto).

## **Supplemental treatment on patients with moderate to severe periodontitis**

The purpose of this review is to assess recent scientific literature regarding the use of low dose doxycycline (LDD) or subantimicrobial dose doxycycline (SDD) as a supplemental treatment of patients with moderate to severe periodontitis. Considering the central role of inflammation in the pathogenesis of periodontitis, combining these host modulating agents to non-surgical periodontal treatment could possibly enhance the outcomes of non-surgical periodontal therapy. The use of antibiotics in the treatment of chronic biofilm diseases like periodontitis is not considered to be effective overall, or advisable, because of increasing bacterial antibiotic resistance. LDD/SDD has a subantimicrobial dosage and, based on current scientific data, it does not affect the development of antibiotic resistance in bacteria.

We performed a literature search of RCTs (randomized controlled trials) and systematic reviews on non-surgical periodontal therapy combined with SDD/LDD, with a  $\geq 3$  months follow-up, and 15 RCTs and 9 reviews were included in the analysis. There is low evidence that the adjunctive use of SDD in non-surgical periodontal treatment would improve pocket depth and/or clinical attachment loss: the average improvement of clinical attachment loss being 0.5 mm. The improvements are mostly seen in deep pockets, thus only benefiting patients with severe periodontitis.

## **Tiivistelmä**

Tässä artikkelissa tarkastellaan matala-annoksisen doksisykliinin (low dose doxycycline LDD tai subantimicrobial dose doxycycline SDD) käyttöä parodontiitin hoidossa tieteellisten tutkimustulosten pohjalta ja pohditaan löydösten kliinistä merkittävyyttä. Matala-annoksisen doksisykliinin on satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (RCT) todettu lisäävän parodontiitin ei-kirurgisen hoidon tehokkuutta etenkin vaikeaa parodontiittia sairastavilla ilman merkittäviä haittavaikutuksia pitkistä lääkekuureista huolimatta. SDD:n vaikutus on pieni, keskimäärin 0,2 mm:n parannus ientaskujen syvyydessä verrattuna lumelääkkeeseen. Matala-annoksinen doksisykliini voi soveltua valikoitujen, vaikeaa parodontiittia sairastavien potilaiden tukihoidoksi, kun ei-kirurginen parodontologinen hoito ei tuota toivottua hoitotulosta.

## **Johdanto**

Parodontiitti on yleinen sairaus: suomalaisessa aikuisväestössä jopa 64 %:lla todettiin Terveys 2000 -tutkimuksessa parodontiittiin viittaavia merkkejä (1). Parodontiitissa ientaskun mikrobien ja isännän puolustusvasteen välinen vuorovaikutus johtaa hampaiden kiinnityskudosten tuhoutumiseen. Biofilmin kertymisen ienrajan arvioidaan aiheuttavan kuitenkin vain 20 % parodontiitin riskistä (2), ja inflammaatioreaktioon vaikuttavat ympäristö- ja geneettiset tekijät määrittävät jäljelle jäävän 80 % (3). Huolellinenkaan anti-infektiivinen parodontiitin hoito ei ole riittävän tehokasta 20–25 %:lle parodontiittipotilaista (4). Tähän ongelmaan pyritään puuttumaan

isännän vasteeseen vaikuttavilla lääkeaineilla (host modulation), joilla vähennetään liiallista tulehdusvastetta ja estetään siten kudostuhoa.

Parodontiitin kudostuho syntyy solutasolla, kun bakteerit käynnistävät isännän soluista proinflammatoristen sytokiinien erityksen, joka puolestaan johtaa kudostuhoa aiheuttavien solutuotteiden, kuten matriksin metalloproteiinaasien (MMP), liialliseen tuotantoon (kuva 1). MMP:t ovat ekstrasellulaarisia proteiineja hajottavia entsyymejä. MMP-perheeseen kuuluu yli 20 entsyymiä. Tärkeimmät parodontiitissa kudostuhoa aiheuttavat MMP:t ovat pääasiassa neutrofiilien erittämät MMP-8 (kollageenaasi) ja MMP-9 (gelatinaasi B) (5). MMP-8 ja MMP-9 hajottavat pääasiassa tyypin I kollageenia, joka on parodontaaliligamentin sekä monien muiden ihmiselimistön sidekudusrakenteiden keskeisin kollageeni (6). Lisäksi matriksin metalloproteiinaaseilla on tärkeä rooli sidekudosten kehityksessä ja niiden homeostaasin säilyttämisessä (7). Tässä artikkelissa MMP:illa tarkoitetaan MMP-8:aa ja MMP-9:ää.

