

KIMO

Klinische praktijk- richtlijn antibiotica- gebruik in de mond- zorg

Concept, 20-10-2022

Samenvatting

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze KPR is bedoeld voor tandartsen en tandarts-specialisten. Indirect is de KPR tevens van belang voor mondhygiënist (bijv. verlengde arm, verwijzingen), ondanks dat zij geen receptuurbevoegdheid hebben. Ook andere (mond)zorgverleners kunnen hun voordeel doen met deze KPR.

Doelgroep (patiënten)

De richtlijn is van toepassing op alle patiënten die in de richtlijn omschreven invasieve ingrepen in de mondzorg ondergaan (implantologie, bottransplantatie, sinusbodemhelevatie, endodontologie, operatieve verwijdering verstandskiezen, apexresectie, zie specificatie in de betreffende module) en patiënten met de omschreven infecties in het orofaciale gebied (parodontitis, (peri)implantitis, periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis, dentogene infecties en/of abces, zie specificatie in de betreffende module).

Antibioticaprofylaxe – implantologie

Bespreek de voor- en nadelen van antibioticaprofylaxe met de patiënt om gezamenlijk tot een risico-afweging te komen.

Overweeg antibioticaprofylaxe te geven bij:

- Botaugmentatie zonder plaatsing van implantaten (pre-implantologische chirurgie)
- Botaugmentatie in combinatie met plaatsing van implantaten (sinusbodemhelevatie, geleide botregeneratie, *immediate placement procedures*)
- Plaatsing implantaten na eerder implantaatfalen
- Een situatie waarin implantaatfalen kan leiden tot een slechte nieuwe klinische Ausgangssituation (van mucosa en/of bot)
- Aanwezigheid van risicofactoren die van invloed kunnen zijn op de wondgenezing (zoals roken en diabetes mellitus)

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij:

- Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie
- Wekdelenchirurgie
- *Ridge preservation* met gebruik van alleen botsubstituut

Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, wordt een eenmalige dosis amoxicilline 2 gram 30-60 minuten voor de ingreep aanbevolen. Bij allergie voor amoxicilline kan eenmalig 600 mg clindamycine gegeven worden. Er is geen indicatie voor verlengde (*extended*) antibioticaprofylaxe.

Therapeutisch antibioticagebruik – peri-implantitis

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn peri-implantaire infecties](#).

Antibioticaprofylaxe – endodontologie

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij endodontische behandelingen.

Antibioticaprofylaxe – derde molaar

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn derde molaar](#).

Therapeutisch antibioticagebruik – parodontitis¹

Geef NIET routinematig antibiotica voor aanvullende behandeling van parodontitis.

Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica alleen in specifieke situaties zoals bij:

- jonge patiënten met gegeneraliseerde parodontitis stadium III/IV graad C met relatieve plaque- en tandsteenrijke mond
- patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak vanwege parodontitis

en uitsluitend als onderdeel van uitgebreidere behandeling waaronder supra- en subgingivale reiniging en mondhygiëne instructies en na bespreken van voor- en nadelen van behandeling met antibiotica met de patiënt. Tevens moet de patiënt gemotiveerd zijn voor de behandeling.

Als besloten wordt tot behandeling met antibiotica, dan is metronidazol (7 dagen 500 mg 3dd) het eerste middel van keuze. Bij complexe situaties kan, op basis van microbiologisch onderzoek van de subgingivale microflora, een combinatie van amoxicilline en metronidazol (7 dagen 500mg + 500mg 3dd) geïndiceerd zijn.

Therapeutisch antibioticagebruik – dentogene infecties en/of abces²

Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van dentogene infecties en/of een abces.

Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica als er sprake is van een uitbreidend infiltraat of alarm-symptomen (zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise). Overleg of verwijs naar de MKA-chirurg bij twijfel.

Als besloten wordt behandeling met antibiotica, dan is amoxicilline (5 dagen 3dd 500 mg, bij goede klinische respons) het eerste middel van keuze. Bij allergie voor amoxicilline is clindamycine (5 dagen 3dd 600 mg) het alternatief.

Therapeutisch antibioticagebruik – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis²

Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis.

Preventie van MRONJ

Een zorgvuldige anamnese m.b.t. medicatiegebruik is essentieel. Dit geldt ook voor gebruik van botafbraakremmende en anti-angiogenese medicatie in het verleden (neem eerder gebruik van deze medicatie ook op in de ASA-lijst). Bij twijfel over eerder gebruik kan contact opgenomen worden met de voorschrijvers van betreffende medicatie of de apotheker.

¹ Overweeg overleg met de behandelend specialist bij patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), [patiënten met een verhoogd risico op Medication Related Osteonecrosis of the Jaw \(MRONJ\)](#), [patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is](#)

² Overweeg overleg met de behandelend specialist bij patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), [patiënten met een verhoogd risico op Medication Related Osteonecrosis of the Jaw \(MRONJ\)](#), [patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is](#)

- 69 Bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een (invasieve)
70 ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak
71 hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie nu of in het verleden
72 geldt het volgende beleid:
- 73 - Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie wordt GEEN antibioticaprofylaxe
74 aanbevolen.
 - 75 - Bij (spoed)extractie, implantologische en/of parodontale behandeling met botmanipulatie en apexresec-
76 tie:
 - 77 ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden korter dan 24 maanden orale of 6 maanden intraveneuze bo-
78 tafbraakremmende medicatie hebben gebruikt wordt GEEN antibioticaprofylaxe aanbevolen.
 - 79 ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende medicatie heb-
80 ben gebruikt wordt antibioticaprofylaxe aanbevolen.
 - 81 ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden
 - 82 • langer dan 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF
 - 83 • langer dan 6 maanden intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF
 - 84 • anti-angiogenese medicatie
 - 85 hebben gebruikt, dient uiterste terughoudendheid t.a.v. het uitvoeren van de ingreep in acht te
 - 86 worden genomen. Indien de ingreep onvermijdelijk is, dan wordt de ingreep bij voorkeur uitgevoerd
 - 87 in de tweede lijn onder antibioticaprofylaxe.
- 88 Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, is amoxicilline het middel van keuze. Daarbij is geen con-
89 sensus over de dosering. Bij allergie voor amoxicilline kan clindamycine gegeven worden.

90	Inhoudsopgave	
91	SAMENVATTING	1
92	INHOUDSOPGAVE	4
93	INLEIDING	7
94	Introductie	7
95	Voor wie is de richtlijn bedoeld?	7
96	Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?	7
97	Aanleiding voor het maken van de richtlijn	7
98	Afkortingenlijst	8
99	Geldigheid	9
100	Doel	9
101	Doelgroep (patiënten)	9
102	Initiatief	10
103	Financiering	10
104	Samenstelling van de Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC)	10
105	Belangenverklaring	10
106	Methode ontwikkeling	11
107	Werkwijze	11
108	Patiëntenperspectief	14
109	Juridische betekenis van richtlijnen	14
110	Bijlage 1. Implementatieplan (behorend bij module Inleiding)	15
111	Bijlage 2. Kennislacunes (behorend bij module inleiding)	20
112	Bijlage 3. Patiënteninformatie (behorend bij module inleiding)	21
113	ALGEMENE PRINCIPES VAN RATIONEEL ANTIBIOTICAGEBRUIK	23
114	Achtergrond	23
115	Overwegingen bij het voorschrijven van antibiotica	23
116	Indicatie voor antibiotica	24
117	Overwegingen bij het juist gebruik van antibiotica	25
118	ANTIBIOTICAPROFYLAXE – IMPLANTOLOGIE	29
119	Uitgangsvraag	29
120	Achtergrond	29
121	Methoden	29
122	Resultaten	29
123	Conclusies	32
124	Van bewijs naar aanbeveling	32
125	Aanbeveling	33
126	Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module implantologie)	35
127	Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module implantologie)	36
128	Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module implantologie)	38
129	Bijlage 4. GRADE Evidence Profiles (behorend bij module implantologie)	46
130	THERAPEUTISCH ANTIBIOTICAGEBRUIK – PERI-IMPLANTITIS	47
131	Uitgangsvraag	47
132	Onderbouwing	47
133	Van bewijs naar aanbeveling	47
134	Aanbeveling	47
135	ANTIBIOTICAPROFYLAXE – ENDODONTOLOGIE	48
136	Uitgangsvraag	48
137	Achtergrond	48
138	Methoden	48
139	Resultaten	48

140	Conclusie	49
141	Van bewijs naar aanbeveling.....	49
142	Aanbeveling	50
143	Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module endodontologie)	51
144	Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module endodontologie)	52
145	Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module endodontologie).....	53
146	Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module endodontologie)	54
147	ANTIBIOTICAPROFYLAXE – DERDE MOLAAR	55
148	Uitgangsvraag	55
149	Onderbouwing	55
150	Van bewijs naar aanbeveling.....	55
151	Aanbeveling	55
152	THERAPEUTISCH ANTIBIOTICAGEBRUIK – PARODONTITIS	56
153	Uitgangsvraag	56
154	Achtergrond	56
155	Methoden.....	56
156	Resultaten	56
157	Conclusies	63
158	Van bewijs naar aanbeveling.....	64
159	Aanbeveling	66
160	Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module parodontitis)	67
161	Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module parodontitis)	69
162	Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module parodontitis)	71
163	Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module parodontitis).....	87
164	THERAPEUTISCH ANTIBIOTICAGEBRUIK – PERIAPICAAL GRANULOOM/PARODONTITIS APICALIS	88
165	Uitgangsvraag	88
166	Achtergrond	88
167	Methoden.....	88
168	Resultaten	88
169	Conclusie.....	89
170	Van bewijs naar aanbeveling.....	89
171	Aanbeveling	90
172	Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis).....	91
173	Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis).....	93
174	Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)	94
175	Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)	96
176	THERAPEUTISCH ANTIBIOTICAGEBRUIK – DENTOGENE INFECTIES EN/OF ABCES.....	97
177	Uitgangsvraag	97
178	Achtergrond	97
179	Methoden.....	97
180	Resultaten	97
181	Conclusie.....	98
182	Van bewijs naar aanbeveling.....	98
183	Aanbeveling	99
184	Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)	100
185	Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)	102
186	Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)	103
187	Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)	105
188	PREVENTIE VAN MRONJ – PATIËNTEN MET BOTAFBRAAKREMMEDE OF ANTI-ANGIOGENESE MEDICATIE	106
189	Uitgangsvraag	106

190	Achtergrond	106
191	Methoden.....	107
192	Resultaten	108
193	Conclusie.....	108
194	Van bewijs naar aanbeveling.....	108
195	Aanbeveling	109
196	Bijlage 1. Stof- en handelsnamen van in Nederland geregistreerde botafbraakremmende en anti-angiogenese	
197	medicatie (bekend met bijwerking MRONJ)* (behorend bij module preventie van MRONJ)	111
198	Bijlage 2. Zoekstrategie (behorend bij module preventie van MRONJ)	112
199	Bijlage 3. Literatuurselectie (behorend bij module preventie van MRONJ)	114
200	Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module preventie van MRONJ)	115
201	LITERATUUR	116
202		

Inleiding

Introductie

De volgende onderwerpen komen in deze klinische praktijkrichtlijn (KPR) aan de orde:

- Algemene principes van rationeel antibioticagebruik
- Indicaties voor profylactisch antibioticagebruik, incl. preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ)
- Indicaties voor therapeutisch antibioticagebruik

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze KPR is bedoeld voor tandartsen en tandarts-specialisten. Indirect is de KPR tevens van belang voor mondhygiënisten (bijv. verlengde arm, verwijzingen), ondanks dat zij geen receptuurbevoegdheid hebben. Ook andere (mond)zorgverleners kunnen hun voordeel doen met deze KPR.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Zie [werkwijze](#).

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Onder mondzorgprofessionals is door het KIMO in 2019 een peiling gehouden met de vraag voor welk onderwerp een klinische praktijkrichtlijn wenselijk werd geacht in het kader van het meerjarenprogramma van het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO). Hieruit kwam naar voren dat antibioticagebruik het meest gewenste onderwerp was in de mondzorgpraktijk.

Tandartsen en tandarts-specialisten schrijven medicatie voor aan patiënten. In de praktijk worden met name antibiotica en NSAID's voorgeschreven. Zo werd in 2018 ruim een kwart miljoen keer amoxicilline voorgeschreven door tandartsen, op een totaal van 365.000 penicillinerecepten. Ook macroliden (37.000) en metronidazol (22.000) staan in de top 7 van meest voorgeschreven medicatie in de mondzorg.(1) Echter ontbreekt een evidence-based richtlijn over juist gebruik van antibiotica. Voor beslissingsondersteuning met betrekking tot NSAID's en overige pijnstillers kan de [NHG-standaard Pijn](#) gebruikt worden, die ook goed toepasbaar is voor de mondzorg.

Het ontbreken van een duidelijke richtlijn over antibioticagebruik in combinatie met de onzekerheid over het gebruik van antibiotica kan leiden tot het ten onrechte voorschrijven van antibiotica of juist het ten onrechte nalaten daarvan (over- en ondergebruik).

In een onderzoek van de KNMT werd het voorschrijfgedrag van tandartsen uitgevraagd aan de hand van fictieve casusbeschrijvingen. Volgens de auteurs van dit artikel beoordeelde 11% van de respondenten de casussen juist, bij 39% zou sprake zijn van onderbehandeling, bij 24% van overbehandeling en bij 26% van zowel over- als onderbehandeling. 55% van de respondenten gaf aan behoefte te hebben aan een richtlijn voor het voorschrijven van antibiotica bij tandheelkundige behandelingen.(2) Ook uit ander Nederlands onderzoek bleek dat tandartsen en studenten tandheelkunde onvoldoende competent zijn in het voorschrijven van medicatie.(3) Ook uit buitenlands onderzoek is dit bekend. Farmacotherapeutische kennis, (4-10) en kennis in voorschrijven van medicatie is beperkt,(11, 12) zowel bij studenten tandheelkunde als bij tandartsen en tandarts-specialisten,(13-15) met name ten aanzien van voorschrijven van antibiotica.(16-20)

Een nadeel van het gebruik van antibiotica is het ontstaan van antimicrobiële resistentie. Dit is een wereldwijd probleem, waarbij de WHO heeft opgeroepen tot verantwoord gebruik van antibiotica. *Antimicrobial stewardship* staat hierbij centraal. Verantwoord antibioticagebruik is belangrijk om resistentie te beperken, zodat ook in de toekomst patiënten succesvol met antibiotica behandeld kunnen worden. Principes van *antimicrobial stewardship* zijn:

- 245 M Microbiologisch onderzoek bepaalt de behandeling waar mogelijk
- 246 I Indicaties voor antibioticagebruik zijn evidence-based
- 247 N Nauw (smal) spectrum vereist
- 248 D Dosering past bij plaats en type infectie
- 249 M Minimaliseer duur van de behandeling
- 250 E Eén antibioticum (monotherapie) in de meeste gevallen

251 Deze principes zijn nog niet volledig geïmplementeerd in de mondzorg.

252 Op 13 december 2019 is een *Invitational Conference* georganiseerd met als doel knelpunten te inventariseren en te prioriteren met betrekking tot antibioticagebruik in de mondzorg.

254 De resultaten van deze bijeenkomst zijn besproken in de Richtlijnadviescommissie (RAC) van het KIMO, die vervolgens besloten heeft tot het instellen van een richtlijnontwikkelcommissie (ROC).

256 Afkortingenlijst

- 95%BI/95%CI 95% betrouwbaarheidsinterval/ 95% confidence interval
- AAOMS American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- AB antibiotica
- AGREE Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
- AMSTAR A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
- AMX amoxicilline
- ASP Antimicrobial Stewardship Programs
- AZI azithromycine
- bijv. bijvoorbeeld
- BOP bleeding on probing
- CAL Clinical Attachment Level
- CCT controlled clinical trial – gecontroleerd klinisch experiment
- DALY Disability Adjusted Life Years
- dgn dagen
- EARS-Net European Antimicrobial Resistance Network
- EBRO evidence-based richtlijnontwikkeling
- EFP European Federation of Periodontology
- FTO farmacotherapeutisch overleg
- FTWV Federatie Tandheelkundige Wetenschappelijke Verenigingen
- g gram
- gem. gemiddeld(e)
- GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- i.v. intraveneus
- IgE Immunoglobuline E
- incl. inclusief
- IV Inverse Variance – omgekeerde variantie
- KIMO Kennisinstituut Mondzorg
- KNMT Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- KPR klinische praktijkrichtlijn
- Ift. leeftijd
- M-H Mantel Haenszel
- m.a.w. met andere woorden
- MD Mean Difference – gemiddeld verschil
- MeSH Medical Subject Heading
- mg milligram
- MKA-chirurg Mond-, kaak- en aangezichts chirurg

- mm	millimeter
- mnd	maanden
- MRONJ	<i>medication related osteonecrosis of the jaw</i> – medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak
- MTZ	metronidazol
- n	number – aantal
- n.v.t.	niet van toepassing
- NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
- NNT	number-needed-to-treat
- NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
- NVvP	Nederlandse Vereniging voor Parodontologie
- p.o.	per os – oraal
- PD	pocket depth – pocketdiepte
- PICO	Patiënt/Populatie, Interventie, Controle, Outcome (uitkomstmaat)
- RAC	richtlijnadviescommissie
- RCT	randomised controlled trial – gerandomiseerd gecontroleerd experiment
- RevMan	ReviewManager
- ROC	richtlijnontwikkelcommissie
- RR	risk ratio – relatief risico
- s.c.	subcutaan
- SD/sd	standaarddeviatie
- SMD	Standardised Mean Difference – gestandaardiseerd gemiddeld verschil
- SWAB	Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid
- WHO	World Health Organization - Wereldgezondheidsorganisatie

Geldigheid

Het KIMO is als houder van deze praktijkrichtlijn de eerstverantwoordelijke voor het actualiseren van de richtlijn. De aan deze praktijkrichtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers ervan delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied. Deze ontwikkelingen kunnen aanleiding zijn om (delen van) de praktijkrichtlijn te herzien voor de geldigheidsdatum. Uiterlijk in december 2027 bepaalt het bestuur van KIMO, mede op advies van de RAC, of deze praktijkrichtlijn nog actueel is. Wanneer nieuwe ontwikkelingen daartoe aanleiding geven, zal dit eerder gebeuren. Als de richtlijn geheel of gedeeltelijk moet worden herzien, dan wordt daarvoor een herzieningstraject gestart, met het instellen van een nieuwe ROC.

Doel

De klinische praktijkrichtlijn 'Antibioticagebruik in de mondzorgpraktijk' heeft als doel het uitbrengen van uniforme, zoveel mogelijk wetenschappelijk onderbouwde en hiernaast met klinische ervaring en expertise onderbouwde aanbevelingen met betrekking tot antibioticagebruik in de mondzorg. Daarbij komen profylactisch en therapeutisch gebruik van antibiotica aan de orde. Het doel hiervan is tandartsen en tandarts-specialisten (en mondhygiënist(en)) van aanbevelingen te voorzien, zodat onnodig gebruik van antibiotica wordt voorkómen en aangegeven wordt wanneer antibiotica wél geïndiceerd zijn.

Doelgroep (patiënten)

De richtlijn is van toepassing op alle patiënten die in de richtlijn omschreven invasieve ingrepen in de mondzorg ondergaan (implantologie, bottransplantatie, sinusbodemhelevatie, endodontologie, operatieve verwijdering verstandskiezen, apexresectie, zie specificatie in de betreffende module) en patiënten met de omschreven infecties in het orofaciale gebied (parodontitis, (peri)implantitis, periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis, dentogene infecties en/of abces, zie specificatie in de betreffende module).

Voor de richtlijnen over [endocarditisprofylaxe](#) en [antibioticumbeleid bij mensen met een gewrichtsprothese](#) wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen. Klinische zorg (zorg onder algehele anesthesie en/of opname) valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Initiatief

Op initiatief van het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) is in 2019 gestart met de voorbereiding van de ontwikkeling van deze praktijkrichtlijn. De ontwikkeling van deze praktijkrichtlijn staat in het jaarplan en de meerjarenbegroting van KIMO.

Financiering

De ontwikkeling van de richtlijn 'Antibioticagebruik in de mondzorg' is gefinancierd vanuit het meerjarenprogramma voor klinische praktijkrichtlijnen van KIMO.

Samenstelling van de Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC)

Deze klinische praktijkrichtlijn is ontwikkeld door een door het KIMO benoemde commissie, bestaande uit de volgende personen:

- Prof.dr. F.R. Rozema, hoogleraar orale geneeskunde ACTA/Amsterdam UMC, MKA-chirurg, Amsterdam (voorzitter ROC)
- Drs. M.K. Tuut, epidemioloog/richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld (secretaris ROC)
- Dr. S. Bizzarro, tandarts-parodontoloog, ACTA, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie
- M.J.C. de Bruin, mondhygiënist, Mijdrecht, namens NVM-mondhygiënist
- Dr. J.I. Drouven-Kamstra, MKA-chirurg-implantoloog NVOI, UMCG, Groningen, namens de Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Y.M. Heukelom, tandarts-algemeen practicus, Harmelen, namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- V. Lu, tandarts-algemeen practicus, Utrecht, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- Dr. J. ten Oever, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, namens de Nederlandse Internisten Vereniging
- Dr. A.R. Özok, tandarts-endodontoloog, ACTA, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Endodontologie
- Dr. S.E.C. Pichardo, MKA-chirurg, LUMC, Leiden, namens de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- D.R. Rijkens, tandarts-implantoloog NVOI, ACTA, Amsterdam, namens de Associatie Nederlandse Tandartsen
- T.J.H. Siebers, arts-microbioloog, tandarts niet praktiserend, CERTE Medische Diagnostiek en Advies, Groningen, namens de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

MKT heeft het literatuuronderzoek verricht en concepten voor de richtlijnteksten geschreven, met input en feedback van FRR, SB, MJCDb, JIDK, YMH, VL, JtO, RÖ, SECP, DRR en TJHS. Alle concepten zijn bediscussieerd in online vergaderingen van de ROC. Redactie van de concept richtlijnteksten heeft plaatsgevonden door FRR en MKT, aan de hand van commentaren ingebracht door de leden van de ROC. MKT heeft de ROC-vergaderingen genotuleerd. Alle ROC-leden zijn verantwoordelijk en stemmen in met de volledige tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaring

De leden van de ROC hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met

het onderwerp van de richtlijn. Hierbij is geen belemmering voor participatie in de ROC geconstateerd. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het KIMO.

Methode ontwikkeling

Evidence-based.

Werkwijze

De ontwikkeling van de richtlijn 'Antibioticagebruik in de mondzorg' is uitgevoerd volgens de criteria, die zijn beschreven in het AGREE-II instrument. Dit is een internationaal gevalideerd en geaccepteerd handvat voor de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen.⁽²¹⁾ Daarnaast is gebruik gemaakt van de adviezen van de Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden, zoals beschreven door de Adviesgroep Kwaliteitsstandaarden van het Zorginstituut Nederland.⁽²²⁾ Ook is het Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten 2015, versie 3.0 geraadpleegd.⁽²³⁾

De kracht van het wetenschappelijke bewijs is beoordeeld volgens de principes van de GRADE methodiek. De GRADE evidence profielen zijn gemaakt met de guidelinedevelopment tool (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>). GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (www.gradeworkinggroup.org).

Alle leden van de ROC hebben ten minste geparticipeerd in een eendaagse EBRO-training, verzorgd door KIMO, of zijn geschoold in het ontwikkelen van EBRO-richtlijnen.

Knelpuntenanalyse

Op 13 december 2019 is een *Invitational Conference* georganiseerd met als doel knelpunten te inventariseren en te prioriteren over gebruik van antibiotica in de mondzorg. Voor deze invitational conference waren de volgende partijen uitgenodigd. De deelnemers zijn met een * aangegeven:

- ACTA Amsterdam
- Associatie Nederlandse Tandartsen*
- Consumentenbond
- Federatie Tandheelkundige Wetenschappelijke Verenigingen
- Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik
- Ivoren Kruis
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie*
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Tandheelkunde*
- Ministerie van VWS
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging voor Gerodontologie
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- NVM-mondhygiënist*
- Nederlandse Vereniging van Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie*
- Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Nederlandse Vereniging voor Endodontologie*
- Nederlandse Vereniging voor Parodontologie*
- Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen*
- Opleidingen Mondzorgkunde
- Patiëntenfederatie Nederland
- Radboudumc Tandheelkunde
- Richtlijn Advies Commissie KIMO*
- RIVM

- 369 - Stichting Bijwerkingencentrum Lareb
- 370 - Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid*
- 371 - TNO
- 372 - UMCG, CTM*
- 373 - Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie*
- 374 - Verenso
- 375 - Zorginstituut Nederland
- 376 - Zorgverzekeraars Nederland

377 Een lijst met mogelijke knelpunten is aan de deelnemers van de invitational conference voorgelegd en be-
378 discussieerd. Ook zijn eventuele aanvullende knelpunten geïnventariseerd. Het resultaat van de invitational
379 conference is besproken in de richtlijnadviescommissie van KIMO en de ROC, waarna de knelpunten en uit-
380 gangsvragen zijn vastgesteld. Het richtlijnontwikkeltraject is in maart 2020 van start gegaan.

381 *Uitgangsvragen*

382 Gedurende het richtlijnontwikkeltraject zijn de volgende uitgangsvragen vastgesteld:

- 383 - Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij implantologische behandelingen?
- 384 - Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij endodontische ingrepen?
- 385 - Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij operatieve verwijdering van derde molaren?
- 386 - Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van parodontitis?
- 387 - Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van peri-implantitis?
- 388 - Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van periapicaal granuloom/ paro-
389 dontitis apicalis?
- 390 - Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van dentogene infecties en/of ab-
391 ces?
- 392 - Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd ter preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak
393 (MRONJ) bij patiënten die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of in het
394 verleden hebben gebruikt en die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan?

395 De PICO's zijn uitgewerkt door de bij de ROC betrokken richtlijnmethodoloog, daarbij bijgestaan door in-
396 houdelijk betrokken leden van de ROC per uitgangsvraag.

397 *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

398 Alle modules zijn uitgewerkt met behulp van systematisch literatuuronderzoek, zie voor de uitvoering daar-
399 van de betreffende modules. Een uitzondering is de module over algemene principes van rationeel antibio-
400 ticagebruik, die geschreven is aan de hand van gangbare literatuur. Ook is gebruik gemaakt van richtlijnen
401 uit binnen- en buitenland. Bij het literatuuronderzoek was er telkens sprake van samenwerking tussen de
402 richtlijnmethodoloog en één of meer ROC-leden.

403 *Beoordeling van de literatuur*

404 Alle geselecteerde literatuur is, in full-text, beoordeeld op kwaliteit en inhoud door de aan de ROC verbon-
405 den richtlijnmethodoloog, met input en feedback van inhoudsdeskundigen vanuit de ROC. De bevindingen
406 hieruit zijn samengevat in tabellen met studiekarakteristieken (zie de betreffende modules) en bovendien
407 kort beschreven bij de uitwerking van de uitgangsvragen in de hoofdtekst.