Kuva 1. Matriksin metalloproteiinaasien (MMP) rooli parodontiitin patogeneesissä

### **Matala-annoksen doksisykliinin toimintamekanismi**

Tekstissä SDD-lyhenne tarkoittaa sekä SDD- että LDD-lyhennettä. SDD, subantimicrobial dose doxycycline, ja LDD, low dose doxycycline, tarkoittavat samaa asiaa eli matala-annoksista doksisykliiniä. 1990–2000-luvun taitteessa tehdyissä ensimmäisissä SDD-tutkimuksissa doksisykliiniä annosteltiin 20 mg kahdesti päivässä (8). Tällä annoksella doksisykliinin vaikutus ei ole antimikrobinen eli mikrobeja tappava, vaan sen on todettu kohdistuvan isännän puolustusvasteen toimintaan (9). SDD-lääkitys pienentää kollageenia parodontaalikudoksissa hajottavien MMP:ien, etenkin MMP-8:n, määrää ja aktiivisuutta ientaskunesteessä (10). MMP-8 erittyy inaktiivisena ja aktivoituu vasta tulehdusalueella (11). MMP:t ovat sinkistä riippuvaisia entsyymejä. SDD:n vaikutus solunulkoisessa tilassa perustuu MMP:ien sinkki-ionin

tarttumiskohdan kelatoimiseen, jolloin MMP:t inaktivoituvat. SDD estää MMP:ien aktivaatiota tulehdusalueella vähentämällä myös happiradikaalien määrää. (12) Lisäksi SDD vähentää osteoklastien aktiivisuutta, vähentäen luun resorptiota (13). Solujen sisällä SDD vähentää proinflammatoristen sytokiinien, interleukiini-1 (IL-1), interleukiini-6 (IL-6), tuumorekroositekijä- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ja prostaglandiini E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), ilmentymistä ja siten MMP:ien tuotantoa. SDD estää myös epäsuorasti seriiniproteaasien, kuten elastaasin, toimintaa. Lisäksi SDD parantaa kudoksen uusiutumiskykyä lisäämällä kollageenisynteesiä ja osteoblastien aktiivisuutta sekä luun muodostusta. (14)

### **Matala-annoksen doksisykliinin annostus**

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että 20 mg doksisykliiniannos tuottaa verenkiertoon huippupitoisuuksia, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin antibioottivaikutukseen tarvittava raja-arvo (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Vereen saavutetaan 20 mg doksisykliinillä huippuarvot 0,3–0,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , kun antibioottiannoksen 100 mg doksisykliini tuottaa arvot 2–5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . (13) Vuorokausiannoksen 20 mg x 2 ei ole pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa havaittu aiheuttavan antibioottiresistenssiä ientaskujen, suoliston tai vaginan mikrofloorassa (15, 16). Samankaltaiset tutkimustulokset on saatu kerran päivässä annosteltavalla 40 mg doksisykliinivalmisteella (5). Edellä mainituissa tutkimuksissa (5, 15,16) ei ole kuitenkaan käytetty moderneja sekvensointimenetelmiä resistenssigeenien etsimiseen, joten tällä perusteella ei voida poissulkea, ettei antimikrobiresistenssiä kehittyisi.

Myös kliinisessä käytössä SDD annostellaan yleensä 20 mg x 2 tai 40 mg x 1 vuorokaudessa.

Yhdysvalloissa on kehitetty erityisesti parodontiitin hoitoon SDD-valmiste, jonka American Dental Association (ADA) on hyväksynyt ainoana systemisesti annosteltavana isännän vastetta muokkaavana lääkkeenä parodontiitin hoitoon (12). Tätä valmistetta ei saa Suomessa, vaan täällä lähin vastaava valmiste on hitaasti vapautuva 40 mg:n doksisykliini kerran päivässä annosteltuna.

SDD-lääkekuurin täytyy tutkimusten mukaan jatkua vähintään kolmen kuukauden ajan.

Lyhyemmän käytön jälkeen kollagenaasiaktiivisuus palaa nopeasti lähtötasolle, eikä lyhyellä hoidolla saada pitkäaikaista hyötyä. (17) Emingil ja Gurkan julkaisivat vuonna 2011 satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (RCT), jonka mukaan kolmen kuukauden SDD-kuurin positiivinen vaikutus kliinisiin parametreihin (ienkudoksen kliinisesti todettavaa tulehduksen tasoa kuvaava gingivaali-indeksi, taskusyvytydet, kliinisen kiinnitystason paraneminen) säilyi yhdeksän kuukauden ajan. Myös ientaskunesteen biomarkkerien (IL-6, TNF $\alpha$ , monosyyttien kemoattraktanttiproteiini (MCP) -1) tasot pysyivät madaltuneina seurannan ajan-(18). Tutkimuksia on tehty jopa kahden vuoden SDD:n käytöstä ilman että haitallisia sivuvaikutuksia ientaskujen antimikrobiresistenssiin olisi tullut esiin (15).

Katsauksen tavoitteena on arvioida tieteellistä tutkimusnäyttöä SDD:n käytöstä parodontiitin tukihoitona, pohtia lääkkeen käyttöindikaatioita sekä esitellä lääkkeen käyttöön liittyviä käytännön kysymyksiä.

## **Aineisto ja menetelmät**

Katsaukseen valittiin vuonna 2000 tai sen jälkeen julkaistut, englanninkieliset RCT-tutkimukset ja katsausartikkelit, jotka käsittelivät SDD:n käyttöä parodontiitin ei-kirurgisen hoidon lisänä ihmisillä. PubMed-tietokannan hakusanoina olivat: low dose doxycycline OR subantimicrobial dose doxycycline OR sub-antimicrobial dose doxycycline AND periodontitis drug therapy OR non-surgical periodontal therapy OR periodontitis treatment OR periodontal. Hakutuloksia saatiin N = 56, joista tarkastelun ulkopuolelle jätettiin N = 23 (kuva 2). Sekä koe- että lumeryhmältä edellytettiin vähintään N = 15 otoskokoa. Tämän artikkelin aihepiiriin sopivia RCT-tutkimuksia tunnistettiin N = 16 ja katsausartikkeleita N = 9, joista kolme sisälsi meta-analyysin.