408 De kracht van het wetenschappelijke bewijs is beoordeeld volgens de principes van de GRADE metho-
409 diek.(24-32) GRADE evidence profielen, gemaakt met de *guidelinedevelopment tool* per uitgangsvraag zijn
410 weergegeven (zie de betreffende modules). Op basis van de evidence zijn conclusies geformuleerd, voor-
411 zien van een gradering volgens de GRADE methodiek. De betekenis van deze gradering is als volgt:

412

GRADE	Symbol	Definitie
Hoog	⊕⊕⊕⊕	Het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect
Redelijk	⊕⊕⊕○	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar kan daar substantieel van verschillen
Laag	⊕⊕○○	Het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect
Zeer laag	⊕○○○	Het werkelijke effect verschilt zeer waarschijnlijk substantieel van het geschatte effect

413 Meta-analyses voor deze richtlijn zijn gemaakt met RevMan 5.4.

414 *Van evidence naar aanbevelingen*

415 In de klinische besluitvorming zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten
 416 van belang. Dit betreft onder meer waarden en voorkeuren van patiënten, kosten, balans tussen gewenste
 417 en ongewenste effecten van interventies en organisatorische aspecten.(24, 25, 32). Op basis van de evi-
 418 dence en de overige overwegingen zijn vervolgens door de ROC aanbevelingen geformuleerd.

419 *Indicatorontwikkeling*

420 Deze voorgestelde indicatoren zijn uitdrukkelijk bedoeld voor interne kwaliteitsborging en -verbetering
 421 (met minimale registratielast):

- 422 - Percentage patiënten in de mondzorgpraktijk aan wie antibiotica is voorgeschreven met onderverdeling
- 423 naar indicatie en keuze (middel, dosering, duur) van antibiotica
- 424 - Percentage patiënten bij wie medicatie gerelateerd aan MRONJ is vastgelegd
- 425 - Percentage patiënten aan wie verlengde antibioticaprofylaxe is voorgeschreven

426 *Klankbordgroep*

427 De klankbordgroep is gedurende het ontwikkeltraject van de richtlijn, in het najaar van 2021, schriftelijk be-
 428 naderd om een reactie op de eerste³ conceptversie van de KPR te geven.

429 De leden van de klankbordgroep waren:

- 430 - J.B. Krikken, tandarts-pedodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Kindertandheelkunde
- 431 - G.J.B. Schutte, tandarts, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- 432 - B. van Noordenne, tandarts-parodontoloog, tandarts-implantoloog, namens de Nederlandse Weten-
 433 schappelijke Vereniging van Tandartsen
- 434 - W.M.H. Rademacher, MKA-chirurg in opleiding, namens de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak-
 435 en Aangezichts chirurgie
- 436 - E.S. Hin, tandarts-endodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Endodontologie
- 437 - D.M. Boonzaaijer, tandarts-endodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Endodontologie
- 438 - Dr. A.M.G.A. Laheij, tandarts, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- 439 - P. de Goede, tandarts-geriatrie, namens de Nederlandse Vereniging voor Gerodontologie
- 440 - P. Kroese, adviserend tandarts, namens het Collega Adviserend Tandartsen
- 441 - Prof. dr. B.N.M. Sinha, arts-microbioloog, namens Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
- 442 - B. Polder, tandarts-implantoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- 443 - Dr. M.F. Timmerman, tandarts-parodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie

444 *Commentaar- en autorisatiefase*

445 In januari 2022 is de KPR ter commentaar voorgelegd. De volgende partijen hebben commentaar geleverd:

- 446 - Afdelingen parodontologie academische centra (ACTA, Radboudumc, UMCG)
- 447 - Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

³ De nu voorliggende versie van de KPR betreft de tweede conceptversie.

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Nederlandse Vereniging voor Parodontologie
- NVM-mondhygiënist
- Opleiding mondzorgkunde Groningen
- Radboudumc – Afdeling Tandheelkunde
- Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
- Universitair Medisch Centrum Groningen – Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde
- Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie
- Vereniging Mondzorg voor Bijzondere Zorggroepen

Dit commentaar, alsmede ontwikkelingen in de methodologie van richtlijnontwikkeling, is voor de ROC aanleiding geweest de KPR te herzien, waarbij ook het literatuuronderzoek is geactualiseerd. Dit heeft geleid tot een sterk gewijzigde tweede versie van de concept KPR Antibioticagebruik in de mondzorg, die volgens de ROC duidelijker van opzet is en waarin het commentaar uit de eerste commentaaronde zo goed mogelijk is verwerkt. [deze passage wordt na de tweede commentaaronde aangevuld]

Implementatie

De ontwikkeling van een nieuwe richtlijn is niet los te zien van de invoering ervan. Bij alle fasen van de ontwikkeling van de richtlijn wordt daarom rekening gehouden met de implementatie. Zo zijn bijvoorbeeld bij de invitation conference knelpunten uit de praktijk geïnventariseerd, waarvan het veld graag wil dat ze opgelost worden. Ook bij het formuleren van aanbevelingen wordt rekening gehouden met de implementeerbaarheid daarvan. In het implementatieplan, behorend bij de richtlijn, worden belemmerende en bevorderende factoren voor invoering van de richtlijn besproken. Het inpassen van een richtlijn in de dagelijkse praktijk betekent voor veel gebruikers immers een verandering van routine. Zo stopt het proces niet bij de ontwikkeling en publicatie van de richtlijn, maar is de implementatie ervan een logisch proces in nauwe samenwerking met de leden van het KIMO, de FTWV (Federatie Tandheelkundige Wetenschappelijke Verenigingen) en de KNMT en NVM-mondhygiënist.

Een implementatieplan van deze klinische praktijkrichtlijn is opgenomen in [bijlage 1](#).

Een bijlage met vastgestelde kennislacunes – derhalve aanbevelingen voor nader wetenschappelijk onderzoek – is opgenomen in [bijlage 2](#).

Patiëntenperspectief

Het patiëntenperspectief in deze richtlijn is gewaarborgd door deelname van de Patiëntenfederatie Nederland en de *Invitational Conference* en de brede commentaaronde.

Ook is informatie voor patiënten over deze richtlijn opgenomen in [bijlage 3](#).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan (mond)zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen (mond)zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Bijlage 1. Implementatieplan (behorend bij module Inleiding)

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
Antibioticaprofylaxe – implantologie	Bespreek de voor- en nadelen van antibioticaprofylaxe met de patiënt om gezamenlijk tot een risico-afweging te komen. Overweeg antibioticaprofylaxe te geven bij: - Botaugmentatie zonder plaatsing van implantaten (pre-implantologische chirurgie) - Botaugmentatie in combinatie met plaatsing van implantaten (sinusbodemelevatie, geleide botregeneratie, <i>immediate placement</i> procedures) - Plaatsing implantaten na eerder implantaatfalen - Een situatie waarin implantaatfalen kan leiden tot een slechte nieuwe klinische uitgangssituatie (van mucosa en/of bot) - Aanwezigheid van risicofactoren die van invloed kunnen zijn op de wondgenezing (zoals roken en diabetes mellitus) Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij: - Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie - Wekedenchirurgie - <i>Ridge preservation</i> met gebruik van alleen botsubstituut Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, wordt een eenmalige dosis amoxicilline 2 gram 30-60 minuten voor de ingreep aanbevolen. Bij allergie voor amoxicilline kan eenmalig 600 mg clindamycine gegeven worden. Er is geen indicatie voor verlengde (<i>extended</i>) antibioticaprofylaxe.	- Mondzorgverleners kunnen routinematig antibiotica voorschrijven, waar dat meestal niet nodig is - Mondzorgverleners kunnen verlengde (<i>extended</i>) antibioticaprofylaxe geven, terwijl dit niet geïndiceerd is - Patiënten verwachten/wensen behandeld te worden met antibiotica, waar dat meestal niet geïndiceerd is	- Deskundigheidsbevordering door: ▪ Publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften ▪ Presentaties over de richtlijn op congressen/verenigingsbijeenkomsten ▪ Nascholing mondzorgverleners ▪ Inbedding richtlijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlichting - Implementatie indicatoren	- KNMT - NVMKA - NVOI - Opleidingen tandheelkunde - Patiëntenfederatie Nederland
Therapeutisch antibioticagebruik – peri-implantitis	Zie klinische praktijkrichtlijn peri-implantaire infecties			

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
Antibioticaprofylaxe – endodonto-logie	Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij endodontische be-handelingen.	Geen specifieke knelpunten te ver-wachten		
Antibioticaprofylaxe – derde mo-laar	Zie klinische praktijkrichtlijn derde molaar			
Therapeutisch an-tibioticagebruik – parodontitis	Geef NIET routinematig antibiotica voor aanvullende behandeling van parodontitis. Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica alleen in speci-fieke situaties zoals bij: - jonge patiënten met gegeneraliseerde parodontitis stadium III/IV graad C met relatieve plaque- en tandsteenvrije mond - patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van bo-tafbraak vanwege parodontitis en uitsluitend als onderdeel van uitgebreidere behandeling waaron-der supra- en subgingivale reiniging en mondhygiëne instructies en na bespreken van voor- en nadelen van behandeling met antibiotica met de patiënt. Tevens moet de patiënt gemotiveerd zijn voor de be-handeling. Als besloten wordt tot behandeling met antibiotica, dan is metroni-dazol (7 dagen 500 mg 3dd) het eerste middel van keuze. Bij com-plexe situaties kan, op basis van microbiologisch onderzoek van de sub-gingivale microflora, een combinatie van amoxicilline en metro-nidazol (7 dagen 500mg + 500mg 3dd) geïndiceerd zijn. Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de be-handelend specialist. * Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecom-promitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), patiënten met een verhoogd	- Mondzorgverleners kunnen routi-nematig antibiotica voorschrijven, waar dat meestal niet nodig is - Mondzorgverleners kunnen combi-kuren van antibiotica voorschrij-ven, waar meestal volstaan kan worden met alleen metronidazol - Patiënten verwachten/wensen be-handeld te worden met antibiotica, waar dat meestal niet nodig is	- Deskundigheidsbe-vordering door: ▪ Publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften ▪ Presentaties over de richtlijn op congressen/ verenigingsbij-eenkomsten ▪ Nascholing mondzorgverle-ners ▪ Inbedding richt-lijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlich-tig - Implementatie indi-catoren	- KNMT - NVMKA - NVvP - NVM-Mond-hygiënist - Opleidingen tandheel-kunde en mondzorg-kunde - Patiëntenfe-deratie Ne-derland

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	risico op <i>Medication Related Osteonecrosis of the Jaw</i> (MRONJ), patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is			
Therapeutisch antibioticagebruik – periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis	Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis. Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist. * Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), patiënten met een verhoogd risico op <i>Medication Related Osteonecrosis of the Jaw</i> (MRONJ), patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is	- Mondzorgverleners kunnen routinematig antibiotica voorschrijven, waar dat meestal niet nodig is - Patiënten verwachten/wensen behandeld te worden met antibiotica, waar dat meestal niet nodig is	- Deskundigheidsbevordering door: ▪ Publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften ▪ Presentaties over de richtlijn op congressen/verenigingsbijeenkomsten ▪ Nascholing mondzorgverleners ▪ Inbedding richtlijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlichting - Implementatie indicatoren	- KNMT - NVMKA - Opleidingen tandheelkunde - Patiëntenfederatie Nederland
Therapeutisch antibioticagebruik – dentogene infecties en/of abces	Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van dentogene infecties en/of een abces. Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica als er sprake is van een uitbreidend infiltraat of alarmsymptomen (zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise). Overleg of verwijst	- Mondzorgverleners kunnen routinematig antibiotica voorschrijven, waar dat meestal niet nodig is - Mondzorgverleners kunnen onzeker zijn over de situaties waarin wel behandeling met antibiotica geïndiceerd is	- Deskundigheidsbevordering door: ▪ Publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften	- KNMT - NVMKA - Opleidingen tandheelkunde

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	naar de MKA-chirurg bij twijfel. Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist. Als besloten wordt behandeling met antibiotica, dan is amoxicilline (5 dagen 3dd 500 mg, bij goede klinische respons) het eerste middel van keuze. Bij allergie voor amoxicilline is clindamycine (5 dagen 3dd 600 mg) het alternatief. * Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), patiënten met een verhoogd risico op <i>Medication Related Osteonecrosis of the Jaw</i> (MRONJ), patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is	- Patiënten verwachten/wensen behandeld te worden met antibiotica, waar dat meestal niet nodig is	▪ Presentaties over de richtlijn op congressen/verenigingsbijeenkomsten ▪ Nascholing mondzorgverleners ▪ Inbedding richtlijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlichting - Implementatie indicatoren	- Patiëntenfederatie Nederland
Preventie MRONJ	Een zorgvuldige anamnese m.b.t. medicatiegebruik is essentieel. Dit geldt ook voor gebruik van botafbraakremmende en anti-angiogenese medicatie in het verleden (neem eerder gebruik van deze medicatie ook op in de ASA-lijst). Bij twijfel over eerder gebruik kan contact opgenomen worden met de voorschrijvers van betreffende medicatie of de apotheker. Bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorg-praktijk (polikliniek) die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie nu of in het verleden geldt het volgende beleid: - Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie wordt GEEN antibioticaprofylaxe aanbevolen. - Bij (spoed)extractie, implantologische en/of parodontale behandeling met botmanipulatie en apexresectie:	- Mondzorgverleners kunnen onvoldoende bekend zijn met de risicofactoren, preventieve maatregelen en herkenning (en behandeling) van MRONJ - Medicatiegebruik van patiënten nu én in het verleden (van botafbraakremmende en anti-angiogenese medicatie) kan onvoldoende bekend zijn bij de mondzorgverlener - Patiënten kunnen onvoldoende bekend zijn met de risico's van de in het verleden gebruikte medicatie en daardoor de noodzaak tot het melden van medicatiegebruik nu en in het verleden	- Deskundigheidsbevordering door: ▪ Publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften ▪ Presentaties over de richtlijn op congressen/verenigingsbijeenkomsten ▪ Nascholing mondzorgverleners	- KNMT - NVMKA - KNMP - Opleidingen tandheelkunde - Patiëntenfederatie Nederland

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	▪ Bij patiënten die nu of in het verleden korter dan 24 maanden orale of 6 maanden intraveneuze botafbraakremmende medicatie hebben gebruikt wordt GEEN antibioticaprofylaxe aanbevolen. ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende medicatie hebben gebruikt wordt antibioticaprofylaxe aanbevolen. ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden • langer dan 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF • langer dan 6 maanden intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF • anti-angiogenese medicatie hebben gebruikt, dient uiterste terughoudendheid t.a.v. het uitvoeren van de ingreep in acht te worden genomen. Indien de ingreep onvermijdelijk is, dan wordt de ingreep bij voorkeur uitgevoerd in de tweede lijn onder antibioticaprofylaxe. Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, is amoxicilline het middel van keuze. Daarbij is geen consensus over de dosering. Bij allergie voor amoxicilline kan clindamycine gegeven worden.		▪ Inbedding richtlijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlichting - Verbeteren inzichtelijkheid en actualiteit medicatieoverzicht - Implementatie indicatoren	

493

Bijlage 2. Kennislacunes (behorend bij module inleiding)

Module	Kennislacunes
Antibioticaprofylaxe – implantologie	Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend of er subgroepen patiënten zijn bij wie antibioticaprofylaxe meer of minder zinvol is bij implantologische chirurgie
Therapeutisch antibioticagebruik – peri-implantitis	Zie <i>klinische praktijkrichtlijn peri-implantaire infecties</i>
Antibioticaprofylaxe – endodontologie	Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend of er subgroepen patiënten zijn bij wie antibioticaprofylaxe meer of minder zinvol is bij endodontische behandelingen
Antibioticaprofylaxe – derde molaar	Zie <i>klinische praktijkrichtlijn derde molaar</i>
Therapeutisch antibioticagebruik – parodontitis	
Therapeutisch antibioticagebruik – periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis	Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend of er subgroepen patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis zijn bij wie behandeling met antibiotica meer of minder zinvol is
Therapeutisch antibioticagebruik – dentogene infecties en/of abces	Het is niet bekend of systemisch antibioticagebruik effectief is voor de behandeling van dentogene infecties bij patiënten die in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) behandeld worden.
Preventie MRONJ	Het is niet bekend of antibioticaprofylaxe effectief is in het voorkómen van MRONJ bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan. De optimale duur van antibioticaprofylaxe bij mensen met een verhoogd risico op MRONJ is niet bekend

494

Bijlage 3. Patiënteninformatie (behorend bij module inleiding)

Waarom deze informatie?

Uw mondzorgverlener (tandarts of mondhygiënist) heeft een ingreep voorgesteld waarbij kans is op het ontstaan van een infectie (ontsteking) en die het resultaat van de behandeling kan bedreigen. Of u heeft een infectie in uw mond. Deze informatie gaat over het gebruik van antibiotica in die situaties.

Wanneer zijn antibiotica nodig?

Antibiotica kunnen helpen bij:

- het voorkómen van een infectie (profylactisch gebruik);
- het behandelen van een infectie (therapeutisch gebruik).

Het gebruik van antibiotica heeft ook nadelen:

- Bijwerkingen (bijvoorbeeld diarree en misselijkheid);
- Allergische reacties;
- Er kan resistentie ontstaan. Resistentie betekent dat bepaalde soorten bacteriën ongevoelig zijn geworden voor antibiotica. Dit is een groot probleem, omdat antibiotica dan in de toekomst bij een infectie met deze bacteriën niet meer goed werken.

Om te kijken of antibiotica nodig zijn moet gekeken worden of de voordelen opwegen tegen de nadelen. Uw mondzorgverlener besluit samen met u of antibiotica voorgeschreven worden in uw situatie.

Antibiotica om infecties te voorkomen

Gebruik van antibiotica is vrijwel nooit nodig om een infectie te voorkomen bij ingrepen in de mond. Gebruik van antibiotica doet dan over het algemeen meer kwaad dan goed.

Toch is het in sommige situaties verstandig dat u samen met uw tandarts besluit of antibiotica voorgeschreven worden. Dit is nuttig bij sommige ingrepen in uw mond, bepaalde risicofactoren of op advies van uw huisarts of medisch specialist. De tandarts zal u hierover informeren.

Kaakbotnecrose (afsterven van botweefsel in de kaak)

Een bijzondere situatie geldt voor mensen die bepaalde geneesmiddelen gebruiken of hebben gebruikt.

Het gaat om langdurig gebruik van de volgende geneesmiddelen:

- botafbraakremmende medicatie. Dit wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose of botuitzaaiingen van kanker.
- anti-angiogenese medicatie. Dit wordt gebruikt bij de behandeling van sommige vormen van kanker.

Uw tandarts weet voor welke geneesmiddelen deze bijzondere situatie precies geldt.

Bij sommige ingrepen (trekken van een tand of kies, een wortelpuntbehandeling en bepaalde behandelingen door de tandarts-implantoloog of tandarts-parodontoloog) is er bij mensen die deze geneesmiddelen gebruiken een hogere kans op kaakbotnecrose (dit heet ook wel osteonecrose). Dit is een heel zeldzame, maar ernstige aandoening waarbij het kaakbot afsterft door kaakbotontsteking.

Als u deze geneesmiddelen gebruikt of heeft gebruikt (bij twijfel vraag uw huisarts of apotheker), dan is het belangrijk dat uw mondzorgverlener dit weet. Er kan dan gekeken worden of in uw geval het gebruik van antibiotica verstandig is. Ook kunt u voor de behandelingen eventueel verwezen worden naar een MKA-chirurg.

Antibiotica om infecties te behandelen

Voor de behandeling van infecties is het vaak niet nodig om antibiotica te gebruiken. Hiervoor werken andere tandheelkundige behandelingen beter.

Alleen als er sprake is van niet rustig te krijgen ontstekingen, worden antibiotica voorgeschreven. Bijvoorbeeld als u koorts heeft of problemen met slikken of het openen en sluiten van de mond. Aan bepaalde patiënten met parodontitis (vergevoerde tandvleesontsteking waarbij ook het kaakbot ontstoken kan raken) worden soms ook antibiotica voorgeschreven.

Wat kunt u zelf doen?

Het is belangrijk dat uw mondzorgverlener op de hoogte is van uw medische situatie en de medicijnen die u (heeft) gebruikt. Houd uw mondzorgverlener daarom hiervan op de hoogte.

Als het voor u beter is om antibiotica te slikken, dan is het belangrijk dat u de instructies over gebruik opvolgt. Daarbij is een goede mondverzorging altijd van het grootste belang.

Waarom kreeg ik vroeger wel antibiotica en nu niet meer?

Antibiotica zijn geneesmiddelen die in de praktijk veel werden voorgeschreven. Er zijn hierdoor steeds meer soorten bacteriën ongevoelig geworden voor de bestaande antibiotica (resistentie). Daarom wordt er nu minder vaak antibiotica voorgeschreven, alleen als de voordelen opwegen tegen de nadelen van het gebruik. Bovendien kan de oorzaak van een infectie meestal door een tandheelkundige behandeling worden aangepakt.

Wanneer moet u contact opnemen met uw mondzorgverlener?

Als u denkt dat u een infectie in uw mond heeft, dan kunt u contact opnemen met uw tandarts. Deze kan u dan advies geven.

Als u al wordt behandeld voor een infectie in uw mond en daarbij ook koorts en/of problemen met slikken en/of het openen en sluiten van de mond heeft, dan moet u contact opnemen met uw behandelaar. Dat mag ook in het weekend.

Wilt u naast deze informatie meer weten?

Op de volgende website vindt u meer algemene informatie over gebruik van antibiotica: <https://www.thuisarts.nl/antibiotica/ik-wil-meer-weten-over-antibiotica-en-resistentie>

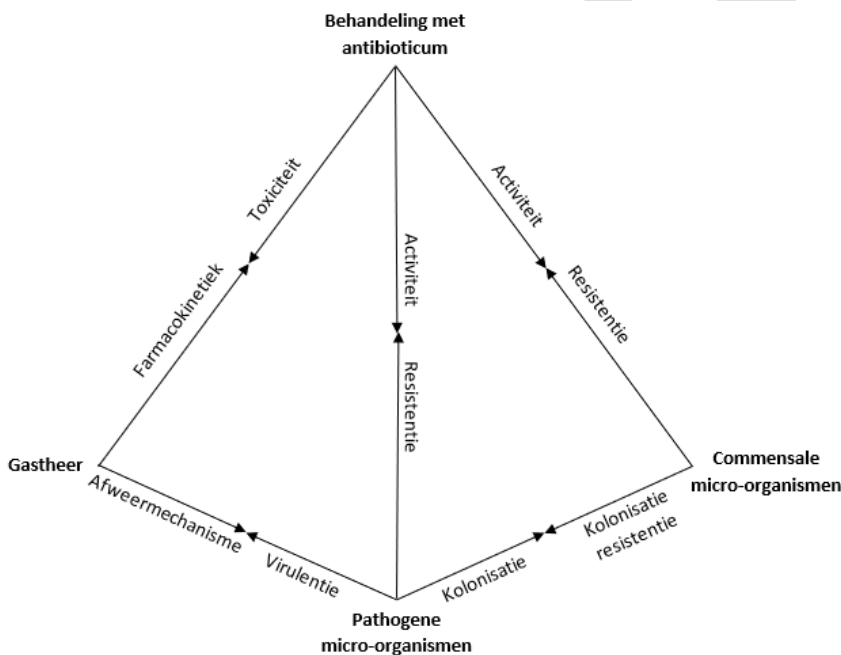
Algemene principes van rationeel antibioticagebruik

Achtergrond

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen dienen de voordelen afgewogen te worden tegen de nadelen. In het bijzonder geldt dit voor het voorschrijven van antibiotica. Dit hoofdstuk beschrijft algemeen geldende principes voor antibioticagebruik in de mondzorg. Het hoofdstuk dient als achtergrondinformatie bij de inhoudelijke modules van de Klinische praktijkrichtlijn 'Antibioticagebruik in de mondzorg'.

Overwegingen bij het voorschrijven van antibiotica

Antimicrobiële middelen zijn geneesmiddelen die tot doel hebben om microbiële pathologie te bestrijden. In de extramurale mondzorg worden per jaar ongeveer 1 miljoen recepten voorgeschreven in Nederland. Ongeveer 40% daarvan betreft antibiotica (met name amoxicilline en in mindere mate macroliden zoals azitromycine). Tandartsen en MKA-chirurgen schreven in 2019 365.000 keer een penicilline (vooral amoxicilline) voor; ongeveer 250.000 van deze recepten werden door tandartsen voorgeschreven.⁽¹⁾ Het proces van de keuze van het juiste antibioticum is complex waarbij er rekening dient te worden gehouden met diverse factoren. Als eerste dient de vraag gesteld te worden of antibiotica geïndiceerd zijn. Als dit het geval is, dan is de keuze voor een antibioticum niet alleen afhankelijk van de te verwachten (of gevonden) micro-organismen met hun bijbehorend gevoeligheidspatroon, maar ook afhankelijk van patiëntfactoren (bijv. overgevoeligheden, nierfunctie etc.) alsmede karakteristieken van antibiotica. Eveneens dient het gebruikte antibioticum zo smal mogelijk te zijn om de eigen microbiota zo min mogelijk te verstoren. Het samenspel van een antibioticum, gastheer, pathogene en commensale micro-organismen wordt getoond in *figuur 1*.



Figuur 1. Interactie tussen antibiotica, gastheer en pathogene en commensale micro-organismen [bewerking van Pulcini et al, 2013(33)]

Criteria die de keuze voor een antibioticum bepalen:

- het antibioticum dient werkzaam te zijn tegen de te verwachten pathogenen;
- het antibioticum dient een voldoende concentratie te bereiken op de plek van infectie. Ter plaatse dient gedurende voldoende tijd een adequate spiegel aanwezig te zijn;
- het antibiotisch spectrum dient zo smal mogelijk te zijn;
- de toedieningsvorm dient geschikt te zijn voor het gekozen antibioticum (bijv. sommige antibiotica kunnen alleen parenteraal worden toegediend);

- uit de antibiotica die in aanmerking komen, dient een middel met de minste toxiciteit te worden geselecteerd;
- als verschillende antibiotica voor toediening in aanmerking komen, dan dient het middel met de minste kosten te worden geselecteerd.