## **Tulokset**

## *Kliiniset hoitotulokset*

Taulukossa 1 esitämme tuloksia, jotka perustuvat kliinisiä muuttujia raportoineisiin yksittäisiin RCT-tutkimuksiin.

Taulukko 1 tähän Viitteet 19–28.

Tulosten perusteella havaitaan, että SDD-hoidon aikaansaama positiivinen muutos kliinisissä parametreissa oli tilastollisesti merkitsevä vain osassa tutkimuksista (19, 21, 22, 23, 28).

Keskimääräinen CAL-tason paraneminen vaihteli eri tutkimuksissa kontrolliryhmissä välillä 0,15–2,2 mm ja testiryhmissä 0,55–2,62 mm. Tutkimuksissa, joissa oli eritelty matalat (4–6 mm:n) ja syvät ( $\geq 7$  mm tai  $> 6$  mm) ientaskut, CAL-tason paranemisen havaittiin olevan suurempaa syvissä kuin matalissa taskuissa (19–22, 24, 26). Tutkimuksissa, joissa lääkityksen kesto oli kolme kuukautta ja seuranta yhdeksän kuukautta (20, 24), oli keskiarvojen perusteella huomattavissa, että hoitotulos osassa tutkimuksista ehti päätepisteessä jo hieman palautua lähtötasoa kohti, vaikka kaikissa tutkimuksissa säännöllinen ylläpitohoito oli osa hoitoprotokollaa.

Näissä kahdessa tutkimuksessa paras hoitotulos oli todettavissa keskimäärin puolen vuoden kohdalla. Tämä ei näy taulukossa, johon olemme koonneet hoitotulokset tutkimuksen päätepisteessä. Tutkimusten kliinisiä hoitotuloksia arvioitaessa on tärkeää ottaa huomioon taulukossa esiteltyjen RCT-tutkimusten menetelmien kirjavuus, erilaiset tilastolliset menetelmät ja mahdollisesti liian pieni otoskoko, jotka kaikki voivat aiheuttaa harhaa tuloksiin.

RCT-tutkimusten perusteella tehtyjen meta-analyysien tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 tähän Viitteet 29–31.

Tuoreessa katsausartikkelissa esitettiin viiteen RCT-tutkimukseen perustuva meta-analyysi, jossa oli käytetty SDD-tukihoitoa ei-kirurgisen parodontologisen hoidon lisänä. Meta-analyysin perusteella SDD lisäsi jonkin verran ei-kirurgisen hoidon tehokkuutta, mutta tulos oli tilastollisesti merkitsevä ainoastaan syvien ( $\geq 7$  mm) taskujen osalta. Katsauksessa ehdotettiin, että SDD-hoidosta olisi hyötyä vaikea-asteisen (vaihe III ja IV) parodontiitin tukihoitona. (29)

ADA:n vuonna 2015 julkaisemassa katsausartikkelissa käsiteltiin ei-kirurgisen parodontologisen hoidon tukihoitojen tuloksia RCT-tutkimusten perusteella. Meta-analyysissä todettiin ei-kirurgisen hoidon yksinään parantavan hampaiden CAL-tasoa keskimäärin 0,5 mm. Tutkimusten mukaan hampaiden kiinnitystasoon saatiin keskimäärin 0,35 mm:n lisäys, ei-kirurgisella hoidolla saavutetun lisäksi, jos tähän hoitoon lisättiin matala-annoksinen doksisykliini. (30)

Samankaltaisilla tutkimusasetelmilla tehdyn toisen meta-analyysin perusteella testiryhmässä kiinnitystason lisäys verrattuna lumeryhmään oli keskimäärin 0,88 mm, vaikka tutkimusaineiston testi- ja kontrolliryhmissä oli mukana myös tupakoivia potilaita tasavertaisesti. (31) SDD-tukihoito saattaa hyödyttää myös parodontiitille erityisen alttiita potilaita, kuten tupakoitsijoita ja geneettisesti alttiita henkilöitä. Erityisesti SDD saattaa hyödyttää potilaita, joilla kudostuhon määrä on suuri suhteessa biofilmin / plakkiretentoiden määrään. Näiden potilaiden geneettistä alttiutta parodontiitille pidetään merkittävänä. Lääkkeen vaikutus jatkui lääkehoidon loputtua, eikä rebound-ilmiötä, jossa lääkityksellä hoidettu oire palaa entistä voimakkaampana lääkityksen loppumisen jälkeen, ole havaittu. (17)

#### *Kliiniset hoitotulokset tupakoitsijoilla (väliotsikko)*

Tupakoinnin haitallinen vaikutus parodontiumin terveyteen ja parodontiitin hoitovasteeseen on osoitettu useissa tutkimuksissa (32). Kahden RCT-tutkimuksen perusteella tehdyssä meta-analyysissä verrattiin neljän tutkimusryhmän vastetta ei-kirurgiselle parodontiitin hoidolle:



tupakoitsijat/SDD, tupakoitsijat/lume, ei-tupakoitsijat/SDD, ei-tupakoitsijat/lume. Paras hoitotulos havaittiin ei-tupakoitsijoilla, jotka saivat SDD-tukihoitoa, ja melko tasavertainen tulos oli ei-tupakoitsijoilla, jotka saivat lumelääkettä ja SDD-tukihoidossa olleilla tupakoitsijoilla. Huonoin tulos oli lumelääkeryhmän tupakoitsijoilla. Tämän meta-analyysin perusteella SDD-tukihoito on tehokas sekä tupakoitsijoilla että ei-tupakoitsijoilla. (33) Pelkästään tupakoitsijoilla tehdyssä RCT-tutkimuksessa kolmen kuukauden SDD-tukihoidon ei sen sijaan todettu tuovan lisähyötyä kliinisten tai biokemiallisten mittarien perusteella. (25)

#### *Vaikutukset parodontaalikudoksen inflammaatioon*

Ientaskunesteen sytokiini-kemokiinitasoja tutkittaessa SDD-lääkitystä saaneilla havaittiin tilastollisesti merkitsevästi enemmän gingivaali-indeksin parantumista, ientaskusyvyvyksien madaltumista, kliinisen kiinnitystason parantumista ja IL-6-tasojen pienenemistä verrattuna lumeryhmään. SDD-hoito aiheutti tasaisen anti-inflammatoristen sytokiinien, IL-4- ja IL-10-vasteen. Tämän tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että parodontologisen perushoidon lisänä SDD edisti proinflammatoristen sytokiinien suppressiota ja lisäsi anti-inflammatorisia sytokiineja sekä vähensi huonosti hoitoon vastaavien ientaskujen inflammaatiota. (24) Tuoreemmassa tutkimuksessa taas todettiin vuoden seurannassa sekä SDD- että lumeryhmissä merkittävä ientaskunesteen MMP-8, MMP-9, myeloperoksidaasi- (MPO) ja osteoprotegeriinitasojen (OPG) paraneminen lähtötasoon verrattuna, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Molemmat ryhmät saivat ei-kirurgisen ja suun omahoidon ohjauksen sisältävän parodontologisen hoidon, ja siksi ientaskun biomarkkereiden paranemisen pääteltiin aiheutuneen siitä. (28)

#### *Mikrobiologiset vaikutukset elimistöön*

Huoli mikrobilääkkeiden vaikutuksista elimistöön ja ympäristöön kasvaa mikrobilääkeresistenssin lisääntymisen vuoksi. Aiempi altistus antibioottiannoksille vaikuttaa bakteerien antimikrobiresistenssiin (34). Biofilmissä kasvavat bakteerit, kuten parodontiittiin assosioituvat mikrobilajit, ovat 1000–1500 kertaa vastustuskykyisempiä antibiooteille kuin irrallaan ympäristöstään olevat bakteerit. Biofilmin bakteereilla on monia keinoja torjua antibioottien vaikutuksia. Bakteerit myös siirtävät antimikrobiresistenssin geenejä bakteerisolujen välisen DNA:n siirtämisen avulla. Näin resistenssigeenit leviävät bakteeripopulaatiossa. (35)

Koska parodontiitti on pitkäaikaista ja jatkuvaa hoitoa vaativa krooninen sairaus, sen hoidossa vältetään nykyään antibioottikuureja. Hoitoa pyritään suuntaamaan isännän vasteen muokkaamiseen, kuten esimerkiksi SDD-hoitoon. SDD:n mikrobiologisia vaikutuksia on tarkasteltu useissa tutkimuksissa ja haluttu varmistua siitä, ettei tämä ei-antibioottinen annos varmasti vaikuta elimistön mikrobeihin. SDD-hoidon vaikutusta ulosteen ja naisilla emättimen mikrobi profiiliin ja mikrobien antibioottiresistenssiin on tutkittu RCT-tutkimuksessa 69 koehenkilöllä, eikä tässä havaittu lume- ja tutkimusryhmän välillä eroja viljelymenetelmin analysoiduissa anaerobibakteerien määrässä, opportunistipatogeenien esiintymisessä tai antibioottiresistenttien bakteerien määrässä (16). Uudet tutkimusmenetelmät voivat kuitenkin tulevaisuudessa tuoda uutta tietoa SDD:n turvallisuudesta. Sian paksusuolen olosuhteita mallintavassa laboratorionkokeessa testattiin pienten doksisykliinimäärien vaikutusta mikrobistoon ja antibioottiresistenssiin sekä resistenssigeenien esiintymiseen. Tutkimuksessa bakteeriaktiivisuus väheni huomattavasti doksisykliiniannoksilla, jotka käytännössä saavutetaan, kun sialle syötettävä ruoka sisältää 3 % terapeuttisesta (antimikrobisesta) doksisykliiniannoksesta. Laboratoriotutkimuksen johtopäätöksenä oli, että matalat doksisykliinikonsentraatiot aiheuttivat valintapainetta antibioottiresistenttejä bakteereja kohtaan ja mikrobiaktiivisuuden heikkenemistä. (36) Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella SDD ei aiheuta antibioottiresistenssiä, mutta uudet tutkimukset antavat tulevaisuudessa varmasti tästä lisätietoa.