Antibiotica worden dikwijls in overmaat en incorrect voorgeschreven,⁽³⁴⁾ hetgeen antimicrobiële resistentieproblematiek in de hand kan werken. Hierbij valt te denken aan: verkeerde indicatie (bijv. behandeling van een virale infectie van de bovenste luchtwegen), verkeerde keuze van een antibioticum (bijv. dubbele anaerobe dekking bij combinatietherapie), te lage dosering (bijv. als de behandelaar kiest voor een lagere dosering om bijwerkingen te voorkomen), inadequate duur van therapie (bijv. te kort of juist te lang). Tevens kunnen zorgverleners antibiotica voorschrijven uit angst voor therapiefalen, gebrek aan kennis, het ervaren van een 'quick-win' of op basis van verwachtingen van de patiënt (bijv. voorschrijven van een antibioticum bij pulpitis-achtige klachten).⁽³⁵⁻³⁷⁾

Dit alles kan bijdragen aan antibiotische resistentieproblematiek en consequenties hebben voor de gezondheidszorg. Data van het European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) uit 2015 laten zien dat er in Europa circa 671.689 infecties (95% BI: 583.148 – 763.966) waren met resistente bacteriën en dat deze infecties leidden tot circa 874.541 (95% BI: 768.837 – 989.068) voor invaliditeit gecorrigeerde levensjaren (DALYs) en 33.110 (95% BI: 28.480 – 38.430) sterfgevallen in 2015 veroorzaakten.⁽³⁸⁾

Indicatie voor antibiotica

Bij het bepalen van de indicatie voor een antibiotische behandeling is het stellen van een diagnose en indicatie de belangrijkste stap. Antibiotica kunnen om een aantal redenen gebruikt worden: profylaxe, empirische therapie of gerichte therapie ('targeted treatment').

Profylaxe

Antibiotische profylaxe kan gegeven worden om het risico op postoperatieve infecties te verkleinen. Bij het voorschrijven van profylaxe dient dit voordeel afgewogen te worden tegen de mogelijke nadelen. Hierbij valt te denken aan bijwerkingen en de ontwikkeling van resistentie. Voor verdere achtergrond over profylaxe verwijzen wij naar de landelijke SWAB (Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid) richtlijn '[Perioperatieve profylaxe](#)'.

Indien profylaxe wordt gegeven, dan dient het antibioticum werkzaam te zijn tegen de meest voorkomende verwekkers van een postoperatieve wondinfectie. Bij het voorschrijven van profylaxe is het van belang dat er tijdens de start van de chirurgische ingreep een adequate antibiotische weefselspiegel wordt bereikt. Om deze reden dienen de meeste antibiotica 60 minuten voor de ingreep gegeven te worden. Als de ingreep langer duurt dan tweemaal de halfwaardetijd van het gebruikte antibioticum, dan zal deze opnieuw toegediend moeten worden. Dit om een adequate weefselspiegel tot het einde van de ingreep, het sluiten van de wond, te kunnen garanderen. Voor het aansluitend continueren van de antibiotica ('extended profylaxe' of ook wel verlengde profylaxe genoemd) is over het algemeen geen indicatie. Dit is niet effectiever, leidt juist tot onnodige bijwerkingen en bevordert de resistentie-ontwikkeling.^(39, 40)

In een uitgebreide systematische review is gekeken naar de effecten van verlengde profylaxe in vergelijking met eenmalige profylaxe. Er werd geen voordeel gevonden voor verlengde profylaxe.⁽⁴¹⁾ In een observatieve studie onder patiënten die cardiale chirurgie ondergingen, werd gevonden dat verlengde antibiotica-profylaxe (>48 uur) in vergelijking met korte antibioticaprofylaxe (<48 uur) geassocieerd is met het meer optreden van antimicrobiële resistentie.⁽⁴²⁾

Empirische therapie

Empirische therapie is een therapie die gericht is tegen de te verwachten pathogenen. In de mondzorg zal deze manier van gebruik van antibiotica het vaakst voorkomen. De empirische therapie houdt rekening met

de te verwachten verwekkers (in de mondholte zijn dit vaak streptokokken en verschillende anaerobe bacteriën) en hun gevoeligheid voor antibiotica. Lokale regionale antimicrobiële surveillancedata (het voorkomen van, en trends in, antimicrobiële resistentie bij pathogenen) zijn van belang om deze inschatting te kunnen maken.

Empirische antibiotische therapie betreft vaak het gebruik van breedspectrumantibiotica. De breedte van het antibiotische regime dient gemaakt te worden op de klinische ruimte die men heeft. Centraal hierbij staat de vraag hoe ziek de patiënt is en in welke mate het acceptabel is dat het gekozen antibiotische regime niet dekkend is (bijv. is er sprake van een ander pathogeen of is het te verwachten micro-organisme resistent voor het empirisch beleid). Bij een septische patiënt is er bijvoorbeeld minder ruimte dan bij een patiënt met een cellulitis zonder koorts.

De laatste jaren wordt er een toename van resistentie bij micro-organismen gezien. Dit kan worden toegeschreven aan factoren als het eerder gebruik van antibiotica, reizen naar een gebied waar veel antibioticaresistentie voorkomt, of een recente opname in ziekenhuizen. In het laatste voorbeeld kan er uitselectie van een resistente bacterie door behandeling met antibiotica hebben plaatsgevonden (zie *figuur 2*); of de patiënt is gekoloniseerd geraakt met een resistente bacterie die in het ziekenhuis voor komt ('ziekenhuisbacterie').

Gerichte antibiotische behandeling ('targeted approach')

Dit betreft therapie die aangepast is aan een gevonden verwekker. Het uitgangspunt is dat voorafgaande aan start van de empirische antibiotische therapie een microbiële kweek wordt afgenomen zodat de therapie zo spoedig mogelijk aangepast kan worden. Dit dient plaats te vinden op basis van de microbiologische kweekuitslag. Vragen die daarbij gesteld kunnen worden zijn: is het gevonden micro-organisme ook daadwerkelijk de verwachte verwekker? Kunnen er nog meerdere micro-organismen bij betrokken zijn? Hoe kan op basis van het resistentiepatroon van de verwekker versmald worden naar een gerichte, therapie? In de eerste lijn is het bij veel infecties in eerste instantie niet geïndiceerd, omdat er een veel lagere kans op resistente pathogenen is. Bovendien wordt het empirisch antibiotisch beleid vastgesteld (en regelmatig geëvalueerd) op basis van surveillance data. Verder is bij sommige ziektebeelden de afname van een kweek van het aangedane gebied lastig.

Overwegingen bij het juist gebruik van antibiotica

Therapeutisch effect ter plaatse van de infectie

Om effectief te kunnen zijn dient een adequate antibiotische concentratie op de plek van de infectie te worden bereikt. Over het algemeen is dit in de mondholte geen groot probleem. Echter zijn er wel enkele situaties waarbij men zich bedacht moet zijn van het risico op therapiefalen. Zo bestaat bij een (groot) abces de mogelijkheid dat het antibioticum onvoldoende in het abces kan penetreren, hetgeen kan resulteren in falen van de behandeling. Het antibioticum onderdrukt het ziekteproces maar is onvoldoende in staat om het abces op te ruimen.

Een andere mogelijkheid voor falen van de behandeling is dat de empirische antibiotische keuze niet aansluit bij de microbiële verwekker(s) en hun antibiotische gevoeligheid. In de praktijk dient bij therapiefalen – indien mogelijk – een kweek afgenomen te worden om de bacteriële verwekker(s) en hun antibiotische gevoeligheid in kaart te brengen. De antibiotische therapie kan daarna gericht versmald worden op basis van de kweekbevindingen. In de eerstelijns mondzorgpraktijk is de logistiek rondom kweken meestal niet ingericht, in de tweede lijn wel.

Ook zijn niet alle tandheelkundige infecties hetzelfde. Bij parodontitis en peri-implantitis is er sprake van de aanwezigheid van een biofilm. Dit is een driedimensionale structuur van bacteriën die zich in een polysacchariden-matrix bevinden. Hierdoor kunnen antibiotica minder goed doordringen. In vitro- en in vivo-experimenten tonen aan dat de minimale concentratie van een antibioticum om werkzaam te kunnen zijn,

vele malen hoger ligt dan bij bijvoorbeeld een 'standaard' weke delen-infectie. Tevens bevinden bacteriën in zo'n biofilm zich in een status van verminderde metabole activiteit en delen daardoor langzamer. (43, 44) De activiteit van bepaalde antibiotica die bijvoorbeeld specifiek werkzaam zijn tegen actief, delende, bacteriën is daardoor beperkt. Biofilminfecties zijn dan ook lastiger te behandelen infecties.

Het ontstaan van resistentie

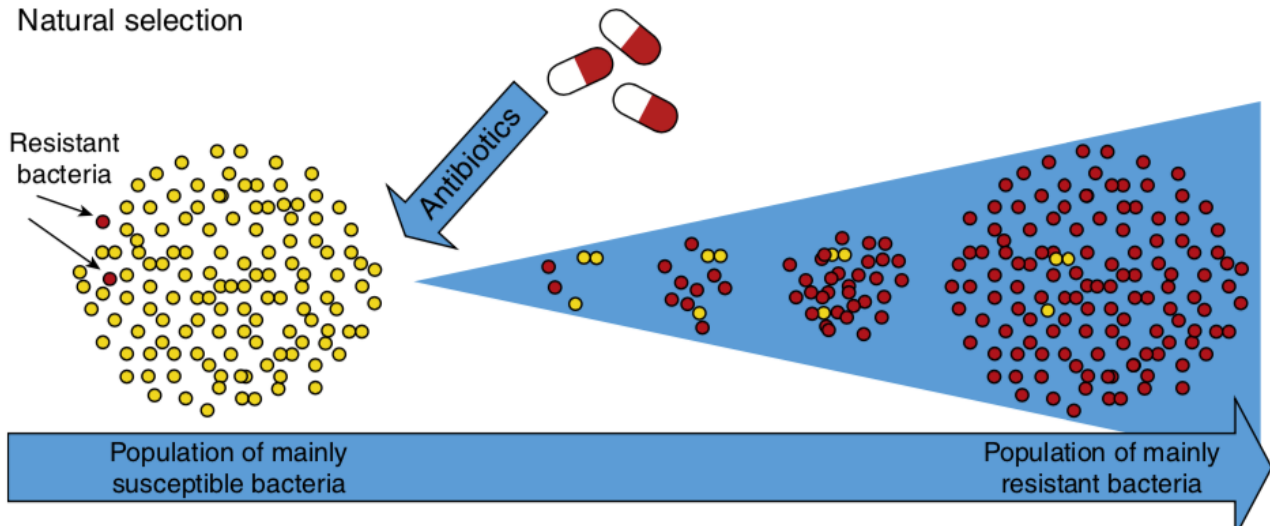
Behalve dat sommige bacteriën al van nature (intrinsiek) resistent zijn voor bepaalde antibiotica kan resistentie zich ook ontwikkelen. Dit is op verschillende manieren mogelijk: resistentie kan ontstaan door een chromosomale mutatie bij een specifieke bacterie, of doordat een bacterie genetisch materiaal uit de omgeving opneemt. Bacteriën kunnen bijvoorbeeld in een biofilm genetisch materiaal uitwisselen en daardoor resistentie verwerven. Klinische relevantie hiervan ontstaat echter vooral bij uitselectie van deze resistente stammen. Doordat een bacteriële populatie aan antibiotica wordt blootgesteld, zullen gevoelige bacteriële stammen worden geëlimineerd, en worden resistente stammen in de gelegenheid gesteld om zich te vermenigvuldigen en verder te prolifereren. Dit resulteert in een populatie die met name bestaat uit resistente stammen (*figuur 2.*) Hoe smaller het spectrum van een voorgeschreven antibioticum, hoe kleiner de kans op het ontwikkelen, en uitgroeien van dergelijke resistente populaties. Bij gerichte therapie kan hierop geanticipeerd worden door het antibioticum aan te passen aan het resistentiepatroon van de verwekker. Het is belangrijk te beseffen dat dit principe van selectie zich niet alleen op de plaats van infectie afspeelt maar overal waar microbiota blootgesteld worden aan antibiotica. Orale antibiotica hebben daarom (negatieve) effecten ver buiten het gebied waar de infectie zich bevindt. In dit opzicht is de topicale toepassing van antibiotica gunstiger. Er treedt elders in het lichaam geen selectie van resistentie stammen op. Daarnaast is er een kleinere kans op systemische bijwerkingen.

De selectie van resistente populaties is niet alleen van belang voor de individuele patiënt (bijv. wanneer een patiënt in de toekomst antibiotisch behandeld zal moeten worden voor een infectie) maar ook voor de samenleving. Een patiënt die gekoloniseerd is met een resistente bacteriële stam kan deze ook in zorginstellingen, vaak via de handen van zorgmedewerkers, overdragen aan andere patiënten. Dit is een reden waarom naast het voorkomen van resistentie, ook infectiepreventiemaatregelen van groot belang zijn. Patiënten die gekoloniseerd raken met resistente micro-organismen hebben een hogere kans op een nadelig beloop van de infectie met complicaties.

De selectie van resistente stammen is ook afhankelijk van het type microbiota waarin de initiële resistente stam zich bevindt. Zo blijkt uit onderzoek dat de orale microbiota zich na antibiotische blootstelling relatief snel herstelt. De microbiota van de darm daarentegen herstelt zich veel minder voorspoedig en zelfs 12 maanden na de antibiotische toediening kunnen er nog resistentiegenen in de feces worden gevonden. (45) Via de ontlasting kunnen resistente stammen ook in het milieu terecht komen, hetgeen resulteert in verdere verspreiding.

Ook kan antibioticagebruik leiden tot een (langdurige) disbalans van de microbiota (dysbiose). Verstoring van de microbiota in de tractus gastro-intestinalis kan resulteren in pathologie. Zo is het gebruik van clindamycine meer geassocieerd met overgroei van *Clostridium difficile* dan smalspectrum penicillines. Daarnaast geldt dat hoe langer een antibioticum wordt gebruikt, hoe groter dit risico is. Toxinen van *Clostridium difficile* kunnen diarree veroorzaken en in sommige gevallen resulteren in een (levensbedreigende) pseudomembraneuze colitis.

Natural selection



Figuur 2. Schematische weergave van het ontstaan van antibioticaresistentie door natuurlijke selectie. In dit voorbeeld is het startpunt een grote bacteriepopulatie die voornamelijk bestaat uit bacteriën die gevoelig zijn voor het antibioticum en een aantal bacteriën die hier toevallig resistent tegen zijn. Na blootstelling aan het antibioticum zullen de meeste gevoelige antibiotica gedood worden. Doordat de kolonisatieweerstand minder wordt en er ruimte ontstaat om uit te groeien, zal het aandeel van de resistente stammen in de populatie toenemen. Het eindresultaat zal een populatie zijn die voornamelijk bestaat uit resistente bacteriën (Figuur overgenomen van website met toestemming van de ReAct group (46)).

Toxiciteit en allergieën

Het antibioticum van voorkeur dient zo weinig mogelijk toxisch te zijn voor de patiënt. Na toediening kan een patiënt klachten als misselijkheid, hoofdpijn of diarree ontwikkelen. Het is van belang om te benadrukken dat het hierbij gaat om bijwerkingen en niet over mogelijke allergieën. In een systematische review over het voorschrijven van antibioticaprofylaxe bij onder andere ingrepen in de mondzorg bleek dat verlengde profylaxe, in vergelijking met eenmalige profylaxe, vaker gepaard gaat met bijwerkingen.(40)

Bij allergieën gaat het om een overgevoelighedsreactie die door antibiotische blootstelling wordt uitgelokt en resulteert in een immunologische reactie. Voor de mondzorg zijn er twee relevante allergische reacties die onderscheiden kunnen worden: de vroege reactie (treedt binnen zes uur op) en de late reactie (kan binnen zes uur optreden, maar meestal na twee tot vijf dagen). De vroege reactie is vaak immunoglobuline E (IgE) gemedieerd en kan urticaria, angio-oedeem en soms anafylaxie veroorzaken. (5) De late reactie betreft vaak een maculopapulaire rash en is T-cel gemedieerd. Hierbij gaat het maar zelden om ernstige cutane reacties.

Ongeveer 10% van alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten rapporteert een 'antibiotica-allergie'. Echter maar bij maximaal 10% van deze gerapporteerde 10% is er sprake van een reële allergie. Dit heeft gevolgen voor de patiënt: er wordt meer breedspectrumantibiotica voorgeschreven of er wordt uitgeweken naar een minder effectief middel met mogelijk meer bijwerkingen. In de praktijk blijkt dat wanneer er eenmaal een antibiotische overgevoelighed in het dossier van de patiënt staat vermeld, deze vaak langdurig gerapporteerd blijft. In het kader van *antimicrobial stewardship* (zie volgende paragraaf) is het van belang om niet-reële overgevoeligheden te identificeren en uit het dossier te verwijderen. Vaak kan dit met een gerichte anamnese. Soms is een consult van een allergoloog nodig (5). Dit komt de patiëntenzorg ten goede. Praktische handvatten voor het omgaan met knelpunten rondom antibiotica-allergie zijn uitgewerkt in de SWAB-richtlijn '[Aanpak bij vermoeden van antibiotica allergie](#)'.

Antimicrobial stewardship

Sinds enkele jaren wordt *antimicrobial stewardship* veel toegepast in de Nederlandse ziekenhuizen. Door middel van de *antimicrobial stewardship programs* (ASP) wordt doelmatig en passend gebruik van antibiotica nagestreefd. Hierbij wordt een balans gezocht tussen de optimale behandeling voor de individuele patiënt (succes van therapie en weinig toxiciteit) en de potentiële negatieve effecten (ontwikkelen van antimicrobiële resistentie) voor toekomstige patiënten respectievelijk de samenleving. *Antimicrobial stewardship* wordt ook wel omschreven als een serie maatregelen die ervoor zorgt dat effectieve antibiotische therapie behouden blijft voor de personen die antibiotica in de toekomst nodig hebben.

Een doelstelling daarbij is om de antibiotische therapie voor de individuele patiënt te optimaliseren. Hierbij valt te denken aan het starten van de juiste empirische antibiotica, kweken afnemen voorafgaand aan start van therapie, evaluatie van de juiste indicatie, tijdig overgaan van intraveneuze naar orale therapie, de juiste behandelduur vaststellen en het 'ontlabelen' van niet-reële overgevoeligheden. Om dit alles te kunnen bereiken is het noodzakelijk dat nationale en ook lokale richtlijnen aanwezig zijn als de norm.

Verder is ook lokale en nationale surveillance van antimicrobiële resistentie (in welke mate resistentie voor bepaalde antibiotica bij specifieke bacteriën voorkomt; en hoe deze zich in de tijd ontwikkelt) van groot belang. Hierbij wordt bijv. jaarlijks de antimicrobiële gevoeligheid in kaart gebracht. Deze cijfers zijn beslissend voor de lokale keuze voor de empirische antibiotische therapie.

Ook in de huisartspraktijk wordt *antimicrobial stewardship* toegepast. Dit aangezien de meeste antibiotica (80%) in de Nederlandse gezondheidszorg in de eerste lijn (inclusief mondzorg) worden voorgeschreven. De eerste lijn heeft dan ook een sleutelpositie in het voorkómen van antibioticaresistentie.⁽⁴⁷⁾ Een voorbeeld hiervan is het geven van spiegelinformatie aan de huisartsen. Data over antibioticagebruik gekoppeld aan indicatie worden via het Farmacotherapeutische overleggen (FTO) in groepsverband in aanwezigheid van een apotheker en veelal arts-microbioloog, teruggekoppeld aan huisartsen. De regionale resistentiecijfers worden hierbij in ogenschouw genomen en er wordt gekeken of het antibiotisch voorschrijfgedrag hierbij aansluit. Dergelijke bijeenkomsten hebben geregeld een thematisch karakter en zijn vaak gebaseerd op recent (herziene) richtlijnen. Deze werkwijze is relevant voor het stimuleren van het doelmatig voorschrijven van antibiotica. Het blijkt dat er tussen huisartsen grote verschillen bestaan in het voorschrijfvolume van antibiotica.

Antibioticaprofylaxe – implantologie

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij implantologische behandelingen?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een implantologische behandeling (inclusief peri-implantologische chirurgie, botregeneratie, aanbrengen membraan of botsubstituut rondom een element, bottransplantatie, augmentatie, sinusbodemelevatie, <i>socket</i> preservatie, <i>alveolar ridge</i> preservatie, wekedelenchirurgie, plaatsen van implantaten) ondergaan*
Interventie	Systemisch profylactisch antibioticagebruik
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	<u>Cruciaal:</u> Postoperatieve infecties Klinisch succes van de ingreep

* De uitgangsvraag heeft geen betrekking op:

- Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied;
- Immungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd): bij deze patiënten zal de indicatie voor antibioticaprofylaxe gesteld moeten worden door de beroepsgroepen die deze patiënten behandelen, bijvoorbeeld infectiologen en oncologen. Bij twijfel zal in voorkomende gevallen overleg met de behandelend specialist nodig zijn;
- *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ): hiervoor wordt verwezen naar de [betreffende module](#);
- Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is: hiervoor wordt verwezen naar de [NHG-behandelrichtlijn endocarditisprofylaxe](#).

Achtergrond

Antibioticaprofylaxe wordt voorafgaand aan de ingreep gegeven, zodat tijdens de ingreep een adequate weefselspiegel wordt verkregen en een eventuele infectie voorkómen kan worden. De afweging om antibioticaprofylaxe voor te schrijven dient dus vóór de ingreep te worden gemaakt. Als er een reëel risico bestaat dat een ingreep bij de betreffende patiënt (infectieuze) complicaties oplevert, kan dit een reden zijn om profylaxe voor te schrijven. Voor achtergrondinformatie over rationeel antibioticagebruik wordt verwezen naar de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#).

Methoden

Op 17 juni 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op implantologische ingrepen, antibioticaprofylaxe en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 1](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is op 20 juni 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 1 en 2](#).

Resultaten

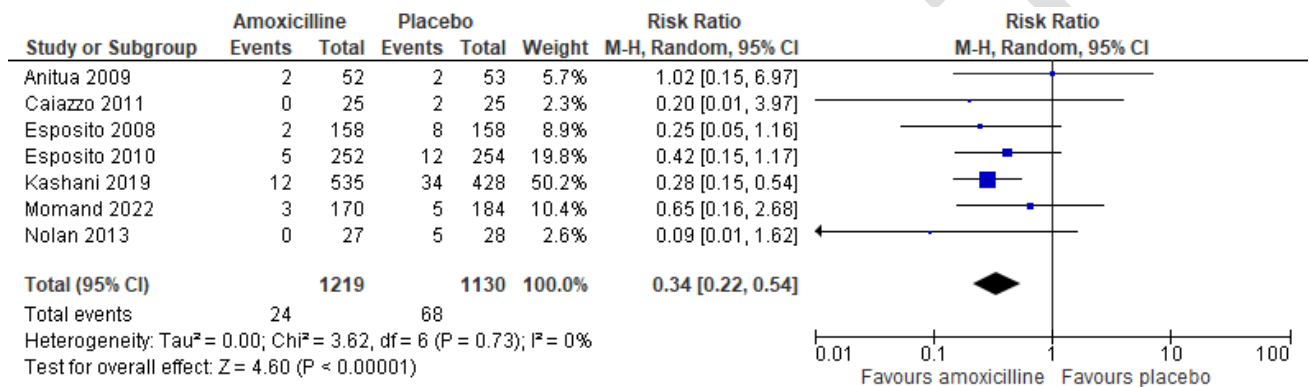
Literatuursearch en -selectie

In totaal 20 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(48-67) Van één artikel was de volledige tekst niet beschikbaar in Nederlandse bibliotheken.(51) De overige 19 artikelen zijn

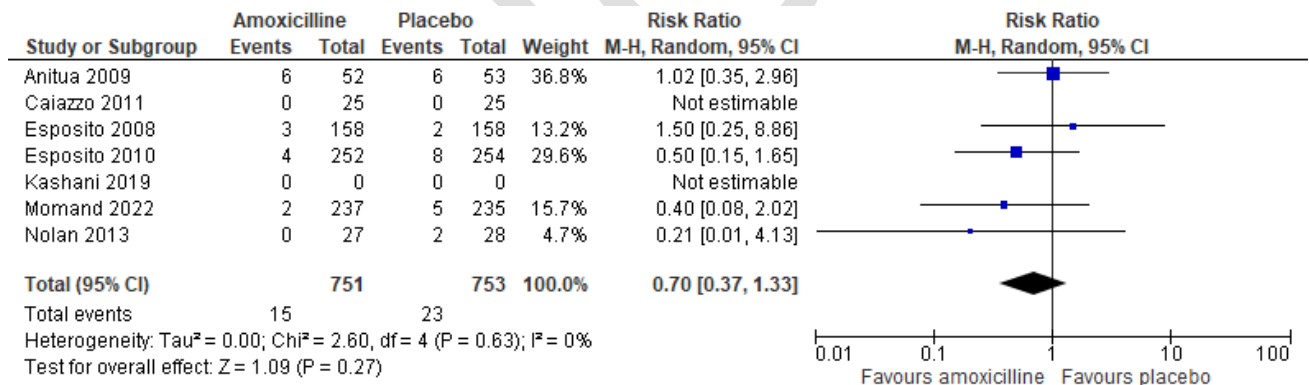
samengevat in [bijlage 3](#). (48-50, 52-67) Deze studies zijn systematische reviews, waarin RCT's met implanto-logische interventies zijn bestudeerd; waarbij telkens in elke studie gebruik van preoperatieve antibiotica werd vergeleken met placebo en/of geen antibiotica. (68-73) Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog 2 relevante RCT's verschenen. (74, 75) Alle geïncludeerde RCT's (ook die in de systematische re-views) zijn eveneens samengevat in [bijlage 3](#).

Effectiviteit

Met betrekking tot het plaatsen van implantaten konden meta-analyses gemaakt worden voor de uitkomst-maten implantaatfalen (op patiëntniveau) en postoperatieve infecties (zie [figuur 1 en 2](#)). Ten aanzien van implantaatfalen is het relatief risico 0,34 (95%BI: 0,22-0,54); de NNT (number-needed-to-treat; het aantal mensen dat behandeld zou moeten worden met antibiotica om één gebeurtenis (in dit geval implantaatfa-len) te voorkómen) is 25. Ten aanzien van postoperatieve infecties is het relatief risico 0,70 (95%BI: 0,37-1,33); dit is niet statistisch significant.

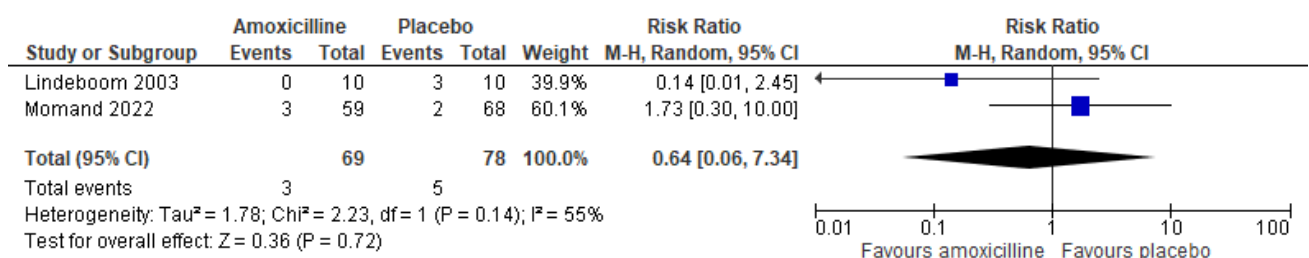


Figuur 1. Plaatsen implantaten - antibiotica versus placebo - uitkomstmaat: implantaatfalen



Figuur 2. Plaatsen implantaten - antibiotica versus placebo - uitkomstmaat: postoperatieve infectie

Een aparte analyse is gemaakt voor het risico op implantaatfalen bij het plaatsen van implantaten in combi-natie met botaugmentatie/sinuslifting (zie [figuur 3](#)). Het relatief risico hierop bij gebruik van antibiotica ver-geleken met geen antibiotica is 0,64 (95%BI: 0,06-7,34); dit is niet statistisch significant.