## *Tulevaisuudennäkymiä*

Viimeaikainen ei-antibioottisten tetrasykliinijohdannaisten tutkimus on kohdistunut kemiallisesti modifioituihin tetrasykliineihin (CMT, chemically modified tetracyclines) sekä kurkumiinijohdannaisiin, jotka eivät varsinaisesti ole tetrasykliinijohdannaisia, mutta muistuttavat niitä kemiallisesti. Kemiallisesti modifioidut tetrasykliinit ovat MMP-entsyymejä estäviä entsyymejä, eli ne estävät kollageenin hajottamista samaan tapaan kuin SDD. Kemiallisesti modifioidusta tetrasykliinistä on kokonaan poistettu osa, joka aikaansaa antibakteerisen vaikutuksen MMP-entsyymien inhiboinnin toimiessa samanaikaisesti. Kemiallisesti modifioiduista tetrasykliineistä ei kuitenkaan ole saatu sopivia lääkeaineita parodontiitin hoitoon niiden systeemisten sivuvaikutusten vuoksi (12). Kurkumiinijohdannaiset taas ovat kemialliselta rakenteeltaan hyvin samankaltaisia tetrasykliinien kanssa. Kurkumiini-2,2,4:n on havaittu tehokkaasti estävän tulehduksen välittäjäaineiden ja MMP-entsyymien toimintaa sekä alveoliluukatoa eläinkokeissa. Kliinisiä tutkimuksia kurkumiinin käytöstä parodontiittipotilailla ei kuitenkaan ole vielä tehty. (13) Kurkumiinivalmisteita on myynnissä luontaistuoteliikkeissä, vaikka kurkumalle ei ole voimassa Euroopan elintarviketurvallisuusviraston EFSA:n hyväksymiä terveystuotteita.

## **Yhteenveto**

Arvioitaessa SDD-lääkehoidon tehokkuutta parodontiitin hoidossa on suhteutettava lääkkeen tuoma hyöty parodontologisella ei-kirurgisella hoidolla saatavaan hyötyyn. Pelkästään ei-kirurgisesti hoidetuilla parodontiittipotilailla keskisyvien ientaskujen on todettu paranevan keskimäärin 1,5 mm, ja SDD-hoito kohentaa tulosta keskimäärin 0,2 mm, joka kuitenkin saavuttaa tilastollisen merkitsevyyden (22). Kliinisessä työssä tällaista eroa tuskin havaitsee. Toisaalta tutkimustulokset ovat keskiarvoja: osa potilaista hyötyy hoidosta enemmän ja osa vähemmän. Merkittävä hyöty

potilaalle saattaa olla se, että parodontiumin inflammaatiotaso pysyy paremmin hallinnassa. Tärkeää on siis osata valita tämän hoidon piiriin ne potilaat, joiden voi arvioida siitä selvästi hyötyvän. Huomioitavaa on myös, että parodontiitti on krooninen sairaus, jonka hoito kestää usein vuosikymmeniä. Tällöin pienikin kliininen hyöty voi vuosien mittaan osoittautua merkitykselliseksi.

SDD-hoitoa on verrattu muihin parodontiitin ei-kirurgisen hoidon lisänä käytettäviin tukihoidoihin, kuten systeemiseen antibioottihoitoon tai paikallislääkeaineisiin, ja havaittu sen olevan yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin muut tukihoidot (30). SDD-hoidossa potilaiden hoitomyöntyvyyteen saattavat vaikuttaa lääkekuurin pitkä kesto, pitkäaikaisen lääkekuurin korkeat kustannukset tai doksisykliinin annosteluun liittyvät ohjeet. Ohjeiden mukaan lääke tulee ottaa kaksi tuntia ennen tai jälkeen maitotuotteiden / kalsiumin, magnesiumin tai rautalisän käytön. Lisäksi doksisykliinillä on lääkeaineinteraktioita tiettyjen epilepsialääkkeiden, antibioottien ja paljon käytettyjen mahalaukun protonipumpun estäjien kanssa (37). SDD ei myöskään sovi raskaana oleville. Yleisesti ottaen SDD on ollut hyvin siedetty lääke pitkissäkin tutkimuksissa (29). Vain yhdessä 151 henkilön tutkimuksessa on havaittu tilastollisesti merkitsevä maksaentsyymi ALT:n (alaniiniaminotrasferaasi) nousu neljällä tutkimusryhmän potilaalla mutta vain yhdellä kontrolliryhmäläisellä, joskin tämä on tutkimusartikkelissa todettu kliinisesti merkityksettömäksi seikaksi (19). Tutkimusnäyttö pitkän lääkekuurin yhteydestä antibioottiresistenssin kehittymiseen on puutteellista: resistenssigeenejä tulisi etsiä moderneilla sekvensointimenetelmillä, jotta voitaisiin vahvistaa, että antibioottiresistenssiä ei kehity.

Hoidon kannalta merkityksellistä on myös se, onko parodontiittipotilas muuten terve, vai onko hänellä perussairauksia. Esimerkiksi sepelvaltimotauti- tai diabetespotilaalla parodontiitin hoidossa tulee ottaa huomioon koko elimistön inflammaatiokuorma, jota parodontiumin tulehdustila väistämättä kasvattaa. Parodontiumin tulehdustila voi lisätä diabeteksen tai sepelvaltimotaudin komplisoitumista. (38) Erityisesti näillä potilailla on parodontiumin inflammaation hallinta

kriittisen tärkeää. Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että SDD vähentää tehokkaasti endotoksiinin (LPS) tai CRP-kompleksin stimuloimaa sytokiiniin (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1) tuotantoa mononukleaarista valkosoluista. Tällainen tulehduksen välittäjäaineiden kaskadi käynnistyy elimistössä sekä parodontiitin että sepelvaltimotaudin käynnistämänä. (39) SDD-hoidolla voitaisiin siis mahdollisesti edistää molempien sairauksien hoitotasapainoa.