Figuur 3. Plaatsen implantaten i.c.m. botaugmentatie/sinuslifting - antibiotica versus placebo - uitkomstmaat: implantaatfalen

Een samenvatting van de kwaliteit van bewijs en de resultaten is weergegeven in de *tabellen 2 en 3* met een uitgebreidere weergave van de kwaliteit van bewijs in *bijlage 4*.

Tabel 2. GRADE Summary of findings – plaatsing implantaten

Antibiotica versus placebo voor implantologie

Patiënten of populatie: implantologie – plaatsing implantaten

Setting: algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)

Interventie: antibiotica

Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met Antibiotica				
Implantaat-falen	60 per 1.000	20 per 1.000 (13 tot 32)	RR 0.34 (0.22 tot 0.54)	2349 (7 RCTs)	⊕⊕○○ Laag ^{a,b}	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op implantaatfalen enigszins te verminderen.
Postoperatieve infectie	31 per 1.000	21 per 1.000 (11 tot 41)	RR 0.70 (0.37 tot 1.33)	1489 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Laag ^c	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op een postoperatieve infectie niet of nauwelijks te verminderen.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Afgewaardeerd voor risk of bias, vanwege de hoge risk of bias in enkele van de geïnccludeerde studies, met name Kashani et al. die voor >50% meeweegt in het resultaat van de meta-analyse; b. Afgewaardeerd met één level vanwege het beperkte aantal events in de beide groepen; c. Afgewaardeerd met twee levels vanwege het zeer beperkte aantal events in de beide groepen én omdat het 95%BI zowel de grens van mogelijk voordeel als van mogelijk nadeel overschrijdt

Tabel 3. GRADE Summary of findings – plaatsing implantaten i.c.m. botaugmentatie/sinuslifting

Antibiotica versus placebo voor plaatsen van implantaten in combinatie met botaugmentatie/sinuslifting

Patiënten of populatie: implantologie - plaatsen van implantaten in combinatie met botaugmentatie/sinuslifting

Setting: Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)

Interventie: Antibiotica

Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met Antibiotica				
Implantaatfalen	64 per 1.000	45 per 1.000 (24 tot 85)	RR 0.70 (0.37 tot 1.33)	147 (2 RCTs)	⊕○○○ Zeer laag ^a	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Afgewaardeerd met drie levels vanwege het extreem beperkte aantal events in de beide groepen én omdat het 95%BI zowel de grens van mogelijk voordeel als van mogelijk nadeel overschrijdt

845 **Conclusies**

⊕⊕○○ LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op implantaatfalen enigszins te verminderen. <i>Anitua, 2009;(71) Caiazzo, 2011;(72) Esposito, 2008;(69) Esposito, 2010;(68) Kashani, 2019;(75) Momand, 2022;(74) Nolan, 2013(70)</i>
--------------	---

846

⊕⊕○○ LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op een postoperatieve infectie niet of nauwelijks te verminderen. <i>Anitua, 2009;(71) Caiazzo, 2011;(72) Esposito, 2008;(69) Esposito, 2010;(68) Momand, 2022;(74) Nolan, 2013(70)</i>
--------------	---

847

⊕○○○ ZEER LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten in combinatie met botaugmentatie/sinuslifting niet of nauwelijks effect te hebben op de kans op implantaatfalen, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Lindeboom, 2003;(73) Momand, 2022(74)</i>
----------------------	---

848 **Van bewijs naar aanbeveling**849 **Gewenste effecten**

850 Antibiotica (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op implantaatfalen enigszins en de
851 kans op postoperatieve infecties niet of nauwelijks te verminderen.

852 **Ongewenste effecten**

853 Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van re-
854 sistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook
855 bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

856 **Kwaliteit van bewijs**

857 De algehele kwaliteit van bewijs is laag, met name vanwege risk of bias in de geïncludeerde studies en forse
858 imprecisie.

859 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

860 Er is onzekerheid over de waardering van de uitkomsten door patiënten.

861 **Balans gewenste en ongewenste effecten**

862 De ROC oordeelt dat de gewenste en ongewenste effecten van antibioticaprofylaxe niet dusdanig tegen
863 elkaar opwegen dat antibioticaprofylaxe routinematig geïndiceerd is bij implantologische behandelingen.

864 Bij patiënten die roken en/of diabetes mellitus hebben is er vaak sprake van een verminderde wondgene-
865 zing.(76, 77) Daarom is bij dergelijke risicogroepen eerder gebruik van antibioticaprofylaxe te overwegen.

866 Implantaatfalen kan leiden tot een slechte nieuwe klinische uitgangssituatie (zowel van de mucosa als het
867 bot) waardoor in specifieke situaties het gebruik van antibioticaprofylaxe wel opweegt tegen de nadelen
868 hiervan. Met name in de esthetische regio kunnen de gevolgen van implantaatverlies/postoperatieve infec-
869 tie mutilerend zijn en in tweede instantie moeilijk te herstellen.

870 Een andere overweging kan het ontstaan van een postoperatieve infectie zijn (bijv. bij: augmentatie, bot-
871 transplantatie, sinuslift, aanvullende techniek), die vervolgens met antibiotica moet worden behandeld. In
872 dit geval weegt het voorschrijven van antibioticaprofylaxe op tegen het voorkómen van een postoperatieve
873 antibiotische behandeling. Echter ook bij een eenmalige antibioticumgift ontstaan er verstoringen in het
874 orale microbiom, waarmee het ontstaan van resistentie geïnduceerd kan worden.(78, 79)

Hetzelfde geldt in een hogere mate voor het geven van verlengde (ook wel: *extended*) profylaxe; dit is geassocieerd met meer antibioticaresistentie en het optreden van bijwerkingen en heeft nauwelijks meerwaarde voor de patiënt.(39-42)

Voor de keuze van middelen sluit de ROC aan bij de in de evidence gebruikte medicatie (amoxicilline). Voor de dosering gelden vergelijkbare overwegingen als bij de [NHG-behandelrichtlijn endocarditisprofylaxe](#). Een extra gift zou gegeven moeten worden als de halfwaardetijd van het middel 2-3 maal wordt overschreden na inname van het middel⁴. Bij gebruik van amoxicilline kan daarom met een eenmalige gift worden volstaan als de behandeling binnen ongeveer 3 uur na inname is afgerond. Bij gebruik van clindamycine is dit 3 uur en 45 minuten.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

Het al dan niet voorschrijven van antibiotica zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

Haalbaarheid

Het voorschrijfgedrag van Nederlandse tandartsen, MKA-chirurgen en implantologen in Nederland met betrekking tot antibioticaprofylaxe bij implantaatchirurgie bij gezonde patiënten is onderzocht.(3, 80) Hieruit bleek dat antibioticaprofylaxe door 43,7% regulier wordt voorgeschreven bij implantologische ingrepen en door 52,3% in specifieke situaties (bijv. bij botaugmentatie of sinusperforatie). Ook uit onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk liet een grote variatie in voorschrijfgedrag zien.(81) Hieruit bleek dat 55% routinematig antibioticaprofylaxe gaf voor implantologische ingrepen, 32% soms en 13% nooit. Implementatie van de aanbeveling zal aandacht van de verschillende stakeholders moeten hebben.

Aanbeveling

Bespreek de voor- en nadelen van antibioticaprofylaxe met de patiënt om gezamenlijk tot een risico-afweging te komen.

Overweeg antibioticaprofylaxe te geven bij:

- Botaugmentatie zonder plaatsing van implantaten (pre-implantologische chirurgie)
- Botaugmentatie in combinatie met plaatsing van implantaten (sinusbodemelevatie, geleide botregeneratie, *immediate placement procedures*)
- Plaatsing implantaten na eerder implantaatfalen
- Een situatie waarin implantaatfalen kan leiden tot een slechte nieuwe klinische Ausgangssituation (van mucosa en/of bot)
- Aanwezigheid van risicofactoren die van invloed kunnen zijn op de wondgenezing (zoals roken en diabetes mellitus)

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij:

- Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie
- Wekedelenchirurgie

⁴ amoxicilline: T_{max}: 1 uur, T_{1/2}: 1-1,5 uur; clindamycine: T_{max}: 45-60 min, T_{1/2}: 1,5-3,5 uur

- *Ridge preservation* met gebruik van alleen botssubstituut

Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, wordt een eenmalige dosis amoxicilline 2 gram 30-60 minuten voor de ingreep aanbevolen. Bij allergie voor amoxicilline kan eenmalig 600 mg clindamycine gegeven worden. Er is geen indicatie voor verlengde (*extended*) antibioticaprofylaxe.

CONCEPT

905 **Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module implantologie)**

906 **Database: Medline – datum: 17-6-2022 – systematische reviews**

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	210	#5 met aanvullend tijd-filter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	215	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	264	Combinatie
3	(((((((((implant*) OR (prosth*) OR (preprosth*) OR (ridge preserv*) OR (socket preserv*) OR (augment*) OR (transplant*) OR (sinus floor)) AND (((dent*[Title/Abstract]) OR (oral*[Title/Abstract]) OR (tooth*[Title/Abstract]) OR (teeth[Title/Abstract]))) OR (((("Dental Implantation"[Mesh]) OR "Oral Surgical Procedures, Preprosthetic"[Mesh]) OR "Prosthodontics"[Mesh]) OR "Bone Transplantation"[Mesh]) OR "Alveolar Ridge Augmentation"[Mesh]) - Saved search	231,970	Zoekblok implantologie
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	390,075	Zoekblok systematische reviews
1	(((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract]) OR (profylax*[Title/Abstract]) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract]) OR (amoxicillin*[Title/Abstract]) OR (clindamycin*[Title/Abstract]) OR (cefazolin*[Title/Abstract]) OR (metronidazol*[Title/Abstract]) OR (((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR "Clindamycin"[Mesh]) OR "Cefazolin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	752,445	Zoekblok antibioticaprofylaxe

907 **Database: Medline – datum: 20-6-2022 – RCT's na inclusie systematische reviews**

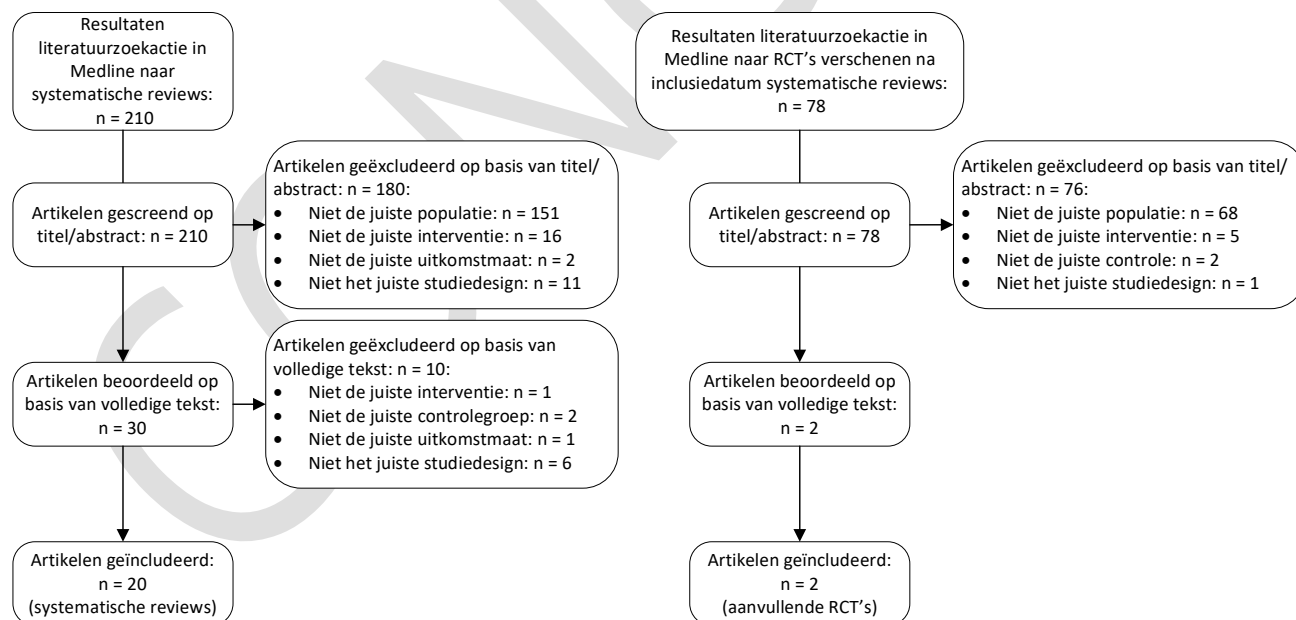
Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2019 - 2022	78	#5 met aanvullend tijd-filter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	505	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	534	Combinatie
3	(((((((((implant*) OR (prosth*) OR (preprosth*) OR (ridge preserv*) OR (socket preserv*) OR (augment*) OR (transplant*) OR (sinus floor)) AND (((dent*[Title/Abstract]) OR (oral*[Title/Abstract]) OR (tooth*[Title/Abstract]) OR (teeth[Title/Abstract]))) OR (((("Dental Implantation"[Mesh]) OR "Oral Surgical Procedures, Preprosthetic"[Mesh]) OR "Prosthodontics"[Mesh]) OR "Bone Transplantation"[Mesh]) OR "Alveolar Ridge Augmentation"[Mesh]) - Saved search	232,027	Zoekblok implantologie
2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	632,677	Zoekblok RCT's
1	(((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract]) OR (profylax*[Title/Abstract]) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract]) OR (amoxicillin*[Title/Abstract]) OR (clindamycin*[Title/Abstract]) OR (cefazolin*[Title/Abstract]) OR (metronidazol*[Title/Abstract]) OR (((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR "Clindamycin"[Mesh]) OR "Cefazolin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	752,678	Zoekblok antibioticaprofylaxe

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module implantologie)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een implantologische behandeling (inclusief peri-implantologische chirurgie, botregeneratie, aanbrengen membraan of botsubstituut rondom een element, bottransplantatie, augmentatie, sinusbodemelevatie, <i>socket</i> preservatie, <i>alveolar ridge</i> preservatie, wekedelenchirurgie, plaatsen van implantaten) ondergaan	Populatie: - Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied - Immungecompromitteerde patiënten - Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe is geïndiceerd - Patiënten met verhoogd risico op MRONJ
Interventie: Systemisch profylactisch antibioticagebruik (incl. perioperatief en verlengde (<i>extended</i>) profylaxe)	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik - Antibioticagebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: Postoperatieve infecties, klinisch succes van de ingreep	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000 (bij aanvullende search naar RCT's verschenen na inclusiedatum systematische reviews ≥ 2019)	

Resultaat literatuurselectie



Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Abd-Elwahab, 2019(82)	Niet het juiste studiedesign
Azher, 2021(83)	Niet het juiste studiedesign
Bafail, 2014(84)	Niet het juiste studiedesign
Keenan, 2016(85)	Niet het juiste studiedesign

Klinge, 2020(86)	Niet de juiste controlegroep
Milic, 2021(87)	Niet het juiste studiedesign
Rodriguez-Sanchez, 2020(88)	Niet de juiste uitkomstmaten
Salgado-Peralvo, 2022(89)	Niet de juiste controlegroep
Veitz-Keenan, 2015(90)	Niet het juiste studiedesign
Wagner, 2022(91)	Niet de juiste interventie

CONCEPT

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module implantologie)

Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)									Opmerkingen
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomst-maten (rele-vant voor deze review)	Studie-proto-col ge-bruikt	Ade-quate li-teratuur-search	Exclusie studies verant-woord	Risk of bias per individu-ele studie bepaald	Meta-analyse ade-quaat	Risk of bias ge-inter-pre-teerd	Publica-tiebias beoor-deeld	Algeheel-vertrou-wen in re-sultaten review		
Ata-Ali, 2014(48)	4 RCT's met 2063 implanta-ten (1077 met antibiotica, 986 in controlegroep) bij 1002 personen (463 man, gem. lft. 49)	Amoxicilline in wisselende dose-ringen (2g 1 uur preoperatief, 1 g 1 uur preoperatief + 2g/dag 2 dgn voor ingreep, 2 g 1 uur voor in-greep en 2g/dag 7 dgn na in-greep, 2 g /dag 7 dgn na ingreep)	Wisse-lend: geen AB of pla-cebo	- Implan-taاتفalen - Postope-ratieve in-fectie	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Matig		
Braun, 2019(49)	8 RCT's met 2869 implanta-ten en 1585 patiënten	Preoperatief amoxicilline in wis-selende doseringen (2-3 g uur voor ingreep)	Wisse-lend: geen AB of pla-cebo	- Implan-taاتفalen - Postope-ratieve in-fectie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk		
Canullo, 2020(50)	9 RCT's met 3588 implanta-ten en 1984 patiënten	2-3 mg amoxicilline of 600 mg clindamycine preoperatief	Wisse-lend: geen AB of pla-cebo	- Implan-taاتفalen - Postope-ratieve in-fectie	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk		
Chrcanovic, 2014(52)	8 RCT's, 4 CCT's, 2 retrospec-tieve studies, totaal >3642 pa-tiënten met implantaten (bij 2 studies is aantal patiënten niet vermeld), zeer gevari-eerde leeftijden, geslacht niet vermeld	Antibiotica (verschillende midde-len, zowel preoperatief als post-operatief), bijv. amoxicilline, in een aantal studies niet gespecifi-ceerd	Wisse-lend: geen AB of pla-cebo	- Implan-taاتفalen - Postope-ratieve in-fectie	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Redelijk		
Esposito, 2003(53)				-									Geactuali-seerd –zie Es-po-sito, 2013(57)	
Esposito, 2008 (Eur J Oral Im-plantol)(54)				-									Geactuali-seerd – zie	

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)								Opmerkingen
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursamenvatting	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review	
													Esposito, 2013(57)
Esposito, 2008 (CDSR)(56)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(57)
Esposito, 2010 (Eur J Oral Implantol)(55)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(57)
Esposito, 2010 (CDSR)(58)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(57)
Esposito, 2013(57)	7 RCT's met in totaal 1162 patiënten met implantaten	Amoxicilline in verschillende regimes	Geen antibiotica of placebo	- Implantatiefalen - Postoperatieve infecties	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Groot	Check door auteurs gedaan in 2019; geen update nodig
Khouly, 2019(59)	10 RCT's met in totaal 3868 patiënten met implantaten, gem. lft. ca. 48	Amoxicilline in verschillende regimes	Geen antibiotica of placebo	Postoperatieve infecties (incl. subgroepanalyses)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Groot	
Khouly, 2020(60)	4 RCT's, waarvan 1 vergelijking tussen wel een geen antibiotica (Lindeboom, 2003); in totaal 20 patiënten	Preoperatief 2 g pheneticilline	Placebo	Postoperatieve infecties	Ja	Ja	Nee	Ja	n.v.t.	Ja	Nee	Redelijk	
Kim, 2020(61)	7 RCT's, 3 CCT's, 2 pilot RCT's, 1 prospectief onderzoek, 1 retrospectief onderzoek met in totaal 9278 implantaten	Wisselend en beperkt beschreven	Placebo of geen antibiotica	- Implantatiefalen - Postoperatieve infecties	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Matig	

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)								Opmerkingen
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review	
Lund, 2015(62)	Voor de relevante uitkomstmaat: 3 RCT's met in totaal 1256 patiënten	Amoxicilline in verschillende regimes	Placebo	Verlies implantaat	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Redelijk	
Moreno-Drada, 2016(63)	14 RCT's, waarvan 3 over implantologie	Amoxicilline preoperatief	Placebo	Infectie	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Matig	
Park, 2018(64)	12 RCT's, 3 retrospectieve studies over implantaten, bij een deel antibiotica preoperatief vergeleken met geen antibiotica of placebo	Amoxicilline preoperatief, verschillende doseringen	Placebo of geen antibiotica	- Implantatiefalen - Postoperatieve infecties	Nee	Nee	Nee	Nee	n.v.t.	Nee	Nee	Laag	
Rodriguez Sánchez, 2018(65)	9 artikelen met in totaal 15 RCT's met in totaal 1931 patiënten met implantaten	Amoxicilline in verschillende regimes	Andere dosering, geen antibiotica of placebo	- Aantal patiënten met implantaatfalen - Aantal implantaten falen - Postoperatieve infecties	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Groot	
Romandini, 2019(66)	9 RCT's met in totaal 1693 patiënten met implantaten	Amoxicilline in verschillende regimes	Andere dosering, geen antibiotica of placebo	- Implantatiefalen	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Nee	N.v.t.	Matig	
Singh Gill, 2018(67)	7 RCT's, waarvan 3 bij patiënten met implantaten	Amoxicilline 2 g preoperatief	Placebo of geen antibiotica	- Implantatiefalen	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Matig	

RCT's uit geïncludeerde studies m.b.t. plaatsen implantaten

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							
	Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
Anitua, 2009(71)	RCT	Multicenter, Spanje, privéklinieken	105 patiënten met single implantaat, na flapelevatie	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Implantaatfalen (na 3 maanden) - Postoperatieve complicaties (3, 10, 30 en 90 dagen postoperatief)	Implantaatfalen: - Bij gebruik antibiotica: 2/52 (patiënten): 3,8% - Geen antibiotica: 2/53 (patiënten): 5,1% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik antibiotica: 6/52: 11,5% - Geen antibiotica: 6/53: 11,3%	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	
Caiazzo, 2011(72)	RCT	2 privéklinieken, Italië	100 patiënten, verder gezond, die een implantaat kregen. Verdeeld in 4 onderzoeksgroepen, waarvan er 2 relevant zijn voor deze evidence review, met beide 25 patiënten	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Geen antibiotica	- Implantaatfalen (na 3 maanden) - Postoperatieve complicaties (1, 2, 4 en 8 weken postoperatief)	Implantaatfalen: - Bij gebruik antibiotica: 0/25 (patiënten): 0 % - Geen antibiotica: 2/25 (patiënten): 8,0% Postoperatieve infecties:	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
							- Bij gebruik antibiotica: 0/25: 0% - Geen antibiotica: 0/25: 0%							
Esposito, 2008(69)	RCT	Multicenter, Italië, implantologie-klinieken	330 geheel of gedeeltelijk edentate patiënten, verder gezond, die voor het eerst een implantaat kregen, zonder bottransplantatie	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Implantaatfalen (na 4 maanden) - Postoperatieve complicaties (1 en 2 weken postoperatief)	Implantaatfalen: - Bij gebruik antibiotica: 2/158 (patiënten): 1,3% - Geen antibiotica: 8/158 (patiënten): 5,1% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik antibiotica: 3/158: 1,9% - Geen antibiotica: 2/158: 1,3%	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Esposito, 2010(68)	RCT	Multicenter, Italië, implantologie-klinieken	496 geheel of gedeeltelijk edentate patiënten, verder gezond, die voor het eerst een implantaat kregen, zonder bottransplantatie	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Implantaatfalen (na 4 maanden) - Postoperatieve complicaties (1 en 2 weken postoperatief)	Implantaatfalen: Bij gebruik antibiotica: 5/252 (patiënten): 2,0%	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
							- Geen antibiotica: 12/254 (patiënten): 4,7% - Postoperatieve infecties: - Bij gebruik antibiotica: 4/252: 1,6% - Geen antibiotica: 8/254: 3,1%							
Nolan, 2013(70)	RCT	Single-center, Ierland, universiteitskliniek	83 patiënten, verder gezond, die een implantaat kregen; in analyse 27 patiënten in antibioticagroep en 28 in placebo-groep	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Implantaatfalen (na 3-4 maanden) - Postoperatieve complicaties (2 en 7 dagen postoperatief)	- Implantaatfalen: 0/27 (patiënten): 0% - Bij gebruik antibiotica: 0/27 (patiënten): 0% - Geen antibiotica: 5/28 (patiënten): 17,9% - Postoperatieve infecties: - Bij gebruik antibiotica: 0/27: 0% - Geen antibiotica: 2/28: 7,1%	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

917 RCT uit geïncludeerde systematische reviews m.b.t. bottransplantatie

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Lindeboom, 2003(73)	RCT	Universiteitskliniek, Amsterdam	20 patiënten met bone graft procedure, verder gezond, leeftijd 20-45, 9 vrouwen	AB: 2 g feneticilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Graft failure - Postoperatieve infecties	Graft failure: AB: 0/10: 0% Placebo: 3/10: 30% Postoperatieve infecties: AB: 0/10: 0% Placebo: 4/10: 40%	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

918 RCT's verschenen na systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Kashani, 2019 (92)	RCT	Implantologie kliniek, Zweden	447 patiënten die implantaat kregen, verder gezond, geen gebruik van bepaalde medicatie (bijv. immunosuppressiva), 46% man, gem. lft 53 jr, in totaal 963 implantaten	2 mg amoxicilline (of 600 mg clindamycine in geval van allergie) 1 uur preoperatief	Geen antibiotica	Implantaatfalen (gedefinieerd als verwijdering van implantaat) in de periode tussen plaatsen implantaat en plaatsen abutment/ prothese	Implantaatfalen: Bij gebruik AB: 12/535 (implantaten): 2,2% Geen AB: 32/428 (implantaten): 7,5%	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Momand, 2022(74)	RCT	7 tandklinieken, Zweden	474 patiënten die een implantaat kregen, 49% vrouw, gem. lft. 57;	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	Implantaatfalen Postoperatieve infecties	Plaatsen implantaatfalen: AB: 3/170: 1,8% Placebo: 5/184: 2,8%	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							
	Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
							Plaatsen implantaten + minor bone augmentation: Implan- taatfalen: AB: 1/35: 2,9% Placebo: 0/43: 0% Plaatsen implantaten + sinuslift: Implantaatfalen: AB: 1/10: 10% Placebo: 1/10: 10% Plaatsen implantaten + guided bone regeneration: Implan- taatfalen: AB: 1/14: 7,1% Placebo: 1/15: 6,7% Postoperatieve infecties: AB: 2/237: 0,8% Placebo: 5/235: 2,1%							

Bijlage 4. GRADE Evidence Profiles (behorend bij module implantologie)

Plaatsen implantaten

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer- tainty	Impor- tantie
Aantal stu- dies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis- tentie	Indirect bewijs	Onnauwkeu- righeid	Andere fac- toren	Antibio- tica	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Implantaatfalen

7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	24/1219 (2.0%)	68/1130 (6.0%)	RR 0.34 (0.22 tot 0.54)	40 minder per 1.000 (from 47 minder tot 28 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	---------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-------------------	-------------------	-------------------------------	--	--------------	----------

Postoperatieve infectie

6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	15/736 (2.0%)	23/753 (3.1%)	RR 0.70 (0.37 tot 1.33)	9 minder per 1.000 (from 19 minder tot 10 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	------------------	------------------	-------------------------------	---	--------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Afgewaardeerd voor risk of bias, vanwege de hoge risk of bias in enkele van de geïncludeerde studies, met name Kashani et al. die voor >50% meeweegt in het resultaat van de meta-analyse; b. Afgewaardeerd met één level vanwege het beperkte aantal events in de beide groepen; c. Afgewaardeerd met twee levels vanwege het zeer beperkte aantal events in de beide groepen én omdat het 95%BI zowel de grens van mogelijk voordeel als van mogelijk nadeel overschrijdt

Plaatsen implantaten in combinatie met botoaugmentatie/sinuslifting

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer- tainty	Impor- tantie
Aantal stu- dies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis- tentie	Indirect be- wijs	Onnauwkeu- righeid	Andere fac- toren	Antibio- tica	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Implantaatfalen

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevonden	3/69 (4.3%)	5/78 (6.4%)	RR 0.70 (0.37 tot 1.33)	19 minder per 1.000 (from 40 minder tot 21 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	--------------	--------------	------------------------------	---------------	-------------	----------------	-------------------------------	--	-------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Afgewaardeerd met drie levels vanwege het extreem beperkte aantal events in de beide groepen én omdat het 95%BI zowel de grens van mogelijk voordeel als van mogelijk nadeel overschrijdt

Therapeutisch antibioticagebruik – peri-implantitis

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van peri-implantitis?

Onderbouwing

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn peri-implantaire infecties](#).

Van bewijs naar aanbeveling

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn peri-implantaire infecties](#).

Aanbeveling

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn peri-implantaire infecties](#).

Antibioticaprofylaxe – endodontologie

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij endodontische ingrepen?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een endodontische ingreep (inclusief apicale chirurgie) ondergaan*
Interventie	Systemisch profylactisch antibioticagebruik
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	<u>Cruciaal:</u> Postoperatieve infecties Klinisch succes van de ingreep

* De uitgangsvraag heeft geen betrekking op:

- Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied;
- Immungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd): bij deze patiënten zal de indicatie voor antibioticaprofylaxe gesteld moeten worden door de beroepsgroepen die deze patiënten behandelen, bijvoorbeeld infectiologen en oncologen. Bij twijfel zal in voorkomende gevallen overleg met de behandelend specialist nodig zijn;
- *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ): hiervoor wordt verwezen naar de [betreffende module](#);
- Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is: hiervoor wordt verwezen naar de [NHG-behandelrichtlijn endocarditisprofylaxe](#).

Achtergrond

Antibioticaprofylaxe wordt voorafgaand aan de ingreep gegeven, zodat tijdens de ingreep een adequate weefselspiegel wordt verkregen en een eventuele infectie voorkomen kan worden. De afweging om antibioticaprofylaxe voor te schrijven dient dus vóór de ingreep te worden gemaakt. Als er een reëel risico bestaat dat een ingreep bij de betreffende patiënt (infectieuze) complicaties oplevert, kan dit een reden zijn om profylaxe voor te schrijven. Voor achtergrondinformatie over rationeel antibioticagebruik wordt verwezen naar de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#).

Methoden

Op 23 juni 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op endodontische ingrepen, antibioticaprofylaxe en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 1](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is op 24 juni 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 1 en 2](#).

Resultaten

Literatuursearch en -selectie

In totaal 2 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(63, 93) Deze zijn samengevat in [bijlage 3](#). Deze studies zijn systematische reviews, waarin in totaal 1 RCT met endodontische interventies is bestudeerd; waarbij gebruik van preoperatieve antibiotica werd vergeleken met placebo.(94) Ook deze studie is samengevat in [bijlage 3](#). Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog geen relevante RCT's meer verschenen.(74, 75)

Effectiviteit

Het relatief risico op het optreden van postoperatieve infecties 4 weken na periapicale chirurgie was 0,49 (95%BI: 0,09-2,64) bij vergelijking van clindamycine met placebo; de NNT (number-needed-to-treat; het aantal mensen dat behandeld zou moeten worden met antibiotica om één gebeurtenis (in dit geval een postoperatieve infectie) te voorkómen) is 61. Er is geen onderzoek bekend over overige endodontische behandelingen of andere uitkomstmaten.

Een samenvatting van de kwaliteit van bewijs en de resultaten is weergegeven in *tabel 2* met een uitgebreidere weergave van de kwaliteit van bewijs in [bijlage 4](#).

Tabel 2. GRADE Summary of findings – endodontische ingrepen**Antibiotica versus placebo voor endodontologie**

Patiënten of populatie: patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een endodontische ingreep (inclusief apicale chirurgie) ondergaan

Setting: algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)

Interventie: antibiotica

Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met Antibiotica				
Postoperatieve infecties follow up: 4 weken	32 per 1.000	16 per 1.000 (3 tot 85)	RR 0.49 (0.09 tot 2.64)	250 (1 RCT)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b}	Antibioticaprofylaxe lijkt geen effect te hebben op het optreden van postoperatieve infectie bij patiënten met een endodontische ingreep, maar de evidence is zeer onzeker

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Omdat de body of evidence maar uit één RCT bestaat, is inconsistentie niet te beoordelen.

Daarom wordt met extra aandacht naar de overige aspecten van de bepaling van de zekerheid van bewijs gekeken. b. Omdat er maar zéér weinig postoperatieve infecties optraden in de beide groepen én omdat er maar één RCT in deze analyse betrokken is, is met 3 levels afgewaardeerd

Conclusie

⊕○○○ ZEER LAAG	Antibioticaprofylaxe lijkt geen effect te hebben op het optreden van postoperatieve infectie bij patiënten met een endodontische ingreep, maar de evidence is zeer onzeker <i>Lindeboom, 2005(94)</i>
----------------------	--

Van bewijs naar aanbeveling**Gewenste effecten**

Antibioticaprofylaxe lijkt geen effect te hebben op het optreden van postoperatieve infectie bij patiënten met een endodontische ingreep, maar de evidence is zeer onzeker.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

999 **Kwaliteit van bewijs**

1000 De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege zeer ernstige imprecisie van de resultaten en de be-
1001 schikbaarheid van slechts één RCT.

1002 **Waarden en voorkeuren van patiënten**

1003 Er is onzekerheid over de waardering van de uitkomsten door patiënten.

1004 **Balans gewenste en ongewenste effecten**

1005 De ROC oordeelt dat de gewenste en ongewenste effecten van antibioticaprofylaxe niet dusdanig tegen
1006 elkaar opwegen dat antibioticaprofylaxe routinematig geïndiceerd is bij endodontische behandelingen.

1007 Wanneer bij een endodontische behandeling met het instrumentarium door het foramen apicale wordt ge-
1008 gaan wordt bij bepaalde groepen patiënten met risicofactoren voor endocarditis, profylaxe aangebo-
1009 den.(95) De ROC is van mening dat dit doorgaans niet van tevoren in te schatten is.

1010 **Economische overwegingen en kosteneffectiviteit**

1011 Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

1012 **Gelijkheid (health equity)**

1013 Het al dan niet voorschrijven van antibiotica zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijk-
1014 heid.

1015 **Aanvaardbaarheid**

1016 Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed
1017 geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties
1018 voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er
1019 waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van
1020 het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

1021 **Haalbaarheid**

1022 In de praktijk wordt bij endodontische ingrepen zelden antibioticaprofylaxe voorgeschreven.(96) Daarom
1023 verwacht de richtlijnontwikkelcommissie geen problemen met betrekking tot de haalbaarheid van de aan-
1024 beveling in de praktijk.

1025 **Aanbeveling**

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij endodontische behandelingen.

1026

1027 **Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module endodontologie)**

1028 **Database: Medline – datum: 23-6-2022 – systematische reviews**

Search number	Query	Results	Toelichting
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	65	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	85	Combinatie
3	((("Endodontics"[Mesh]) OR (((endodont*[Title/Abstract]) OR (apicoectom*[Title/Abstract])) OR (pulpectom*[Title/Abstract])) OR (pulpotom*[Title/Abstract])) OR ((dent*[Title/Abstract]) AND (pulp[Title/Abstract])) OR ((root*[Title/Abstract]) AND (canal[Title/Abstract])) - Saved search	61,084	Zoekblok endodontologie
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	390,947	Zoekblok systematische reviews
1	((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract])) OR (profylax*[Title/Abstract])) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (clindamycin*[Title/Abstract])) OR (cefazolin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (((((((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR "Clindamycin"[Mesh]) OR "Cefazolin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	753,209	Zoekblok antibioticaprofylaxe

1029 **Database: Medline – datum: 24-6-2022 – RCT's**

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2016 – 2022	31	#5 met aanvullend tijd-filter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	78	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	82	Combinatie
3	((("Endodontics"[Mesh]) OR (((endodont*[Title/Abstract]) OR (apicoectom*[Title/Abstract])) OR (pulpectom*[Title/Abstract])) OR (pulpotom*[Title/Abstract])) OR ((dent*[Title/Abstract]) AND (pulp[Title/Abstract])) OR ((root*[Title/Abstract]) AND (canal[Title/Abstract])) - Saved search	61,084	Zoekblok endodontologie
2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	633,086	Zoekblok RCT's
1	((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract])) OR (profylax*[Title/Abstract])) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (clindamycin*[Title/Abstract])) OR (cefazolin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (((((((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR "Clindamycin"[Mesh]) OR "Cefazolin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	753,209	Zoekblok antibiotica-profylaxe

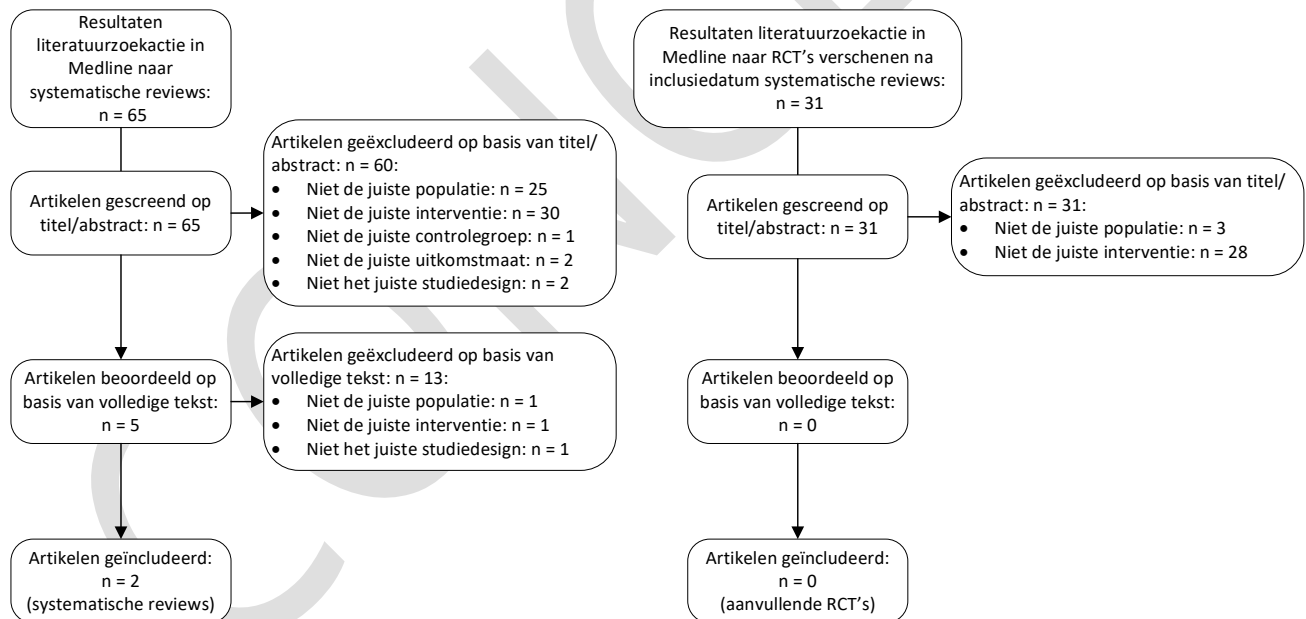
1030

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module endodontologie)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een endodontische behandeling (inclusief apicale chirurgie) ondergaan	Populatie: - Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied - Immuungecompromitteerde patiënten - Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe is geïndiceerd - Patiënten met verhoogd risico op MRONJ
Interventie: Systemisch profylactisch antibioticagebruik (incl. perioperatief en verlengde (<i>extended</i>) profylaxe)	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik - Antibioticagebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: Postoperatieve infecties, klinisch succes van de ingreep	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000	

Resultaat literatuurselectie



Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Aminosariae, 2016(97)	Niet de juiste populatie
Mohammadi, 2009(98)	Niet het juiste studiedesign
Shamszadeh, 2021(99)	Niet het juiste studiedesign

Bijlage 3. Tabellen met studiekenarakteristieken (behorend bij module endodontologie)

Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursuche	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
Del Fabbro, 2016(93)	20 RCT's, waarvan 1 over vergelijking antibioticaprofylaxe versus placebo	Antibiotica-profylaxe	Placebo	Infectie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Groot
Moreno-Drada, 2016(63)	14 RCT's, waarvan 1 over endodontische chirurgie	Clindamycine preoperatief	Placebo	Infectie	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Matig

RCT uit geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Lindeboom, 2005(94)	Dubbel-blind placebogecontroleerde RCT	Afdeling MKA-chirurgie, academisch centrum, Nederland	256 patiënten, 43% man, gem. lft. 44	Apexresectie mét profylactische antibiotica: 600 mg clindamycine 1 uur preoperatief oraal	Apexresectie met placebo	- Postoperatieve infectie na 1, 2 en 4 weken	Clindamycine vs placebo: Postoperatieve infecties: 2/126 (1,6%) vs 4/124 (3,2%); RR: 0,49 (95%BI: 0,09-2,64)	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module endodontologie)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer- tainty	Impor- tantie
Aantal stu- dies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis- tentie	Indirect be- wijs	Onnauwkeu- righeid	Andere fac- toren	Antibio- tica	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Postoperatieve infecties (follow up: 4 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ern- stig	niet ernstig ^a	niet ernstig	extreem ernstig	niet gevonden	2/126 (1.6%)	4/124 (3.2%)	RR 0.49 (0.09 tot 2.64)	16 minder per 1.000 (from 29 minder tot 53 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	--------------------------	-------------------	---------------------------	--------------	-----------------	---------------	-----------------	-----------------	--------------------------------------	---	-------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; a. Omdat de body of evidence maar uit één RCT bestaat, is inconsistentie niet te beoordelen. Daarom wordt met extra aandacht naar de overige aspecten van de bepaling van de zekerheid van bewijs gekeken; b. Omdat er maar zéér weinig postoperatieve infecties optraden in de beide groepen én omdat er maar één RCT in deze analyse betrokken is, is met 3 levels afgewaardeerd

Antibioticaprofylaxe – derde molaar

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij operatieve verwijdering van derde molaren?

Onderbouwing

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn derde molaar](#).

Van bewijs naar aanbeveling

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn derde molaar](#).

Aanbeveling

Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de [KIMO-richtlijn derde molaar](#).

Therapeutisch antibioticagebruik – parodontitis

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van parodontitis?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis
Interventie	Aanvullend systemisch antibioticagebruik (metronidazol, amoxicilline + metronidazol, azithromycine, amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur)
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	<u>Cruciaal:</u> Afname van de pocketdiepte in mm bij diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden Aantal diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden <u>Belangrijk:</u> Totaal pocketdiepte in mm ≥ 6 maanden Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden Clinical attachment level diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

Achtergrond

Parodontitis is een multifactoriële ontsteking, waarbij naast bacteriën ook andere factoren, zoals genetische en omgeving factoren, een oorzakelijke rol spelen. De initiële behandeling van parodontitis bestaat uit mechanische reiniging (supra- en subgingivale gebitsreiniging), waarbij het volume van de biofilm wordt gereduceerd. Antibiotica, als ondersteuning van de initiële behandeling, zou daarbij aanvullend effect kunnen hebben op de in de pockets aanwezige micro-organismen en de biofilm om het klinische effect van de parodontale behandeling te bevorderen.

Bij het evalueren van de effectiviteit van antibiotica voor de behandeling van parodontitis geldt dat in wetenschappelijk onderzoek een grote verscheidenheid aan behandelprotocollen (inclusief antibiotische regimes en doseringen) en uitkomstmaten wordt gehanteerd. Bovendien worden studies in verschillende landen en werelddelen uitgevoerd, waarbij slechts zelden aandacht wordt besteed aan lokale resistentiecijfers van parodontale micro-organismen. Er zijn wereldwijd en ook binnen Europa verschillen in resistentiecijfers.⁽¹⁰⁰⁾ De resistentiecijfers in Nederland zijn over het algemeen laag in vergelijking tot andere landen.⁽¹⁰¹⁾

Methoden

Op 8 september 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op parodontitis, antibiotica en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 1](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is op 8 september 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 1 en 2](#).

Resultaten

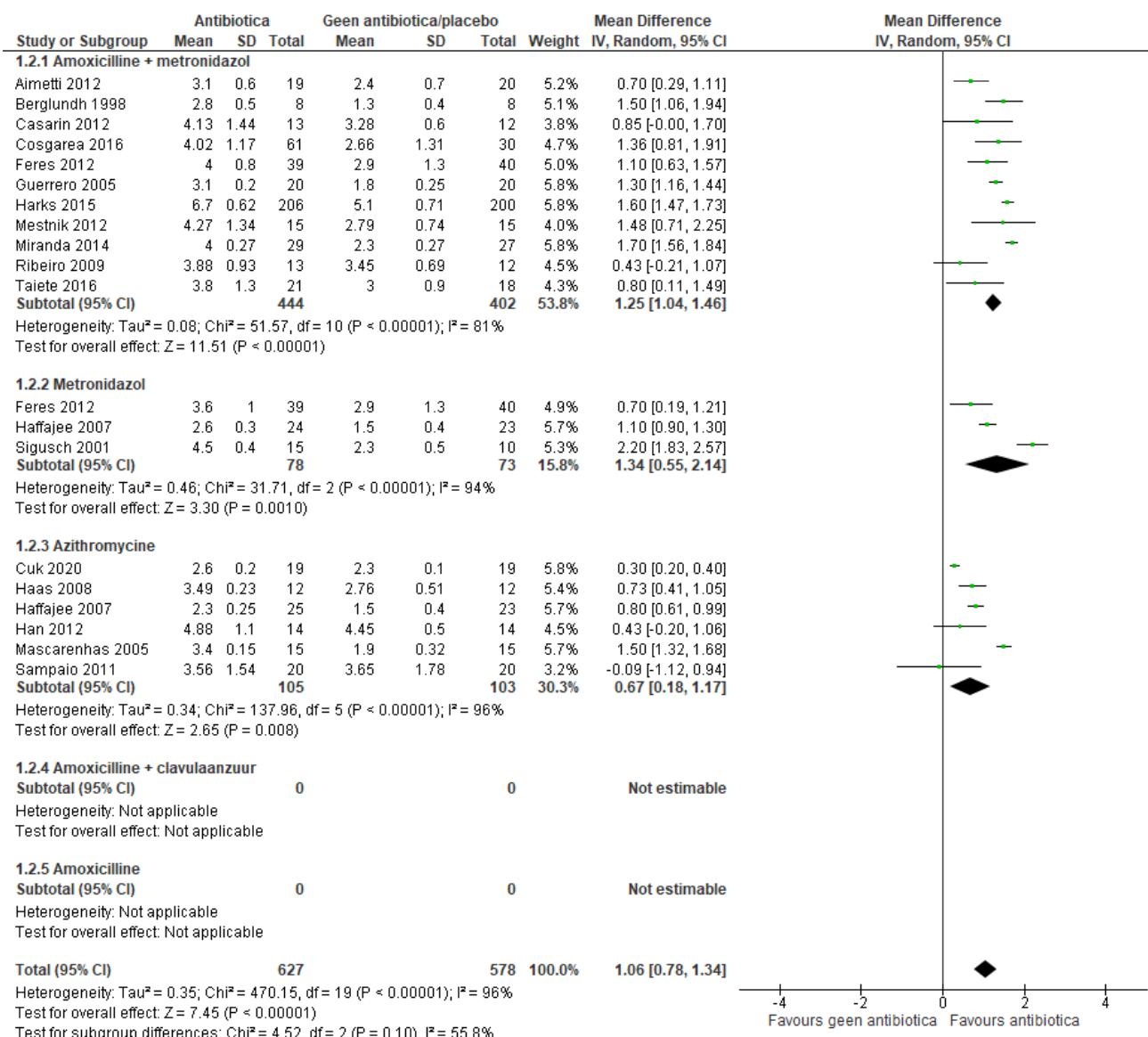
Literatuursearch en -selectie

In totaal 23 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.⁽¹⁰²⁻¹²⁴⁾ Deze zijn samengevat in [bijlage 3](#). Deze studies zijn systematische reviews, waarin RCT's zijn bestudeerd, waarbij gebruik van antibiotica (amoxicilline + metronidazol, metronidazol, amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur

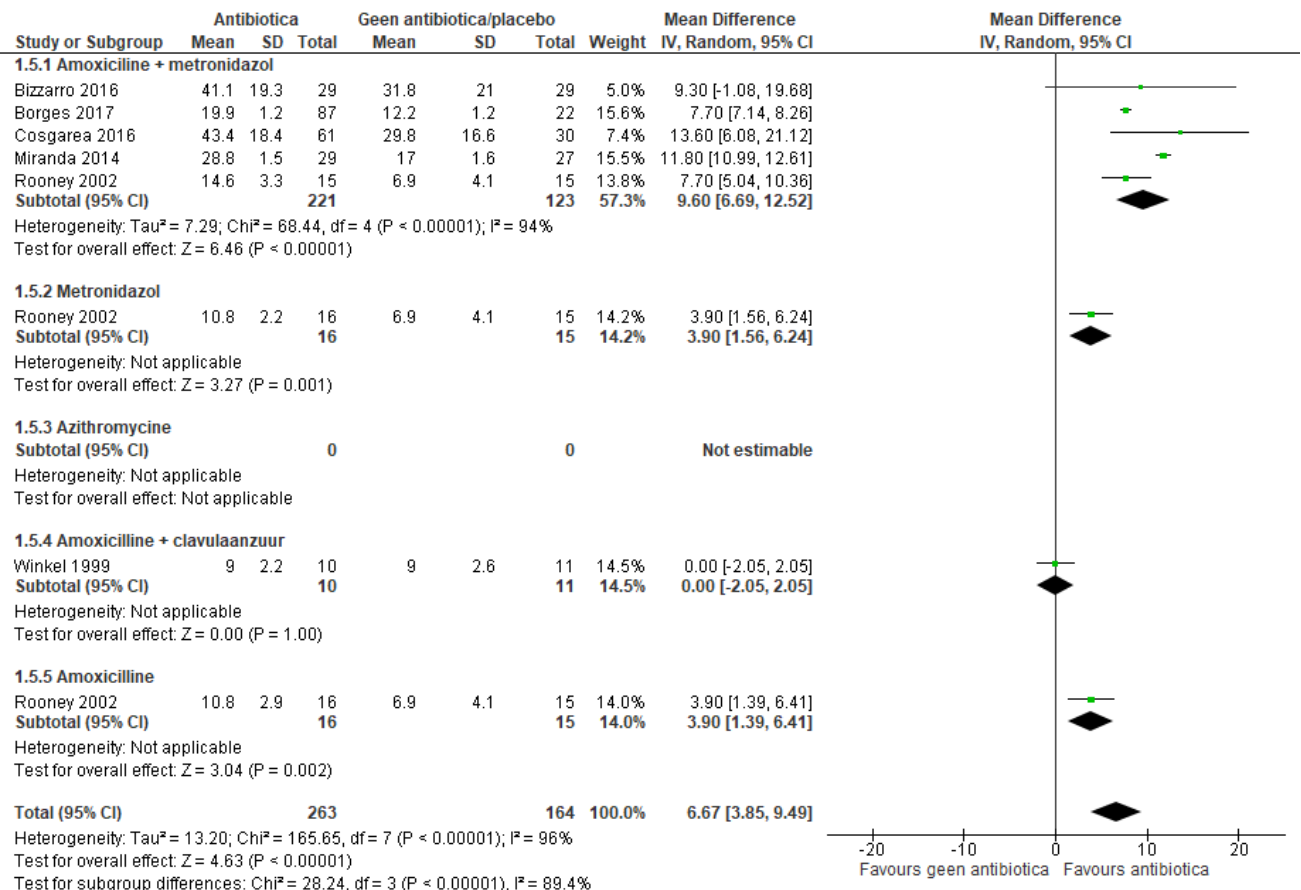
of azithromycine) werd vergeleken met placebo of geen antibiotica.(125-157) Daarnaast is nog een Nederlandse RCT toegevoegd.(158) Ook deze studies zijn samengevat in *bijlage 3*. Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog drie relevante RCT's verschenen.(159-161)

Effectiviteit

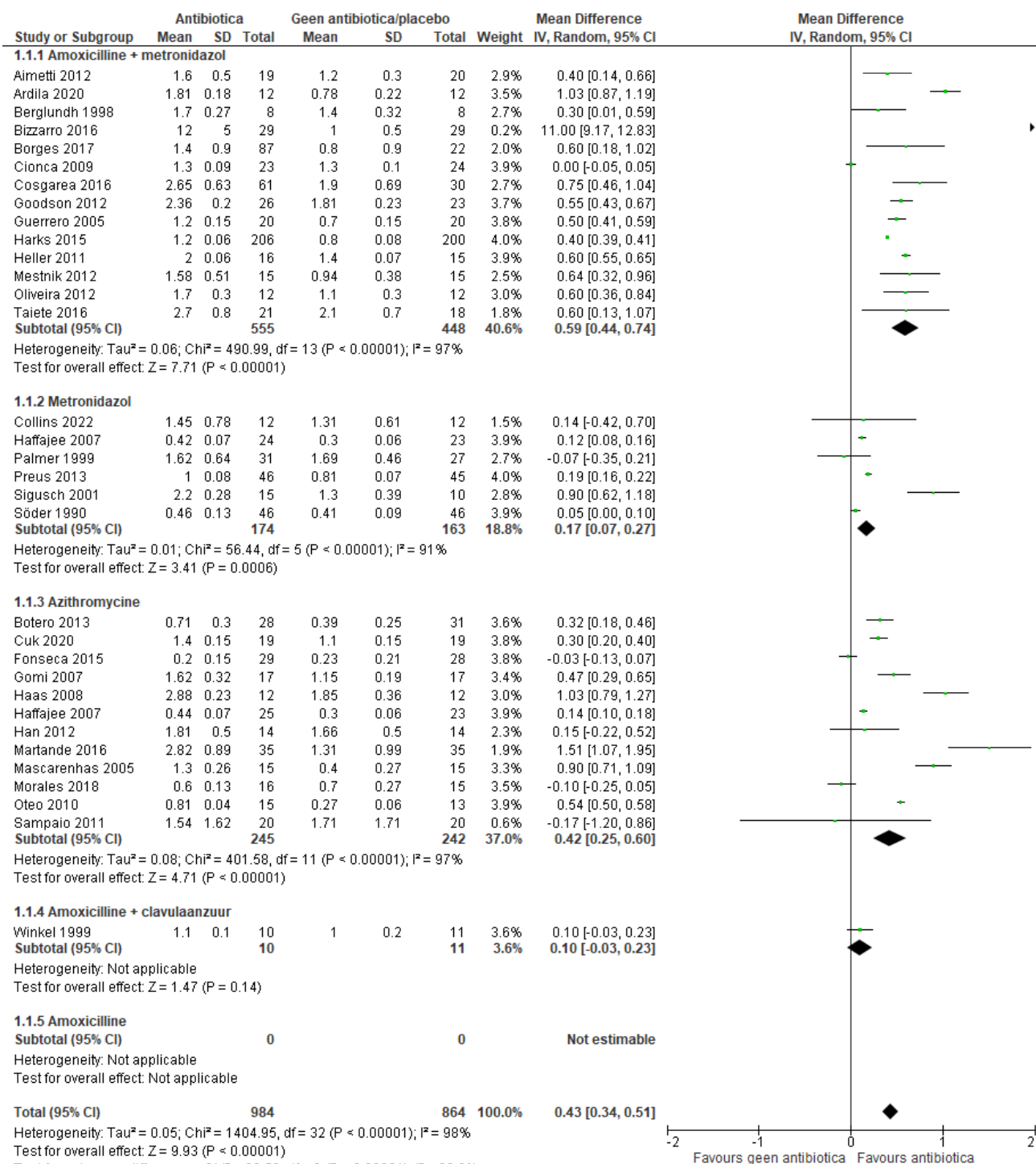
Er konden meta-analyses gemaakt worden voor alle cruciale en belangrijke uitkomstmaten (zie *figuur 1 t/m 5*). Bij gebruik van antibiotica bij was de afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm) na een follow-up van ≥ 6 maanden gemiddeld 1,06 mm meer (95%BI: 0,78-1,34) dan bij patiënten die geen antibiotica gebruikten. Een statistisch significant effect werd gezien bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azithromycine. Voor amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline alleen werd geen evidence gevonden (*figuur 1*). Het aantal diepe pockets na een follow-up van ≥ 6 maanden was gemiddeld 6,67 minder (95%BI: 3,86-9,49) bij antibioticagebruik. Een statistisch significant effect werd gevonden bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en amoxicilline alleen, maar niet bij amoxicilline + clavulaanzuur. Voor azithromycine werd geen evidence gevonden (*figuur 2*) De pocketdiepte (wanneer naar alle pockets werd gekeken) na ≥ 6 maanden was gemiddeld 0,43 minder (95%BI: 0,34-0,51) bij gebruik van antibiotica. Een statistisch significant effect werd gezien bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azithromycine, maar niet bij amoxicilline + clavulaanzuur. Voor amoxicilline alleen werd geen evidence gevonden (*figuur 3*). De clinical attachment level na ≥ 6 maanden was bij gebruik van antibiotica gemiddeld 0,28 hoger (95%BI: 0,19-0,37). Er werden statistisch significante effecten gezien bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azithromycine, maar niet bij amoxicilline + clavulaanzuur. Voor amoxicilline alleen werd geen evidence gevonden (*figuur 4*). Wanneer alleen gekeken werd naar de diepe pockets dan was dit gemiddeld 0,85 (95%BI: 0,65-1,06). Er werden statistisch significante effecten gezien voor amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azithromycine. Voor amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline alleen werd geen evidence gevonden (*figuur 5*).