Diabeteksen hoidossa tärkeä mittari on sokerihemoglobiini, HbA<sub>1c</sub>. Sen taso kertoo diabeteksen hoitotasapainosta, ja korkea HbA<sub>1c</sub> on yhteydessä diabeteksen komplikaatioihin, kuten vaikeampaan parodontiittiin (40). Yhdysvalloissa tehdyssä laajassa, usean tutkimusyksikön RCT-tutkimuksessa todettiin, että ei-kirurgisesta parodontologisesta hoidosta oli hyötyä tyypin 2 diabeetikoilla keskivaikean tai vaikean parodontiitin hoidossa, mutta se ei parantanut diabeetikkojen HbA<sub>1c</sub>-arvoja (41). Alustavien tutkimustulosten mukaan parodontiitin ei-kirurginen hoito yhdistettynä kolmen kuukauden SDD-tukihoitoon paransi HbA<sub>1c</sub>-tasoja kliinisesti merkittävästi, kun taas ei-kirurginen hoito yksinään tai kahden viikon antibioottitukihoidon kera eivät tätä muutosta saaneet aikaan (42).

Reumaa sairastavilla esiintyy enemmän vaikea-asteista parodontiittia kuin ei-reumaatikoilla, ja vaikeaa parodontiittia sairastavilla reumasairauden aktiivisuus on suurempaa. (43) Parodontiitin anti-infektiivisen hoidon on todettu vähentävän reuman aktiivisuutta elimistön inflammaatiokuorman pienentyessä. Sekä reumaan että parodontiittin liittyy sidekudoksen tuhoa, jota voitaisiin hillitä matala-annoksisella doksisyliinillä, joka vähentää MMP:ien aktiivisuutta kudoksissa. (44) Matala-annoksisen doksisykliinin käytöstä reuman hoidossa yhdessä metotreksaatin kanssa on lupaavia tutkimustuloksia (45). Reumaa ja parodontiittia sairastavan potilaan lääkehoitoa kannattaa siis pohtia yhdessä reumatologin kanssa.

Tutkimustulokset SDD-hoidon tehokkuudesta tupakoivilla parodontiittipotilailla ovat ristiriitaisia. Tupakointi vaikuttaa hyvin kokonaisvaltaisesti parodontiumiin, kuten sen verenkiertoon ja

sytokiineihin. On selvää, että tupakoiville parodontiittipotilaille tupakoinnin lopettaminen on ensisijainen edellytys hoidon mahdolliselle onnistumiselle. Monissa tässä artikkelissa käsitellyissä RCT-tutkimuksissa tupakoivat ovat osana tutkimusryhmiä ilman, että tupakoinnin vaikutusta sekoittavana tekijänä olisi otettu huomioon. Preshaw ym. (2005) katsausartikkelin meta-analyysin perusteella SDD tehoaa kroonisen parodontiitin tukihoitona sekä tupakoitsijoilla että ei-tupakoitsijoilla. (33) Kokonaan tupakoitsijoilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ei ollut tupakoimattomia kontrolliryhmää, ei havaittu hyötyä SDD:stä. (25) . Tarvitaan lisää tupakoimattomien ja tupakoivien ryhmiä vertaavia RCT-tutkimuksia selvittämään, hyödyttääkö SDD-hoito tupakoivaa parodontiittipotilasta.

Lyhyt 1—2 viikon antibioottikuuri tähtää parodontaali-infektion hallintaan hillitsemällä parodontiittiin assosioituvien mikrobien kasvua biofilmissä ja siten se tähtää myös hoidon parempaan kliiniseen lopputulokseen kuin pelkällä ei-kirurgisella parodontaalihoidolla voidaan saavuttaa. Välillisesti mikrobilääke vähentää myös kudoksen inflammaatiota. Suomalainen Parodontiitti Käypä hoito -suositus huomioi lyhyen mikrobilääkityksen vaikean parodontiitin mahdollisesti edellyttämänä hoitona erityisesti aggressiivisissa tautimuodoissa (1). Vaiheen I—III parodontiitin hoitoa käsittelevä eurooppalainen hoitosuositus toteaa, että antibioottien käyttöä ei-kirurgisen hoidon tukena voidaan harkita rajatuille potilasryhmille, kuten nuorille aikuisille, joilla on yleistynyt vaiheen III parodontiitti (46). Ruotsin kansalliset hoitosuositukset (Nationella riktlinjer för tandvård) kehottavat välttämään antibioottien käyttöä parodontiitin lisähoitona aikuispotilailla resistenssikehityksen riskiä korostaen (47). Erona lyhyeen mikrobilääkekuuriin ei-antimikrobinen SDD-lääkitys kohdistuu suoraan inflammaation ja sen aiheuttaman kudostuhoon hallintaan niillä parodontiittipotilailla, joilla pitkälle edennyt tautitila osoittaa voimakasta isäntäyksilön immunoinflammatorista perimän säätelemää vastetta mikrobiärsykkeelle. Tämä edellyttää pitkää lääkekuuria verrattuna infektion pysäyttämiseen tähtäävään kestoaltaan lyhyeen mikrobilääkkeeseen. Kummankin, vaikutustavaltaan erilaisen, lääkitysmuodon käyttöön

päätyminen edellyttää huolellisen ei-kirurgisen parodontologisen hoidon lisäksi oikeaa potilasvalintaa ja perusteellista harkintaa. SDD-hoidon pitkäkestoisuuden takia on syytä huomioida lääkkeenkäytön aikaisten haittavaikutusten ilmenemisen lisäksi myös resistenssikehityksen mahdollisuus, jota ei ole toistaiseksi tutkittu moderneja sekvensointimenetelmiä käyttäen.