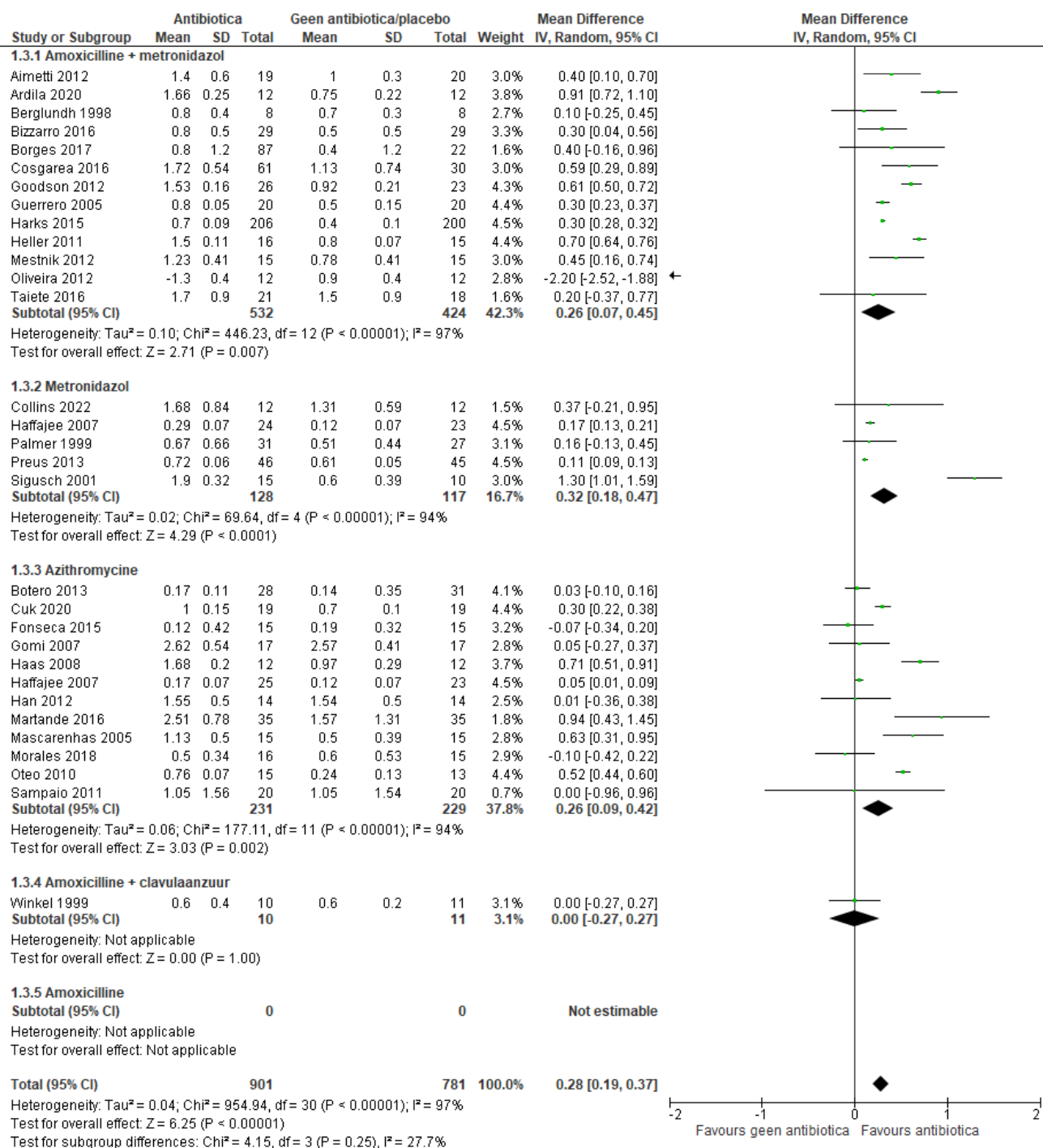


Figuur 1. Antibiotica versus geen antibiotica/placebo - uitkomstmaat: Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

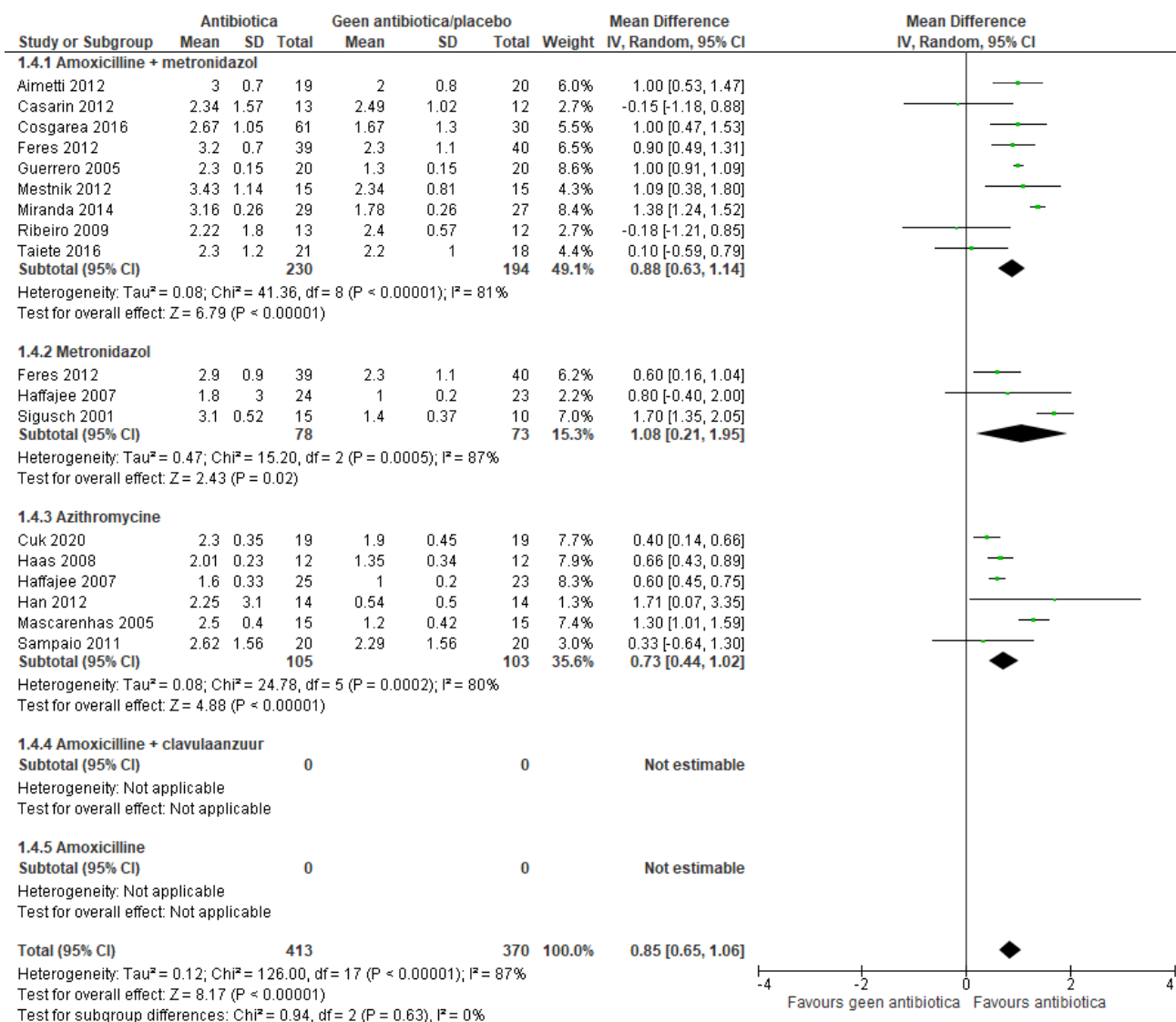


Figuur 2. Antibiotica versus geen antibiotica/placebo - uitkomstmaat: Aantal diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

Figuur 3. Antibiotica versus geen antibiotica/placebo - uitkomstmaat: Totaal pocketdiepte ≥ 6 maanden



Figuur 4. Antibiotica versus geen antibiotica/placebo - uitkomstmaat: Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden



Figuur 5. Antibiotica versus geen antibiotica/placebo - uitkomstmaat: Clinical attachment level diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

Een samenvatting van de kwaliteit van bewijs en de resultaten is weergegeven in *tabel 2* met een uitgebreide weergave van de kwaliteit van bewijs in [bijlage 4](#).

1125

Tabel 2. GRADE Summary of findings – parodontitis**Antibiotica versus geen antibiotica/placebo in patiënten met parodontitis****Patiënten of populatie:** patiënten met parodontitis**Setting:** Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)**Interventie:** antibiotica**Controle:** geen antibiotica/placebo

Uitkomsten	Aantal deelnemers (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten
				Risico verschil
Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden	1205 (18 RCTs)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^a	-	MD 1.06 mm meer (0.78 meer tot 1.34 meer)
Aantal diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden	366 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Laag ^{b,c}	-	MD 6.67 minder (3.86 minder tot 9.49 minder)
Totaal pocketdiepte ≥ 6 maanden	1848 (31 RCTs)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^a	-	MD 0.43 mm minder (0.34 minder tot 0.51 minder)
Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden	1682 (29 RCTs)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^a	-	MD 0.28 mm hoger (0.19 hoger tot 0.37 hoger)
Clinical attachment level diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden	783 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^a	-	MD 0.85 mm meer (0.65 meer tot 1.06 meer)

1126

CI: Confidence interval; MD: Mean difference a. Afgewaardeerd met één level, omdat veel van de studies zijn uitgevoerd in landen die niet vergelijkbaar zijn met Nederland b. Afgewaardeerd met één level, omdat alle studies zijn uitgevoerd in landen die niet vergelijkbaar zijn met Nederland c. Afgewaardeerd met één level, vanwege het relatief beperkte aantal patiënten

1127

1128

1129

Conclusies

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van antibiotica door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis resulteert waarschijnlijk in een grote afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. Aimetti, 2012; Berglundh, 1998; Casarin, 2012; Cosgarea, 2016; Cuk, 2020; Feres, 2012; Guerrero, 2005; Haas, 2008; Haffajee, 2007; Han, 2012; Harks, 2015; Mascarenhas, 2005; Mestnik, 2012; Mirana, 2014; Ribeiro, 2009; Sampaio, 2011; Sigusch, 2001; Taiete, 2016(125, 126, 129, 131, 133, 137-141, 144-146, 151, 152, 154, 155, 161)
------------------	--

1130

⊕⊕○○ LAAG	Gebruik van antibiotica door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorg-praktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis lijkt te resulteren in een beperkte afname van het aantal diepe pockets (≥ 5 mm) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. <i>Borges, 2017; Bizzarro, 2016; Cosgarea, 2016; Miranda, 2014; Rooney, 2002; Winkel, 1999(127, 131, 146, 156-158)</i>
--------------	---

1131

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van antibiotica door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorg-praktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis resulteert waarschijnlijk in een afname van de pocketdiepte (wanneer gekeken wordt naar alle pockets) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. <i>Aimetti, 2012; Ardila, 2020; Berglundh, 1998; Bizzarro, 2016; Borges, 2017; Botero, 2013; Cionca, 2009; Collins, 2002; Cosgarea, 2016; Cuk, 2020; Fonseca, 2015; Gomi, 2007; Goodson, 2012; Guerrero, 2005; Haas, 2008; Haffajee, 2007; Han, 2012; Harks, 2015; Heller, 2011; Martande, 2016; Mascarenhas, 2005; Mestnik, 2012; Morales, 2018; Oliveira, 2012; Oteo, 2010; Palmer, 1999; Preus, 2013; Sampaio, 2011; Sigusch, 2001; Söder, 1990; Taiete, 2016; Winkel, 1999(125-128, 130-132, 134-145, 147-154, 157-161)</i>
------------------	---

1132

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van antibiotica door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorg-praktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis resulteert waarschijnlijk in een clinical attachment level verbetering (wanneer gekeken wordt naar alle pockets) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. <i>Aimetti, 2012; Ardila, 2020; Berglundh, 1998; Bizzarro, 2016; Borges, 2017; Botero, 2013; Collins, 2002; Cosgarea, 2016; Cuk, 2020; Fonseca, 2015; Gomi, 2007; Goodson, 2012; Haas, 2008; Haffajee, 2007; Han, 2012; Harks, 2015; Heller, 2011; Martande, 2016; Mascarenhas, 2005; Mestnik, 2012; Morales, 2018; Oliveira, 2012; Oteo, 2010; Palmer, 1999; Preus, 2013; Sampaio, 2011; Sigusch, 2001; Taiete, 2016; Winkel, 1999(125-128, 131, 132, 134-136, 138-145, 147-152, 154, 157-161)</i>
------------------	--

1133

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van antibiotica door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorg-praktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis resulteert waarschijnlijk in een grote clinical attachment level verbetering bij diepe pockets (≥ 5 mm) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. <i>Aimetti, 2012; Casarin, 2012; Cosgarea, 2016; Cuk, 2020; Feres, 2012; Guerrero, 2005; Haas, 2008; Haffajee, 2007; Han, 2012; Mascarenhas, 2005; Mestnik, 2012; Miranda, 2014; Ribeiro, 2009; Sampaio, 2011; Sigusch, 2001; Taiete, 2016(125, 129, 131, 133, 137-140, 144-146, 151, 152, 154, 155, 161)</i>
------------------	---

1134

Van bewijs naar aanbeveling

1135

Gewenste effecten

1136

Gebruik van antibiotica door patiënten met parodontitis resulteert waarschijnlijk in een grote afname van de pocketdiepte bij diepe pockets met een follow-up van ≥ 6 maanden. De afname van het aantal diepe pockets lijkt beperkt te zijn. Wel neemt de gemiddelde pocketdiepte (wanneer gekeken wordt naar alle pockets) waarschijnlijk af en neemt de clinical attachment level waarschijnlijk toe.

1137

1138

1139

1140

Ongewenste effecten

1141

Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

1142

1143

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs (laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten) is laag, met name vanwege indirect bewijs en imprecisie van de gevonden resultaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er is onzekerheid over de waardering van de uitkomsten door patiënten.

Balans gewenste en ongewenste effecten

De richtlijnontwikkelcommissie (ROC) hanteert als uitgangspunt een klinisch toepasbaar beleid dat aansluit bij de principes van antibiotic stewardship. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van routinematig antibioticagebruik voor de publieke gezondheid en vindt dan ook dat er in de parodontale therapie geen plaats is voor routinematig antibioticagebruik. Dit is in lijn met de richtlijn van de European Federation of Periodontology (EFP).⁽¹⁶²⁾ De EFP-richtlijn biedt ruimte voor het gebruik van antibiotica in specifieke situaties en bij specifieke patiëntencategorieën. Ook hier sluit de ROC zich bij aan. Het gaat dan vooral om:

- jonge patiënten met gegeneraliseerde parodontitis stadium III (en IV aldus de classificatie van NVvP) graad C met relatieve plaque- en tandsteenrijke mond;
- patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak duidelijk door parodontitis veroorzaakt en niet door andere oorzaken.

Daarnaast kan antibiotica overwogen worden bij onvoldoende resultaat van de niet-chirurgische parodontale behandeling (oftewel initiële fase) alleen als alle fasen van de parodontale behandeling (inclusief controle van de risicofactoren) zorgvuldig zijn uitgevoerd (zie richtlijn parodontale screening van de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie en EFP-richtlijn).^(162, 163)

Bij het indiceren van antibiotica dient een afweging gemaakt te worden tussen de voordelen en nadelige gevolgen voor de individuele patiënt alsook de samenleving.

De microbiota bij parodontitis is complex, maar wordt over het algemeen gedomineerd door anaerobe bacteriën die gevoelig zijn voor metronidazol. Indien er een indicatie wordt gesteld voor het gebruik van antibiotica, dan beveelt de ROC daarom een empirische behandeling met metronidazol (7 dagen 500 mg 3dd) aan.⁽¹⁶⁴⁾ Dit sluit aan bij de bevindingen over de effectiviteit van antibiotica (zie *resultaten*) en het nauwelijks voorkomen van resistentie tegen metronidazol bij anaerobe bacteriën in Noordwest Europa.⁽¹⁶⁵⁾ Hierdoor valt het te rechtvaardigen om het relatief smalle middel metronidazol 'blind' voor te schrijven zonder voorafgaand microbiologisch onderzoek. In complexe situaties, een klinisch onvoldoende succesvolle behandeling en een indicatie voor aanvullende antibiotische behandeling adviseert de ROC de keuze van het antibiotische middel te baseren op microbiologisch onderzoek van de subgingivale microflora. Dit kan dan een andere of eventueel bredere antibiotische behandeling (bijvoorbeeld de combinatie van amoxicilline met metronidazol 7 dagen 500/500 mg 3dd) rechtvaardigen, bijvoorbeeld bij persisterende aanwezigheid van bacteriën soorten zoals *A. actinomycetemcomitans*.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

Het al dan niet voorschrijven van antibiotica zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er

waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

Haalbaarheid

Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in het voorschrijven van antibiotica voor therapeutische doeleinden.(2, 3) Daarbij bleek 20% van 367 respondenten het lastig te vinden de indicatie voor een ontstekingsremmer te stellen en ook om een afweging te maken tussen een NSAID (*non-steroid anti-inflammatory drug*) of antibiotica. Bij beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of antibiotica geïndiceerd zou zijn, beoordeelde 11% alle casus juist. Bij 39% was er sprake van onderbehandeling, bij 24% van overbehandeling en bij 26% van zowel over- als onderbehandeling. Implementatie van de aanbeveling zal daarom de aandacht van de verschillende stakeholders moeten hebben.

Tot voor kort werd metronidazolresistentie nauwelijks gezien. Echter de laatste tijd lijkt in Europa ook de resistentie tegen metronidazol toe te nemen.(166) Het is derhalve van belang om surveillance voor metronidazolresistentie te verrichten, om te voorkomen dat een lokale toename van resistentie wordt gemist.(166) Een toename in resistentie kan namelijk een reden zijn om de empirische keuze aan te passen. Uit Duitse surveillancedata (periode 2008-2015) blijkt dat resistentie bij parodontale pathogenen de laatste jaren toeneemt, waarbij dit voor metronidazol vooralsnog beperkt lijkt.(165)

Aanbeveling

Geef NIET routinematig antibiotica voor aanvullende behandeling van parodontitis.

Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica alleen in specifieke situaties zoals bij:

- jonge patiënten met gegeneraliseerde parodontitis stadium III/IV graad C met relatieve plaque- en tandsteenrijke mond
- patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak vanwege parodontitis

en uitsluitend als onderdeel van uitgebreidere behandeling waaronder supra- en subgingivale reiniging en mondhygiëne instructies en na bespreken van voor- en nadelen van behandeling met antibiotica met de patiënt. Tevens moet de patiënt gemotiveerd zijn voor de behandeling.

Als besloten wordt tot behandeling met antibiotica, dan is metronidazol (7 dagen 500 mg 3dd) het eerste middel van keuze. Bij complexe situaties kan, op basis van microbiologisch onderzoek van de subgingivale microflora, een combinatie van amoxicilline en metronidazol (7 dagen 500mg + 500mg 3dd) geïndiceerd zijn.

Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist.

* Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), [patiënten met een verhoogd risico op Medication Related Osteonecrosis of the Jaw \(MRONJ\)](#), [patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is](#)

Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module parodontitis)

Database: Medline – datum: 8-9-2022 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	236	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	245	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	297	Combinatie
3	("Periodontics"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Surgical Flaps"[MeSH Terms] OR ("periodonti*" [Title/Abstract] OR "scaling" [Title/Abstract] OR "curret*" [Title/Abstract] OR "gingivectom*" [Title/Abstract] OR "curet*" [Title/Abstract] OR ("root*" [Title/Abstract] AND "planing*" [Title/Abstract])) - Saved search	205,807	Zoekblok parodontitis
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	402,136	Zoekblok systematische reviews
1	((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug effects"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/pharmacology"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/surgery"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapy"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "antibiotic*" [Title/Abstract] OR "anti biotic*" [Title/Abstract] OR "antibacter*" [Title/Abstract] OR "anti bacter*" [Title/Abstract] OR "amoxicillin*" [Title/Abstract] OR "metronidazol*" [Title/Abstract] OR "azithromycin*" [Title/Abstract] OR "azitromycin*" [Title/Abstract] OR "claritromycin*" [Title/Abstract] OR "clarithromycin*" [Title/Abstract] OR "minocyclin*" [Title/Abstract] OR "moxifloxacin*" [Title/Abstract] OR "ornidazol*" [Title/Abstract] OR "spiramycin*" [Title/Abstract] OR "tetracyclin*" [Title/Abstract]) OR ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh])) OR (clavulan* [Title/Abstract])) OR (augmentin[Title/Abstract]) - Saved search - Saved search	1,191,233	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

Database: Medline – datum: 8-9-2022 – RCT's verschenen na laatst geïnccludeerde systematische review

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2019 - 2022	102	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	833	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	873	Combinatie
3	("Periodontics"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Surgical Flaps"[MeSH Terms] OR ("periodonti*" [Title/Abstract] OR "scaling" [Title/Abstract] OR "curret*" [Title/Abstract] OR "gingivectom*" [Title/Abstract] OR "curet*" [Title/Abstract] OR ("root*" [Title/Abstract] AND "planing*" [Title/Abstract])) - Saved search	205,807	Zoekblok parodontitis

2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	639,535	Zoekblok RCT's
1	((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug effects"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/pharmacology"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/surgery"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapy"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "antibiotic*" [Title/Abstract] OR "anti biotic*" [Title/Abstract] OR "antibacter*" [Title/Abstract] OR "anti bacter*" [Title/Abstract] OR "amoxicillin*" [Title/Abstract] OR "metronidazol*" [Title/Abstract] OR "azithromycin*" [Title/Abstract] OR "azitromycin*" [Title/Abstract] OR "claritromycin*" [Title/Abstract] OR "clarithromycin*" [Title/Abstract] OR "minocyclin*" [Title/Abstract] OR "moxifloxacin*" [Title/Abstract] OR "ornidazol*" [Title/Abstract] OR "spiramycin*" [Title/Abstract] OR "tetracyclin*" [Title/Abstract]) OR ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh])) OR (clavulan* [Title/Abstract])) OR (augmentin[Title/Abstract]) - Saved search	1,191,233	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

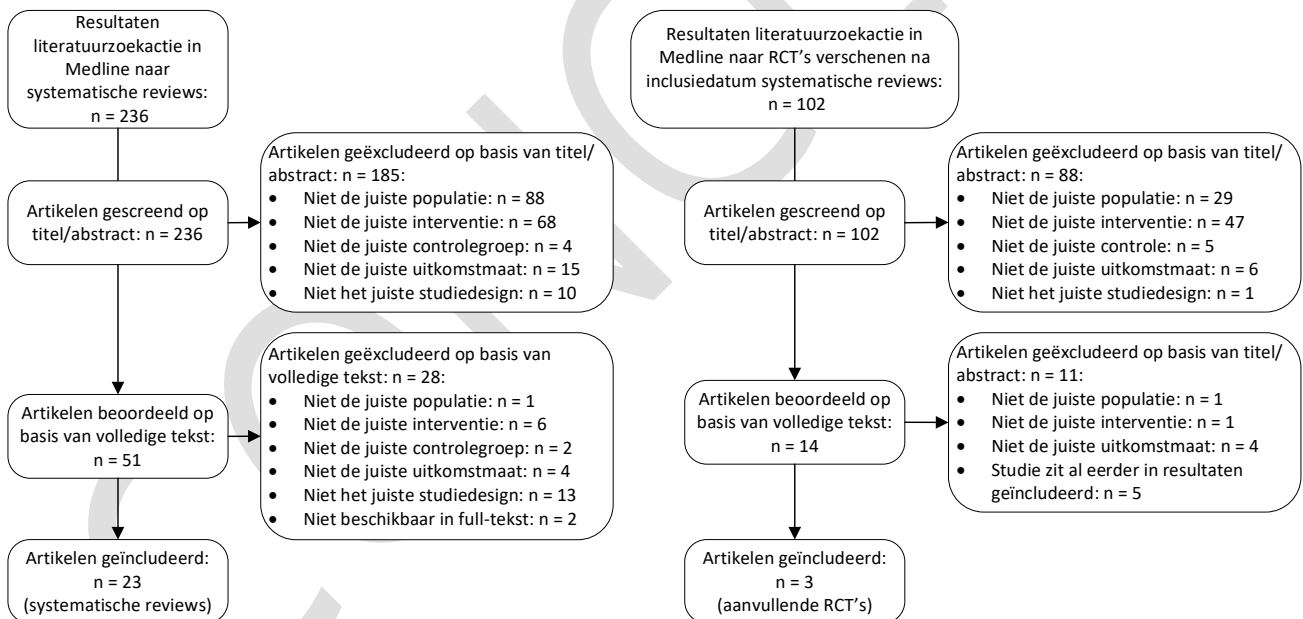
1210

1211 Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module parodontitis)

1212 In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor parodontitis	-
Interventie: Aanvullend systemisch antibioticagebruik (metronidazol, amoxicilline + metronidazol, azithromycine)	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik
Controle: geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm), aantal diepe pockets (≥ 5 mm), totaal pocketdiepte, clinical attachment level overall, clinical attachment level diepe pockets (≥ 5 mm)	
Follow-up: ≥ 6 maanden	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000	

1213 Resultaat literatuurselectie



1214

1215 Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst

1216 Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Assem, 2017(167)	Niet de juiste studieduur
Bashir, 2022(168)	Niet de juiste interventie
Fritoli, 2015(169)	Niet de juiste vergelijking
Greenstein, 2004(170)	Niet het juiste studiedesign
Gunsolley, 2022(171)	Niet het juiste studiedesign
Haffajee, 2003(172)	Niet beschikbaar in full-tekst
Heitz-Mayfield, 2009(173)	Niet het juiste studiedesign

Herrera, 2008(174)	Niet het juiste studiedesign
Herrera, 2012(175)	Niet het juiste studiedesign
Hung, 2002(176)	Niet het juiste studiedesign
Jepsen, 2016(177)	Niet het juiste studiedesign
Kaufmann, 2020(178)	Niet de juiste vergelijking
Manresa, 2018(179)	Niet de juiste interventie
Martin-Cabezas, 2019(180)	Niet het juiste studiedesign
McGowan, 2018(181)	Niet de juiste uitkomstmaten
Munasur, 2020(182)	Niet de juiste uitkomstmaten
Muniz, 2013(183)	Niet het juiste studiedesign
O'Rourke, 2017(184)	Niet het juiste studiedesign
Preshaw, 2004(185)	Niet beschikbaar in full-tekst
Romo, 2021(186)	Niet de juiste interventie
Santos, 2016(187)	Niet het juiste studiedesign
Schwarz, 2015(188)	Niet de juiste populatie
Sgolastra, 2012(116)	Niet de juiste uitkomstmaten
Sgolastra, 2011(189)	Niet de juiste interventie
Smiley, 2015(190)	Niet de juiste interventie
Voils, 2005(191)	Niet het juiste studiedesign
Wang, 2018(192)	Niet het juiste studiedesign
Yap, 2019(193)	Niet de juiste interventie

1217

RCT's verschenen na geïncludeerde systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Ardila, 2021(194)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Boia, 2019(195)	Niet de juiste uitkomstmaat
Cosgarea, 2020(196)	Niet de juiste uitkomstmaten
Cruz, 2021(197)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Faveri, 2022(198)	Studie zit al eerder in resultaten geïncludeerd
Morales, 2021(199)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Pietruska, 2021(200)	Niet de juiste populatie
Povsic, 2021(201)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Qureshi, 2021(202)	Niet de juiste uitkomstmaten
Ramos, 2022(203)	Niet de juiste uitkomstmaten
Shibli, 2019(204)	Niet de juiste populatie

1218

1219

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module parodontitis)

1220

Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	
Angaji, 2010(102)	5 RCT's onder rokers; waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pock-ets PD overall PD diepe pockets	Ja	Matig	Ja	Ja	N.v.t.	Matig	Matig	
Bono, 2010(103)	10 RCT's, waarvan 4 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol	Niet beschreven	CAL overall PD overall	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	
Buset, 2015(104)	9 RCT's	Azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pock-ets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Nee	Nee	
Chambrone, 2016(105)	6 RCT's onder rokers, waarvan 3 binnen de inclusiecriteria	Azithromycine of metronidazol	Placebo of geen antibiotica	CAL diepe pock-ets PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	
Garcia Canas, 2015(106)	23 RCT's, waarvan 20 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Nee	Ja	N.v.t.	Matig	Nee	
Grellmann, 2016(107)	13 RCT's onder mensen met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azithromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	
Herrera, 2002(108)	23 RCT's en 2 CCT's, waarvan 8 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pock-ets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	a	Ja	Nee	Nee	Nee	
Jagannathan, 2019(109)	9 RCT's	Azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pock-ets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Matig	Ja	Nee	

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)						
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld
Keestra, 2015(110)	14 RCT's – agressieve parodontitis, waarvan 10 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Keestra, 2015(111)	43 RCT's – chronische parodontitis, waarvan 19 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Khatti, 2020(112)	45 RCT's, waarvan 23 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall Gesloten pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kolakovic, 2014(113)	12 RCT's, waarvan 7 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	Aantal diepe pockets	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
Rabelo, 2015(114)	11 RCT's, waarvan 10 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Santos, 2015(115)	4 RCT's bij patiënten met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azithromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee
Sgolastra, 2021(117)	21 RCT's, waarvan 14 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Sgolastra, 2012(205)	6 RCT's, waarvan 3 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja
Sgolastra, 2014(118)	6 RCT's, waarvan 3 binnen de inclusiecriteria	Metronidazol	Geen antibiotica	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee
Souto, 2018(119)	11 RCT's bij patiënten met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azithromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee

Eerste auteur, jaartal	Inhoud				Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)						
	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld
Teughels, 2020(120)	27 RCT's, waarvan 21 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azithromycine of amoxicilline	Placebo	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets Aantal diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Zandbergen, 2013(121)	28 RCT's, waarvan 15 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee
Zandbergen, 2016(122)	20 RCT's, waarvan 15 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Zhang, 2016(123)	14 RCT's, waarvan 8 binnen de inclusiecriteria	Azithromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Zhao, 2021(124)	11 RCT, waarvan 8 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol	Placebo	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee

CAL: clinical attachment level; PD: pocketdiepte

1222 RCT's uit geïncludeerde systematische reviews

1223 Amoxicilline + metronidazol

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Aimetti, 2012(125)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Italië	39 patiënten, verder gezond, behandeld met one stage full mouth disinfection protocol	AMX+MTZ 500/500 mg 3dd 7 dgn (n=19)	Placebo (n=20)	Follow-up 6 mnd: - Δ PD overall: AMX+MTZ: 1,6 (sd 0,5), placebo: 1,2 (sd 0,3) - Δ PD pockets ≥ 6mm: AMX+MTZ: 3,1 (sd 0,6), placebo: 2,4 (sd 0,7) - Δ CAL overall: AMX+MTZ: 1,4 (sd 0,6), placebo: 1,0 (sd 0,3) - Δ CAL pockets ≥ 6mm: AMX+MTZ: 3,0 (sd 0,7), placebo: 2,0 (sd 0,8)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Berglundh, 1998(126)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Zweden	16 patiënten behandeld met scaling en root planning	AMX+MTZ 375/250 mg 3/2 dd 14 dgn (n=8)	Placebo (n=8)	Follow-up 12 mnd: - Δ PD overall: AMX+MTZ: 1,7, placebo: 1,4 - Δ PD pockets ≥ 6mm: AMX+MTZ: 1,8 (sd 0,5), placebo: 1,3 (sd 0,4) - Δ CAL overall: AMX+MTZ: 0,8 (sd 0,4), placebo: 0,7 (sd 0,3)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Borges, 2017(127)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	109 patiënten behandeld met scaling en root planning	- AMX+MTZ: 500/250 7 dgn (n=22) - AMX+MTZ: 500/400 7 dgn (n=22) - AMX+MTZ: 500/250 14 dgn (n=21) - AMX+MTZ: 500/400 14 dgn (n=22)	Placebo (n=22)	Follow-up 1 jaar: - Δ PD overall: AMX+MTZ (250) 7 dgn: 1,4 (sd 0,9), AMX+MTZ (400) 7 dgn: 1,3 (sd 0,9), AMX+MTZ (250) 14 dgn: 1,4 (sd 0,9), AMX+MTZ (400) 14 dgn: 1,4 (sd 0,9), placebo: 0,8 (sd 0,9) - Δ CAL overall: AMX+MTZ (250) 7 dgn: 0,8 (sd 1,2), AMX+MTZ (400) 7 dgn: 0,7 (sd 1,2), AMX+MTZ (250) 14 dgn: 0,8 (sd 1,3), AMX+MTZ (400) 14 dgn: 0,8 (sd 1,2), placebo: 0,4 (sd 1,2) - Δ aantal sites ≥ 6 mm: AMX+MTZ (250) 7 dgn: 19,5 (sd 1,2), AMX+MTZ (400) 7 dgn: 18,7 (sd 1,2), AMX+MTZ	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
						(250) 14 dgn: 21,0 (sd 1,2), AMX+MTZ (400) 14 dgn: 20,5 (sd 1,2), placebo: 12,2 (sd 1,2)							
Casarin, 2012(129)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten behandeld met full-mouth ultrasonic debridement	AMX+MTZ 375/250 mg 7 dgn (n=13)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: AMX+MTZ: 4,13 (sd 1,44), placebo: 3,28 (sd 0,60) - ΔCAL ≥7 mm: AMX+MTZ: 2,34 (sd 1,57), placebo: 2,49 (sd 1,02)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Cionca, 2009(130)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Zwitserland	47 patiënten met parodontale behandeling	AMX+MTZ 275/500 3dd 7 dgn (n=23)	Placebo (n=24)	Follow-up 6 mnd: ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,3, placebo: 1,3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cosgarea, 2016(131)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Roemenië	91 patiënten behandeld met scaling en root planning	- AMX+MTZ 500/500 3dd 3 dgn (n=30) - AMX+MTZ 500/500 3dd 7 dgn (n=31)	Placebo (n=30)	Follow-up 6mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ 3 dgn: 2,54 (sd 0,62), AMX+MTZ 7 dgn: 2,76 (sd 0,65), placebo: 1,90 (sd 0,69) - ΔPD >7 mm: AMX+MTZ 3 dgn: 3,96 (sd 0,98), AMX+MTZ 7 dgn: 4,08 (sd 1,36), placebo: 2,66 (sd 1,31) - ΔCAL overall: AMX+MTZ 3 dgn: 1,68 (sd 0,55), AMX+MTZ 7 dgn: 1,77 (sd 0,53), placebo: 1,13 (sd 0,74) - ΔCAL >7 mm: AMX+MTZ 3 dgn: 2,82 (sd 1,16), AMX+MTZ 7 dgn: 2,52 (sd 0,94), placebo: 1,67 (sd 1,30) - Δaantal PD ≥ 5mm: AMX+MTZ 3 dgn: 42,55 (sd 20,31), AMX+MTZ 7 dgn: 44,25 (sd 16,56), placebo: 29,76 (sd 16,66)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Feres, 2012(133)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	118 patiënten behandeld met scaling en root planning	– AMX+MTZ 500/400 3dd 14 dagen (n=39) – MTZ 400 3dd 14 dgn (n=39)	Placebo n=40	Follow-up 6 mnd: – $\Delta PD \geq 7$ mm: AMX+MTZ: 4,0 (sd 0,8), MTZ: 3,6 (sd 1,0), placebo: 2,9 (sd 1,3) – $\Delta CAL \geq 7$ mm: AMX+MTZ: 3,2 (sd 0,7), MTZ: 2,9 (sd 0,9), placebo: 2,3 (sd 1,1)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Goodson, 2012(136)	RCT	2 centra, Verenigde Staten en Zweden	49 patiënten behandeld met scaling en root planning	AMX+MTZ: 500/250 2dd 14 dgn (n=26)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 24 mnd: – ΔPD overall: AMX+MTZ: 2,36 (sd 0,20), geen AB: 1,81 (sd 0,23) – ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,53 (sd 0,16), geen AB: 0,92 (sd 0,21)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low
Guerrero, 2005(137)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	41 patiënten, behandeld met full-mouth niet-chirurgische parodontale behandeling	AMX+MTZ 500/500 3dd 7 dgn (n=20)	Placebo (n=20)	Follow-up 6mnd: – ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,2 (0,9-1,4), placebo: 0,7 (0,4-1,0) – $\Delta PD \geq 7$ mm: AMX+MTZ: 3,1 (2,7-3,5), placebo: 1,8 (1,3-2,3) – ΔCAL overall: AMX+MTZ: 0,8 (0,7-0,9), placebo: 0,5 (0,2-0,7) – $\Delta CAL \geq 7$ mm: AMX+MTZ: 2,3 (2,0-2,5), placebo: 1,3 (1,0-1,6) – % pockets van ≥ 5 mm naar ≤ 4 mm: AMX+MTZ: 74,1 (63,7-83,5), placebo: 54,2 (29,1-75,7)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Harks, 2015(141)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Multicenter, universiteit, Duitsland	406 patiënten, behandeld met mechanical debriement	AMX+MTZ: 500/400 3dd 7 dgn (n=206)	Placebo (n=200)	Follow-up 27,5 mnd: – ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,2, placebo: 0,8 – $\Delta PD \geq 6,5$ mm: AMX+MTZ: 6,7 placebo: 5,1 – ΔCAL overall: AMX+MTZ: 0,7, placebo: 0,4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Heller, 2011(142)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	31 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AMX+MTZ 500/250 3dd 10 dgn (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ: 2,0, placebo: 1,4 - ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,5, placebo: 0,8	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mestnik, 2012(145)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	30 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AMX+MTZ 500/400 3dd 14 dgn (n=15)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,58 (sd 0,51), placebo: 0,94 (sd 0,38) - ΔPD ≥7 mm: AMX+MTZ: 4,27 (sd 1,34), placebo: 2,79 (sd 0,74) - ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,23 (sd 0,41), placebo: 0,78 (sd 0,41) - ΔCAL ≥7 mm: AMX+MTZ: 3,43 (sd 1,14), placebo: 2,34 (sd 0,81)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miranda, 2014	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	56 patiënten met diabetes mellitus, behandeld met scaling en root planing	AMX+MTZ 500/400 3dd 14 dgn (n=29)	Placebo (n=27)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: AMX+MTZ: 4,00 (sd 0,27), placebo: 2,30 (sd 0,27) - ΔCAL ≥7 mm: AMX+MTZ: 3,16 (sd 0,26), placebo: 1,78 (sd 0,26) - Δ aantal pockets ≥5 mm: AMX+MTZ: 28,82 (sd 1,51), placebo: 17,02 (sd 1,61)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Oliveira, 2012(132)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AMX+MTZ 500/400 3dd 14 dgn (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,7 (sd 0,3), placebo: 1,1 (sd 0,3) - ΔCAL overall: AMX+MTZ: -1,3 (sd 0,4), placebo: 0,9 (sd 0,4)	High	Unclear	High	Unclear	Low	Low	Low
Ribeiro, 2009(155)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	25 patiënten behandeld met full-mouth ultrasonic debridement	AMX-MTZ 375/250 3dd 7 dgn (n=13)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: AMX+MTZ: 3,88 (sd 0,93), placebo: 3,45 (0,69) - ΔCAL ≥7 mm: AMX+MTZ: 2,22 (sd 1,18), placebo: 2,40 (0,57)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
Rooney, 2002(156)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	66 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– AMX-MTZ 250/200 3dd 7 dgn (n=15) – MTZ 200 3dd 7 dgn + placebo (n=16) – AMX 250 3dd 7 dgn + placebo (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: – Δ aantal pockets ≥6 mm: AMX+MTZ: 14,6% (sd 3,3), MTZ: 10,8% (sd 2,2), AMX: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)	High	Low	Low	Low	Low	High	Low	
Taiete, 2016(154)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	39 patiënten, behandeld met parodontale behandeling	AMX-MTZ 375/250 3dd 7 dgn (n=21)	Placebo (n=18)	Follow-up 6 mnd: – ΔPD overall: AMX+MTZ: 2,7 (sd 0,8), placebo: 2,1 (sd 0,7) – ΔPD ≥7 mm: AMX+MTZ: 3,8 (sd 1,3), placebo: 3,0 (sd 0,9) – ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,7 (sd 0,9), placebo: 1,5 (sd 0,9) – ΔCAL ≥7 mm: AMX+MTZ: 2,3 (sd 1,2), placebo: 2,2 (sd 1,0)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	

Metronidazol

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
Feres, 2012(133)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	118 patiënten behandeld met scaling en root planing	– AMX+MTZ 500/400 3dd 14 dagen (n=39) – MTZ 400 3 dd 14 dgn (n=39)	Placebo (n=40)	Follow-up 6 mnd: – ΔPD ≥ 7 mm: AMX+MTZ: 4,0 (sd 0,8), MTZ: 3,6 (sd 1,0), placebo: 2,9 (sd 1,3) – ΔCAL ≥ 7 mm: AMX+MTZ: 3,2 (sd 0,7), MTZ: 2,9 (sd 0,9), placebo: 2,3 (sd 1,1)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Haffajee, 2007(139)	Enkelblinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	72 patiënten, behandeld met scaling en root planing	- Metronidazol 250 3dd 14 dgn (n=24) - Azithromycine 500 1dd 3 dgn (n=25)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: MTZ: 0,42, AZI: 0,44, geen AB: 0,30 - ΔCAL overall: MTZ: 0,29, AZI: 0,17, geen AB: 0,12 - ΔPD >6 mm: MTZ: 2,6, AZI: 2,3, geen AB: 1,5 - ΔCAL >6 mm: MTZ: 1,8, AZI: 1,6, geen AB: 1,0	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low
Palmer, 1999(149)	Enkelblinde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Verenigd Koninkrijk	58 patiënten, behandeld met scaling en root planing	MTZ 200 3dd 7 dgn (rokers n=10, niet-rokers n=21)	Geen AB (rokers n=9, niet-rokers n=18)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: MTZ rokers: 1,20 (sd 0,39), MTZ niet-rokers: 1,83 (sd 0,77), geen AB rokers: 1,12 (sd 0,51), geen AB niet-rokers: 1,98 (sd 0,44) - ΔCAL overall: MTZ rokers: 0,43 (sd 0,57), MTZ niet-rokers: 0,79 (sd 0,70), geen AB rokers: 0,47 (sd 0,46), geen AB niet-rokers: 0,53 (sd 0,43)	Low	Unclear	High	Low	High	Unclear	Low
Preus, 2013(150)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Noorwegen	91 patiënten, behandeld met scaling en root planing	MTZ 400 3dd 10 dgn (n=46)	Placebo (n=45)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: MTZ: 1,00 (0,85-1,16), placebo: 0,81 (0,67-0,94) - ΔCAL overall: MTZ: 0,72 (0,60-0,85), placebo: 0,61(0,51-0,72)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear	Low
Rooney, 2002(156)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	66 patiënten, behandeld met scaling en root planing	- AMX-MTZ 250/200 3dd 7 dgn (n=15) - MTZ 200 3dd 7 dgn + placebo (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: Δ aantal pockets ≥6 mm: AMX+MTZ: 14,6% (sd 3,3), MTZ: 10,8% (sd 2,2), AMX: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)	High	Low	Low	Low	Low	High	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
				– AMX 250 3dd 7 dgn + placebo (n=16)									
Sigusch, 2001(152)	RCT	Single center, universiteit, Duitsland	25 patiënten, behandeld met scaling en root planing	MTZ 500 2dd 8 dgn (n=15)	Geen AB (n=10)	Follow-up 6 mnd: – ΔPD overall: MTZ: 2,2, geen AB: 1,3 – ΔPD ≥ 6mm: MTZ: 4,5, geen AB: 2,3 – ΔCAL overall: MTZ: 1,9, geen AB: 0,6 – ΔCAL ≥ 6mm: MTZ: 3,1, geen AB: 1,4	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Söder, 1990(153)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Zweden	92 patiënten, behandeld met scaling en root planing	MTZ 400 3dd 7 dgn (n=46)	Placebo (n=46)	Follow-up 6 mnd: – ΔPD overall: MTZ: 0,46, placebo: 0,41	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Low

Azithromycine

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Botero, 2013(128)	Dubbel-blinde placebogecontroleerde RCT	Single center, ziekenhuis, Colombia	59 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 500 1dd 3 dgn (n=28)	Placebo (n=31)	Follow-up 9 mnd: – ΔPD overall: AZI: 0,71 (0,08-0,94), placebo: 0,39 (-0,20 tot 0,62) – ΔCAL overall: AZI: 0,17 (-0,19 tot 0,39), placebo: 0,14 (-0,14 tot 0,58)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Fonseca, 2015(134)	RCT	Single center, ziekenhuis, Brazilië	57 patiënten, behandeld met scaling en root planing of quadrant scaling en root planing	AZI 500 1dd 3 dgn (scaling en root planing: n=15, quadrant scaling en root planing: n=14)	Placebo (scaling en root planing: n=15, quadrant scaling en root planing: n=13)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI scaling en root planing: 0,27, AZI quadrant scaling en root planing 0,13, placebo scaling en root planing 0,19, placebo quadrant scaling en root planing 0,27 - ΔCAL overall: AZI scaling en root planing: 0,12, AZI quadrant scaling en root planing 0,13, placebo scaling en root planing 0,19, placebo quadrant scaling en root planing 0,19	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Gomi, 2007(135)	RCT	Single center, universiteit, Japan	34 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 1dd 3 dgn (dose-ring niet beschreven) (n=17)	Geen antibiotica (n=17)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI: 1,62, placebo: 1,15 - ΔCAL overall: AZI: 2,62, placebo: 2,57	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High	Low
Haas, 2008(138)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 500 mg 1dd 3 dgn (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: AZI: 2,88 (sd 0,23), placebo: 1,85 (sd 0,36) - ΔPD ≥ 7mm: AZI: 3,49 (sd 0,23), placebo: 2,76 (sd 0,51) - ΔCAL overall: AZI: 1,68 (sd 0,20), placebo: 0,97 (sd 0,29) - ΔCAL ≥ 7mm: AZI: 2,01 (sd 0,23), placebo: 1,35 (sd 0,34)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Haffajee, 2007(139)	Enkel-blinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	72 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– Metronidazol 250 3dd 14 dgn (n=24)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: MTZ: 0,42, AZI: 0,44, geen AB: 0,30	Low	Unclear	High	Low	High	Unclear	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
				– Azithromycine 500 1dd 3 dgn (n=25)		- ΔCAL overall: MTZ: 0,29, AZI: 0,17, geen AB: 0,12 - ΔPD >6 mm: MTZ: 2,6, AZI: 2,3, geen AB: 1,5 - ΔCAL >6 mm: MTZ: 1,8, AZI: 1,6, geen AB: 1,0							
Han, 2012(140)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Turkije	28 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 500 1d 3 dgn (n=14)	Placebo (n=14)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI: 1,81 (sd 0,5), placebo: 1,66 (sd 0,5) - ΔPD ≥ 7mm: AZI: 4,88 (sd 1,1), placebo: 4,45 (sd 0,5) - ΔCAL overall: AZI: 1,55 (sd 0,5), placebo: 1,54 (sd 0,5) - ΔCAL ≥ 7mm: AZI: 2,25 (sd 3,1), placebo: 0,54 (sd 0,5)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Martande, 2016(143)	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Single center, ziekenhuis, India	70 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 500 1dd 3 dgn (n=35)	Placebo (n=35)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI: 2,82 (sd 0,89), placebo: 1,31 (sd 0,99) - ΔCAL overall: AZI: 2,51 (sd 0,78), placebo: 1,57 (sd 1,31)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Mascarenhas, 2005(144)	Enkel-blinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	30 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 2*250 op dag 1 en 250 1dd 4 volgende dagen (n=15)	Geen AB (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI: 1,3, geen AB: 0,4 - ΔCAL overall: AZI: 1,13, geen AB: 0,46 - ΔPD >6 mm: AZI: 3,4, geen AB: 1,9 - ΔCAL >6 mm: AZI: 2,5, geen AB: 1,2	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Morales, 2018(147)	Dubbel-blinde	Single center, universiteit, Chili	31 patiënten, behandeld met	AZI 500 1dd 5 dgn (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: ΔPD overall: AZI: 0,6, placebo: 0,7	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
	placebogecontroleerde RCT		scaling en root planing			ΔCAL overall: AZI: 0,5, placebo: 0,6							
Oteo, 2010(148)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Spanje	28 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZI 500 1dd 3 dgn (n=15)	Placebo (n=13)	Follow-up 6 mnd: ΔPD overall: AZI: 0,81, placebo: 0,27 ΔCAL overall: AZI: 0,76, placebo: 0,24	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sampaio, 2011(151)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	40 patiënten, behandeld met scaling en root planing	AZM 500 1dd 5 dgn (n=20)	Placebo (n=20)	Follow-up 6 mnd: ΔPD overall: AZI: 1,54 (sd 1,62), placebo: 1,71 (sd 1,71) ΔPD ≥7 mm: AZI: 3,56 (sd 1,54), placebo: 3,65 (sd 1,78) ΔCAL overall: AZI: 1,05 (sd 1,56), placebo: 1,05 (sd 1,54) ΔCAL ≥7 mm: AZI: 2,62 (sd 1,56), placebo: 2,29 (sd 1,56)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

1226

Amoxicilline

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Rooney, 2002(156)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	66 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– AMX-MTZ 250/200 3dd 7 dgn (n=15) – MTZ 200 3dd 7 dgn + placebo (n=16) – AMX 250 3dd 7 dgn + placebo (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: Δ aantal pockets ≥6 mm: AMX+MTZ: 14,6% (sd 3,3), MTZ: 10,8% (sd 2,2), AMX: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)	High	Low	Low	Low	Low	High	Low