Kenelle SDD-hoitoa voi suositella? Tutkimusnäytön perusteella SDD-hoidosta saatava hyöty on merkittävin vähintään seitsemän millimetrin jäännötaskuissa. Tämän perusteella voimme päätellä, että SDD-hoito hyödyttää lähinnä vaikea-asteista, vaiheen III ja IV parodontiittia sairastavia potilaita. (29) Tuoreessa eurooppalaisessa vaiheen I–III parodontiitin hoitoa käsittelevässä hoitosuosituksessa ei kuitenkaan suositella matala-annoksisen doksisykliinin käyttöä parodontiitin tukihoidona (46). Vaiheen IV parodontiitin eurooppalaisessa hoitosuosituksessa ei ole käsitelty lainkaan lääkkeellisiä tukihaittoja (48). Toisaalta ADA on raportoinut ei-kirurgisen parodontologisen hoidon yksinään tai yhdistettynä 3–9 kuukauden SDD-tukihoidon olevan parhaiten tieteelliseen näyttöön perustuvaa parodontiitin hoitoa turvallisuuden ja tehokkuuden suhteen (30). SDD-hoidon käytössä on siis myös kulttuurieroja. Suomalainen parodontiitin Käypä hoito -suositus toteaa: ”Anti-infektiivisen hoidon lisänä voidaan huonosti hoitoon reagoivilla potilailla harkita anti-inflammatorista pieniannoksista doksisykliinilääkitystä. Tämä lääkitys saattaa vähentää parodontiitin kudostuhonaa ja edistää parodontiitin paranemista”. (1)

SDD-hoito on siis tarkkaan valittujen potilasryhmien hoitoon soveltuva lääke. Yksi hoidosta hyötyvä ryhmä voisi löytyä parodontiittipotilaista, joilla voimakas puolustusvaste ilmenee nopeasti etenevänä kudostuhona huolimatta biofilmin ja sitä retentivien tekijöiden pienestä määrästä. Tällä potilasryhmällä hoitovaste tavanomaiseen parodontiitin hoitoon on usein huono. Parodontiitti on krooninen sairaus, joka heikentää elämänlaatua ja voi aiheuttaa hampaiden menetyksiä. Kaikissa tapauksissa parodontiittipotilaille tulee yksilöllisesti määritellä ylläpito- ja hoitoväli. SDD-hoidon mahdollisesti aiheuttamasta antimikrobiresistenssigeenien kehityksestä ei vielä varmasti tiedetä, joten uusia tutkimuksia sen osalta kaivataan, ja niiden tuloksia kannattaa seurata.

## Kirjallisuus

1. Parodontiitti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2019. [[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)]. Viitattu 16.12.2022.
2. Bartold P, Van Dyke T. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2019; 46: 6–11.
3. Kornman K. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79: 1560–1568.
4. Kornman K, Giannobile W, Duff G. Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? *Periodontol 2000*. 2017; 75: 353–371.
5. Golub L, Sorsa T, Lee H. ym. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 100.
6. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*. 1993; 3:39.
7. Boelen G, Boute L, d’Hoop J, EzEldeen M, Lambrichts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clin Oral Invest* 2019; 23: 2823–2835.
8. Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K, Hallinen S, Otso L, Lauhio A. ym. Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases: a review article. *J Periodontol* 1993; 64: 82–88.
9. Walker C, Thomas J, Nangó S, Lennon J, Wetzel J, Powala C. Long-Term Treatment With Subantimicrobial Dose Doxycycline Exerts No Antibacterial Effect on the Subgingival Microflora Associated With Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 2000; 71: 1465–1471.
10. Choi D-H, Moon I-S, Choi B-K, Paik J-W, Kim Y-S, Choi S-H. ym. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue



- MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 39: 20–26.
11. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 474–484.
  12. Golub LM, Lee H. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol* 2000. 2020; 82: 186–204.
  13. Preshaw P. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol* 2000. 2018; 76: 131–149.
  14. Golub L, Lee H, Ryan M, Giannobile W, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12: 12–26.
  15. Walker C, Puumala S, Golub L, Stoner J, Reinhardt R, His-Ming L. ym. Subantimicrobial dose doxycycline effects on osteopenic bone loss: Microbiologic results. *J Periodontol* 2007; 78: 1590–1601.
  16. Walker C, Preshaw P, Novak J, Hefti A, Bradshaw M, Powala C. Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1163–1169.
  17. Caton J, Ryan M. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacological Research* 2011; 63: 114–120.
  18. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2011; 82: 452–461.
  19. Caton J, Ciancio S, Blieden T, Bradshaw M, Crout R, Hefti A. ym. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: Post-treatment effects. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 782–789.

20. Gürkan A, Emingil G, Çınarcık S, Berdeli A. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- $\beta$ 1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2008; 6: 84–92.
21. Preshaw P, Hefti A, Novak M, Michalowicz B, Pihlstrom B, Schoor R ym. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: A multicenter trial. *J Periodontology*. 2004; 75: 1068–1076.
22. Preshaw P, Novak M, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile W. ym. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J Periodontology* 2008; 79: 440–452.
23. Lee J, Lee Y, Shin S, Seol Y, Ku Y, Rhyu I. ym. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J Periodontology* 2004; 75: 1500–1508.
24. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontology* 2011; 82: 452–461.
25. Needleman I, Suvan J, Gilthorpe M, Tucker R, St George G, Giannobile W. ym. A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 325–333.
26. Haffajee A, Torresyap G, Socransky S. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 243–253.
27. Reinhardt R, Stoner J, Golub L, Wolff M, Lee H, Meinberg T. ym. Efficacy of subantimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: Clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 768–775.

28. Emingil G, Gürkan A, Tervahartiala T, Hernandez M, Özgül S, Sorsa T. ym. Adjunctive Effects of a Sub-Antimicrobial Dose of Doxycycline on Clinical Parameters and Potential Biomarkers of Periodontal Tissue Catabolism. *Dent J (Basel)* 2019; 20; 7–9.
29. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol* 2020; 47 (suppl 22): 199–238.
30. Smiley C, Tracy S, Abt E, Michalowicz B, John M, Gunsolley J. ym. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146: 508–524.
31. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontology* 2011; 82: 1570–1581.
32. Leite F, Nascimento G, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med* 2018; 54: 831–841.
33. Preshaw P, Hefti A, Bradshaw M. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 610–616.
34. Bell B, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13.
35. Teughels W, Laleman I, Quirynen M, Jakubovics N. Biofilm and Periodontal Microbiology. Kirjassa: Newman and Carranza's clinical periodontology. 13. painos. Philadelphia: Elsevier; 2020. s.131.
36. De Mulder T, Rasschaert G, Van Coillie E, Van den Meersche T, Haegeman A, Ruttink T. ym. Impact of cross-contamination concentrations of doxycycline hyclate on the microbial

- ecosystem in an ex vivo model of the pig's cecum. *Microbial Drug Resistance*. 2019; 25: 304–315.
37. Lääkeinteraktiot ja haitat. [[Lääkeinteraktiot ja -haitat \(terveysportti.mobi\)](#)]. Viitattu 3.8.2021.
38. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000* 2015; 69: 255–273.
39. Gu Y, Lee H, Sorsa T, Salminen A, Ryan M, Slepian M. ym. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A mechanistic link between local and systemic inflammation. *Pharmacol Res* 2011; 64: 573–579.
40. Golub L, Elburki M, Walker C, Ryan M, Sorsa T, Tenenbaum H ym. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *Int Dent J* 2016; 66: 127–35.
41. Engebretson S, Hyman L, Michalowicz B, Schoenfeld E, Gelato M, Hou W. ym. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2523–32.
42. Engebretson S, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res* 2011; 64: 624–9.
43. De Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, Van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R222.
44. Payne J, Golub L, Thiele G, Mikuls T. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2: 20–29.

45. O'Dell J, Elliott J, Mallek J, Mikuls T, Weaver C, Glickstein S. ym. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arth Rheum* 2006; 54: 621–7.
46. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T. ym. On behalf of the EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020; 47: 4–60.
47. Nationella riktlinjer för tandvård. Stöd för styrning och ledning 2022. [[www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-9-8114.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-9-8114.pdf)]. Viitattu 27.2.2023.
48. Herrera D, Sanz M, Kerschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T. ym. On behalf of the EFP Workshop Participants and Methodological Consultant. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2022; 49: 4–71.

Kuva 1. Matriksin metalloproteinaasien (MMP) rooli parodontiitin patogeneesissä

Kuva 2. Vuokaavio katsausartikkeliin sopivien RCT-tutkimusten ja katsausartikkelien valinnasta.  
\*Yhdestä RCT-tutkimusaineistosta tehdyt eri muuttujia käsittelevät osatutkimukset (N = 9) laskettiin yhdeksi tutkimukseksi.

Taulukko 1. RCT-tutkimukset SDD:n käytöstä parodontiitin ei-kirurgisen hoidon tukihoitona. Taulukon hoitotulokset otettu tutkimuksen päätepisteessä.

Selitteet taulukon 1 alle:

PD = probing depth, taskusyvyys, CAL = clinical attachment loss, kiinnityskato, ka = keskiarvo, SRP = scaling and root planing, hammaskiven poisto ja juurenpintojen kuntoutus, OHO= omahoidon ohjaus, BOP: bleeding on probing, verenvuoto ientaskumittauksessa. \* = tilastollisesti merkitsevä. †-merkityt luvut arvioitu tutkimusartikkelissa esitetystä kuvaajasta

Taulukko 2. Systemaattisten katsausten perusteella tehtyjen meta-analyysien tulokset SDD-tutkimuksista.

Selitteet taulukon 2 alle:

N-luku sisältää tutkimus- ja lumeryhmän. Ka = keskiarvo, CI = confidence interval, luottamusväli, SRP = scaling and root planing, hammaskiven poisto ja juurenpintojen kuntoutus, CAL = clinical attachment loss, kiinnityskato. \* = tilastollisesti merkitsevä.