1227

Amoxicilline + clavulaanzuur

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Winkel, 1999(157)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Nederland	21 patiënten behandeld met scaling en root planing	AMX+CLAV 500/125 3 dd 10dgn (n=10)	Placebo (n=11)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal diepe pockets (≥ 7 mm): AMX+CLAV: 9% (sd 2,2), placebo: 9% (sd: 2,6) - Δ PD overall: AMX+CLAV: 1,1 (sd 0,1), placebo: 1,0 (sd 0,2) - Δ CAL overall: AMX+CLAV: 0,6 (sd 0,4), placebo: 0,6 (sd 0,2)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low

1228

Toegevoegde Nederlandse RCT

1229

Amoxicilline + metronidazol

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Bizzarro, 2016(158)	Dubbelblinde RCT	Single center, universiteit, Nederland	110 patiënten met chronische parodontitis, behandeld met basale parodontale therapie (in analyse alleen de twee behandelgroepen zonder desinfectie geïncludeerd)	AMX+MTZ 375/250 3dd 7 dgn (n=29)	Geen antibiotica (n=29)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal PD ≥ 5 mm: AMX+MTZ: 41,1 (sd 19,3), geen antibiotica: 31,8 (sd 21,0) - Δ PD overall: AMX+MTZ: 1,2 (sd 0,5), geen antibiotica: 1,0 (sd 0,5) - Δ CAL overall: AMX+MTZ: 0,8 (sd 0,5), geen antibiotica: 0,5 (sd 0,5)	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low

1230 RCT's gepubliceerd na geïncludeerde systematische reviews

1231 *Amoxicilline + metronidazol*

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Ardila, 2020(159)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Colombia	24 patiënten behandeld met subgingival debriement	AMX+MTZ 500/500 3dd 7 dgn (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,81, placebo: 0,78 - ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,66, placebo: 0,75	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

1232 *Metronidazol*

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Collins, 2022(160)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Dominicaanse Republiek	24 patiënten, behandeld met scaling en daarna parodontale chirurgie	MET 500 3dd 7 dgn (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: AMX+MTZ: 1,45 (sd 0,78), placebo: 1,31 (sd 0,61) - ΔCAL overall: AMX+MTZ: 1,68 (sd 0,84), placebo: 1,31 (sd 0,59)	High	High	Low	Low	High	Low	Low

1233

1234

Azithromycine

Eerste auteur, jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							
	Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Resultaten (in voor deze review relevante uitkomstmaten)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
Cuk, 2020(161)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Slovenië	38 patiënten, behandeld met niet-chirurgische parodontale behandeling	AZI 500 add 3 dgn (n=19)	Placebo (n=19)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: AZI: 1,4 (1,1-1,5), placebo: 1,1 (0,8-1,6) - ΔPD ≥ 5 mm zonder BOP: AZI: 2,6 (2,2-2,9), placebo: 2,0 (2,0-2,6) - ΔPD ≥ 5 mm met BOP: AZI: 2,5 (2,3-3,1), placebo: 2,6 (2,2-2,9) - ΔCAL overall: AZI: 1,0 (0,7-1,3), placebo: 0,7 (0,5-1,2) - ΔCAL ≥ 5 mm zonder BOP: AZI: 2,3 (2,0-2,5), placebo: 1,9 (1,0-2,3) - ΔCAL ≥ 5 mm met BOP: AZI: 2,2 (1,5-2,7), placebo: 2,1 (1,6-2,4)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	

1235

1236

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module parodontitis)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer-tainty	Impor-tantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis-tentie	Indirect be-wijs	Onnauwkeu-righeid	Andere fac-toren	antibio-tica	geen antibio-tica/placebo	Rela-tief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

18	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevon-den	627	578	-	MD 1.06 mm meer (0.78 meer tot 1.34 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
----	-------------------------	---------------	--------------	----------------------	--------------	----------------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Aantal diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

6	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevon-den	263	164	-	MD 6.67 minder (3.86 minder tot 9.49 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-------------------------	---------------	--------------	----------------------	----------------------	----------------	-----	-----	---	--	--------------	----------

Totaal pocketdiepte ≥ 6 maanden

31	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevon-den	984	864	-	MD 0.43 mm minder (0.34 minder tot 0.51 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANG-RIJK
----	-------------------------	---------------	--------------	----------------------	--------------	----------------	-----	-----	---	---	------------------	-------------

Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden

29	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevon-den	901	781	-	MD 0.28 mm hoger (0.19 hoger tot 0.37 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANG-RIJK
----	-------------------------	---------------	--------------	----------------------	--------------	----------------	-----	-----	---	--	------------------	-------------

Clinical attachment level diepe pockets (≥ 5 mm) ≥ 6 maanden

16	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevon-den	413	370	-	MD 0.85 mm meer (0.65 meer tot 1.06 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANG-RIJK
----	-------------------------	---------------	--------------	----------------------	--------------	----------------	-----	-----	---	---	------------------	-------------

1237
1238

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; a. Afgewaardeerd met één level, omdat veel van de studies zijn uitgevoerd in landen die niet vergelijkbaar zijn met Nederland b. Afgewaardeerd met één level, omdat alle studies zijn uitgevoerd in landen die niet vergelijkbaar zijn met Nederland

Therapeutisch antibioticagebruik – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor periapicaal granuloom/parodontitis apicalis
Interventie	Aanvullend systemisch antibioticagebruik
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	Cruciaal: - Pijn na 48 uur - Zwelling na 48 uur - Endodontische opvlamming

Achtergrond

Een periapicaal granuloom wordt ook wel parodontitis apicalis genoemd. Dit kan therapeutisch behandeld worden met een endodontische (her-)behandeling en eventueel aanvullend apicale chirurgie. Een alternatief is extractie.

Methoden

Op 31 augustus 2022 en 2 september 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op periapicaal granuloom/parodontitis apicalis respectievelijk abces, antibiotica en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 1](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is eveneens op 31 augustus 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 1 en 2](#).

Resultaten

Literatuursearch en -selectie

In totaal 2 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria. (206, 207) Deze zijn samengevat in [bijlage 3](#). In deze systematische reviews werden dezelfde 2 RCT's geïncludeerd met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces of periapicale zwelling met periapicale radioluentie. Hierin werd penicilline als aanvulling op endodontische behandeling met of zonder drainage vergeleken met placebo opgenomen waarin penicilline werd vergeleken met placebo bij volwassenen met parodontitis apicalis en acute klachten. (208, 209) Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog geen nieuwe relevante RCT's gepubliceerd.

Effectiviteit

Een samenvatting van de kwaliteit van bewijs en de resultaten is weergegeven in [tabel 2](#) met een uitgebreidere weergave van de kwaliteit van bewijs in [bijlage 4](#).

1272

Tabel 2. GRADE Summary of findings – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis**Antibiotica versus geen antibiotica/placebo bij patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis****Patiënten of populatie:** patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis**Setting:** Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)**Interventie:** antibiotica**Controle:** geen antibiotica/placebo

Uitkomsten	Aantal deelnemers (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten
				Risico verschil met antibiotica
Pijn Scale from: 0 tot 3 follow up: 48 uur	61 (2 RCTs)	⊕○○○ Ze er laag ^a	-	MD 0.32 hoger (0.22 lager tot 0.86 hoger)
Zwelling follow up: 48 uur	61 (2 RCTs)	⊕○○○ Ze er laag ^a	-	- SMD 0.04 SD hoger (0.47 lager tot 0.55 hoger)
Endodontische opvlamming	19 (1 RCT)	⊕○○○ Ze er laag ^a	RR 0.27 (0.01 tot 4.90)	133 minder per 1.000 (180 minder tot 709 meer)

1273

1274

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference. a. Afgewaardeerd met 3 niveau's vanwege het zéér lage aantal patiënten in het onderzoek

1275

Conclusie

⊕○○○ ZEER LAAG	Systemische behandeling met antibiotica lijkt geen effect te hebben op pijn, zwelling en endodontische opvlamming bij patiënten met een periapicaal granuloom/parodontitis apicalis, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Cope, 2018;(206) Tampi, 2019(207)</i>
----------------------	--

1276

Van bewijs naar aanbeveling

1277

Gewenste effecten

1278

Antibiotica lijken geen voordelige effecten te hebben bij patiënten met een periapicaal granuloom/parodontitis apicalis.

1279

1280

Ongewenste effecten

1281

Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

1282

1283

1284

Kwaliteit van bewijs

1285

De algehele kwaliteit van bewijs (laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten) is zeer laag, vanwege extreme imprecisie van de gevonden resultaten.

1286

1287

Waarden en voorkeuren van patiënten

1288

Er is onzekerheid over de waardering van de uitkomsten door patiënten.

Balans gewenste en ongewenste effecten

De richtlijnontwikkelcommissie (ROC) hanteert als uitgangspunt een klinisch toepasbaar beleid dat aansluit bij de principes van antibiotic stewardship. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van routinematig antibioticagebruik voor de publieke gezondheid en vindt dan ook dat er bij de behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis of een abces geen plaats is voor routinematig antibioticagebruik.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

Het al dan niet voorschrijven van antibiotica zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

Haalbaarheid

Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in het voorschrijven van antibiotica voor therapeutische doeleinden.^(2, 3) Daarbij bleek 20% van 367 respondenten het lastig te vinden de indicatie voor een ontstekingsremmer te stellen en ook om een afweging te maken tussen een NSAID (*non-steroid anti-inflammatory drug*) of antibiotica. Bij beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of antibiotica geïndiceerd zou zijn, beoordeelde 11% alle casus juist. Bij 39% was er sprake van onderbehandeling, bij 24% van overbehandeling en bij 26% van zowel over- als onderbehandeling. Implementatie van de aanbeveling zal daarom de aandacht van de verschillende stakeholders moeten hebben.

Aanbeveling

Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis.

Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist.

* Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), [patiënten met een verhoogd risico op Medication Related Osteonecrosis of the Jaw \(MRONJ\)](#), [patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is](#)

1316 **Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)**

1317 Database: Medline – datum: 31-8-2022 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	28	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	28	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	28	Combinatie
3	((("Periapical Abscess"[Mesh]) OR "Periapical Periodontitis"[Mesh]) OR "Periapical Granuloma"[Mesh]) OR ((periapical*) AND (((absces*) OR (abces*)) OR (granul*) OR (periodont*))) - Saved search	8,264	Zoekblok periapicaal granuloom
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	401,121	Zoekblok systematische reviews
1	((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR ("Bacterial Infections/drug effects"[Mesh] OR "Bacterial Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Bacterial Infections/pharmacology"[Mesh] OR "Bacterial Infections/surgery"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapeutic use"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapy"[Mesh])) OR "Anti-Bacterial Agents" [Pharmacological Action]) OR ((((((((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-biotic*[Title/Abstract])) OR (antibacter*[Title/Abstract])) OR (anti-bacter*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (azithromycin*[Title/Abstract])) OR (azitromycin*[Title/Abstract])) OR (clarithromycin*[Title/Abstract])) OR (clarithromycin*[Title/Abstract])) OR (minocyclin*[Title/Abstract])) OR (moxifloxacin*[Title/Abstract])) OR (ornidazol*[Title/Abstract])) OR (spiramycin*[Title/Abstract])) OR (tetracyclin*[Title/Abstract])) - Saved search	1,190,200	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

1318 Database: Medline – datum: 31-8-2022 – RCT's verschenen na laatst geïncludeerde systematische review

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2018 - 2022	11	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	44	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	52	Combinatie
3	((("Periapical Abscess"[Mesh]) OR "Periapical Periodontitis"[Mesh]) OR "Periapical Granuloma"[Mesh]) OR ((periapical*) AND (((absces*) OR (abces*)) OR (granul*) OR (periodont*))) - Saved search	8,264	Zoekblok parodontitis
2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	639,045	Zoekblok RCT's
1	((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR ("Bacterial Infections/drug effects"[Mesh] OR "Bacterial Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Bacterial Infections/pharmacology"[Mesh] OR "Bacterial Infections/surgery"[Mesh] OR "Bacterial	1,190,200	Zoekblok therapeutisch

	Infections/therapeutic use"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapy"[Mesh])) OR "Anti-Bacterial Agents" [Pharmacological Action]) OR ((((((((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-biotic*[Title/Abstract])) OR (antibacter*[Title/Abstract])) OR (anti-bacter*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (azithromycin*[Title/Abstract])) OR (azitromycin*[Title/Abstract])) OR (claritromycin*[Title/Abstract])) OR (clarithromycin*[Title/Abstract])) OR (minocyclin*[Title/Abstract])) OR (moxifloxacin*[Title/Abstract])) OR (ornidazol*[Title/Abstract])) OR (spiramycin*[Title/Abstract])) OR (tetracyclin*[Title/Abstract])) - Saved search		antibiotica-gebruik
--	---	--	---------------------

1320 Database: Medline – datum: 2-9-2022 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	72	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	73	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	73	Combinatie
3	((("Abscess"[Mesh]) OR "Cellulitis"[Mesh]) and (("Oral Health"[Mesh]) OR "Dentistry"[Mesh])) or (((absces*) OR (abces*)) OR (cellulit*)) OR (phlegmon*)) and (((((((dental) OR (dentist*)) OR (oral)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (mouth)) OR (dentoealveolar)) OR (odontogen*)) - - Saved search	11,242	Zoekblok periapicaal granuloom
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	401,321	Zoekblok systematische reviews
1	((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR ("Bacterial Infections/drug effects"[Mesh] OR "Bacterial Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Bacterial Infections/pharmacology"[Mesh] OR "Bacterial Infections/surgery"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapeutic use"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapy"[Mesh])) OR "Anti-Bacterial Agents" [Pharmacological Action]) OR ((((((((((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-biotic*[Title/Abstract])) OR (antibacter*[Title/Abstract])) OR (anti-bacter*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (azithromycin*[Title/Abstract])) OR (azitromycin*[Title/Abstract])) OR (claritromycin*[Title/Abstract])) OR (clarithromycin*[Title/Abstract])) OR (minocyclin*[Title/Abstract])) OR (moxifloxacin*[Title/Abstract])) OR (ornidazol*[Title/Abstract])) OR (spiramycin*[Title/Abstract])) OR (tetracyclin*[Title/Abstract])) - Saved search	1,190,37	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

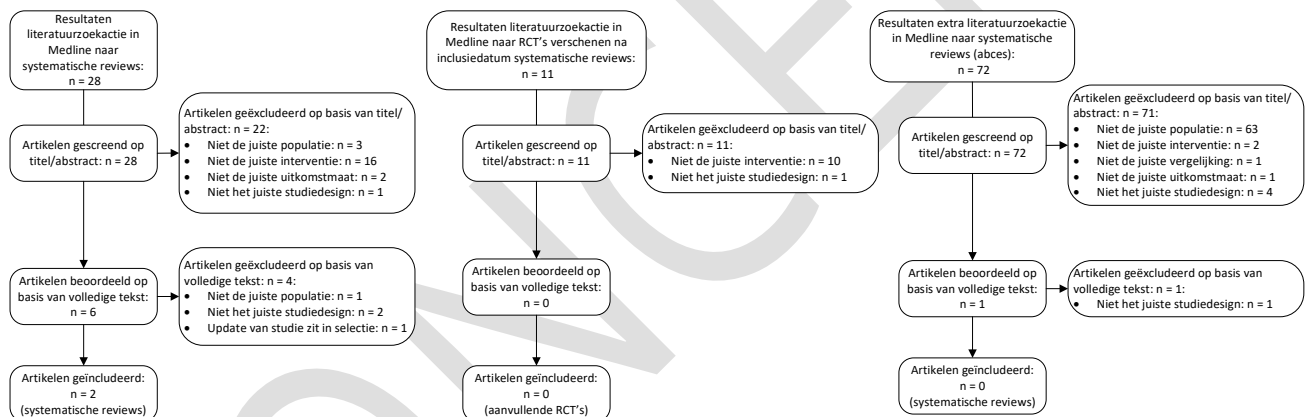
1321

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor periapicaal granuloom/parodontitis apicalis of een abces	-
Interventie: Systemisch antibioticagebruik	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik
Controle: Geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: Genezing van de infectie	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000	

Resultaat literatuurselectie



Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst

Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Cope, 2014(210)	Update van dit artikel zit in selectie
Veitz-Keinan, 2014(211)	Niet het juiste studiedesign
Lockhart, 2019(212)	Niet het juiste studiedesign
Sutherland, 2003(213)	Niet de juiste populatie
Leroy, 2021(214)	Niet het juiste studiedesign

1330

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)

1331

Systematische reviews

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuur-search	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
Cope(206)	2018	2 RCT's met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces, periapicale zwelling of tandpijn met periapicale radioluentie	Penicilline 500 mg elke 6 uur 7 dagen + chirurgisch ingrijpen	Placebo + chirurgisch ingrijpen	- Pijn - Zwelling - Incidentie endodontische 'flare up'	Penicilline vs placebo: Pijn: - Na 24 uur: MD: -0,03 (95%BI: -0,53 tot 0,47) - Na 48 uur: MD: 0,32 (95%BI: -0,22 tot 0,86) - Na 72 uur: MD 0,08 (95%BI: -0,38 tot 0,54) - Na 7 dagen: MD: -0,05 (95%BI: -0,41 tot 0,30) Zwelling: - Na 24 uur: MD: -0,27 (95%BI: -0,23 tot 0,58) - Na 48 uur: MD: 0,04 (95%BI: -0,47 tot 0,55) - Na 72 uur: MD 0,02 (95%BI: -0,49 tot 0,52) - Na 7 dagen: MD: 0,02 (95%BI: -0,28 tot 0,32) Incidentie endodontische flare-up:	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuur-search	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
						RR: 0,27 (95%BI: 0,01-4,90)								
Tampi(207)	2019	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(206), zie voor resultaten aldaar					Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data

1332

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer- tainty	Impor- tantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis- tentie	Indirect bewijs	Onnauwkeu- righeid	Andere fac- toren	antibio- tica	geen antibio- tica/placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Pijn (follow up: 48 uur; Scale from: 0 tot 3)

2	gerandomi- seerde trials	niet ern- stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon- den	29	32	-	MD 0.32 hoger (0.22 lager tot 0.86 hoger)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------------	-------------------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------------	----	----	---	--	-------------------	----------

Zwelling (follow up: 48 uur)

2	gerandomi- seerde trials	niet ern- stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon- den	29	32	-	SMD 0.04 SD hoger (0.47 lager tot 0.55 hoger)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------------	-------------------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------------	----	----	---	--	-------------------	----------

Endodontische opvlamming

1	gerandomi- seerde trials	niet ern- stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon- den	0/8 (0.0%)	2/11 (18.2%)	RR 0.27 (0.01 tot 4.90)	133 minder per 1.000 (from 180 minder tot 709 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-----------------------------	-------------------	--------------	--------------	---------------------------------	--------------------	------------	--------------	--------------------------------------	--	-------------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; a. Afgewaardeerd met 3 niveau's vanwege het zéér lage aantal patiënten in het onderzoek

Therapeutisch antibioticagebruik – dentogene infecties en/of abces

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticagebruik geïndiceerd bij de behandeling van dentogene infecties en/of abces?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor dentogene infecties en/of een abces
Interventie	Systemisch antibioticagebruik
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	<u>Cruciaal:</u> - Pijn na 48 uur - Zwelling na 48 uur - Exacerbatie na endodontische behandeling

Achtergrond

De richtlijnontwikkelcommissie (ROC) definieert dentogene infecties als een verzamelbegrip van infecties die kunnen leiden tot een infiltraat, abces of een chronische ontsteking.

Een abces wordt therapeutisch behandeld met drainage, tenzij dit niet (geheel) kan (vanwege onbereikbaarheid of aanwezige schotvorming).

Methoden

Op 27 september 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op dentogene infecties en/of abces, antibiotica en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 1](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is op 3 oktober 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 1 en 2](#).

Resultaten

Literatuursearch en -selectie

In totaal 4 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria. (206, 215-217) Deze zijn samengevat in [bijlage 3](#). In deze systematische reviews werden dezelfde 2 RCT's geïnccludeerd met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces of periapicale zwelling met periapicale radiolucentie. Hierin werd penicilline als aanvulling op endodontische behandeling met of zonder drainage vergeleken met placebo opgenomen waarin penicilline werd vergeleken met placebo bij volwassenen met parodontitis apicalis en acute klachten. (208, 209) Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog geen nieuwe relevante RCT's gepubliceerd. Er zijn geen studies gevonden naar het effect van antibioticabehandeling bij patiënten met een dentogene infectie zonder abces.

Effectiviteit

Een samenvatting van de kwaliteit van bewijs en de resultaten is weergegeven in [tabel 2](#) met een uitgebreidere weergave van de kwaliteit van bewijs in [bijlage 4](#).

Tabel 2. GRADE Summary of findings –abces**Antibiotica versus geen antibiotica/placebo bij patiënten met een abces****Patiënten of populatie:** patiënten met een abces**Setting:** Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek)**Interventie:** antibiotica**Controle:** geen antibiotica/placebo

Uitkomsten	Aantal deel- nemers (studies) Follow up	Certainty of the evi- dence (GRADE)	Relatief effect (95% CI)	Absolute effecten
				Risico verschil met antibiotica
Pijn Scale from: 0 tot 3 follow up: 48 uur	61 (2 RCTs)	⊕○○○ Ze ^e r laag ^a	-	MD 0.32 hoger (0.22 lager tot 0.86 hoger)
Zwelling follow up: 48 uur	61 (2 RCTs)	⊕○○○ Ze ^e r laag ^a	-	SMD 0.04 SD hoger (0.47 lager tot 0.55 hoger)
Exacerbatie na endodontische behandeling	19 (1 RCT)	⊕○○○ Ze ^e r laag ^a	RR 0.27 (0.01 tot 4.90)	133 minder per 1.000 (180 minder tot 709 meer)

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference. a. Afgewaardeerd met 3 niveaus vanwege het zéér lage aantal patiënten in het onderzoek

Conclusie

⊕○○○ ZEER LAAG	Systemische behandeling met antibiotica lijkt geen effect te hebben op pijn, zwelling en exacerbatie na endodontische behandeling bij patiënten met een abces, maar de evidence is zeer onzeker. <i>Cope, 2018;(206) Tampi, 2019;(216) Matthews, 2003(215); Leroy, 2021(217)</i>
----------------------	---

	Het is niet bekend of systemisch antibioticagebruik effectief is voor de behandeling van dentogene infecties bij patiënten die in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) behandeld worden.
--	--

Van bewijs naar aanbeveling**Gewenste effecten**

Het is niet bekend of er gunstige effecten zijn van antibioticagebruik bij dentogene infecties. Antibiotica lijken geen voordelige effecten te hebben bij patiënten met een abces.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs (laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten) is zeer laag, vanwege extreme imprecisie van de gevonden resultaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er is onzekerheid over de waardering van de uitkomsten door patiënten.

Balans gewenste en ongewenste effecten

De richtlijnontwikkelcommissie (ROC) hanteert als uitgangspunt een klinisch toepasbaar beleid dat aansluit bij de principes van antibiotic stewardship. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van routinematig antibioticagebruik voor de publieke gezondheid en vindt dan ook dat bij de behandeling van dentogene infecties en/of abcessen geen plaats is voor routinematig antibioticagebruik. (Dentogene) infecties en/of abcessen die behandeld kunnen worden met technisch handelen, zijn geen reden tot het voorschrijven van antibiotica. Een uitzondering wordt gemaakt als er sprake is van een uitbreidend infiltraat of alarmsymptomen (bijvoorbeeld koorts, problemen met slikken, trismus, algehele malaise). Een dergelijke situatie kan zonder behandeling snel tot klinische verslechtering leiden. Bij deze patiënten dienen afhankelijk van de situatie ook andere interventies te worden uitgevoerd. Bij twijfel is overleg met of verwijzing naar de MKA-chirurg geïndiceerd. Indien antibiotica wordt voorgeschreven, wordt 5 dagen 3 dd amoxicilline 500 mg aanbevolen (bij goede klinische respons). Bij allergie voor amoxicilline kan 5 dagen 3 dd 600 mg clindamycine gegeven worden.(164)

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

Het al dan niet voorschrijven van antibiotica zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

Haalbaarheid

Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in het voorschrijven van antibiotica voor therapeutische doeleinden.(2, 3) Daarbij bleek 20% van 367 respondenten het lastig te vinden de indicatie voor een ontstekingsremmer te stellen en ook om een afweging te maken tussen een NSAID (*non-steroid anti-inflammatory drug*) of antibiotica. Bij beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of antibiotica geïndiceerd zou zijn, beoordeelde 11% alle casus juist. Bij 39% was er sprake van onderbehandeling, bij 24% van overbehandeling en bij 26% van zowel over- als onderbehandeling. Implementatie van de aanbeveling zal daarom de aandacht van de verschillende stakeholders moeten hebben.

Aanbeveling

Geef NIET routinematig antibiotica voor behandeling van dentogene infecties en/of een abces.

Overweeg aanvullende behandeling met antibiotica als er sprake is van een uitbreidend infiltraat of alarmsymptomen (zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise). Overleg of verwijst naar de MKA-chirurg bij twijfel. Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist.

Als besloten wordt behandeling met antibiotica, dan is amoxicilline (5 dagen 3dd 500 mg, bij goede klinische respons) het eerste middel van keuze. Bij allergie voor amoxicilline is clindamycine (5 dagen 3dd 600 mg) het alternatief.

* Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied, immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd), [patiënten met een verhoogd risico op Medication Related Osteonecrosis of the Jaw \(MRONJ\)](#), [patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is](#)

Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)

Database: Medline – datum: 27-9-2022 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
8	#1 and #2 and #5; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 – 2022	1,197	#5 met aanvullend tijdfilter
7	#1 and #2 and #5; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	1,270	Combinatie met filters: talen, hu-man en ab-stract
6	#1 and #2 and #5	1,504	Combinatie
5	#3 OR #4	280,383	Dentogene infecties of abces
4	((("Abscess"[Mesh]) OR "Cellulitis"[Mesh]) and (("Oral Health"[Mesh]) OR "Dentistry"[Mesh])) or (((((1oornidaz*) OR (abces*)) OR (cellulit*)) OR (phlegmon*)) and (((((((dental) OR (dentist*)) OR (oral)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (mouth)) OR (den-toalveolar)) OR (odontogen*))) – Saved search	11,271	Zoekblok abces
3	(((((dent*) OR (odontogen*)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (molar)) AND ((infect*) OR (inflamma*)) – Saved search	276,182	Zoekblok dentogene infecties
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] – Saved search	425,736	Zoekblok systematische re-vIEWS
1	((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug effects"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bacterial infec-tions/pharmacology"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/surgery"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapy"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "antibiotic*" [Title/Abstract] OR "anti biotic*" [Title/Abstract] OR "antibacter*" [Title/Ab-stract] OR "anti bacter*" [Title/Abstract] OR "amoxicillin*" [Title/Abstract] OR "metronidazol*" [Title/Abstract] OR "azithromycin*" [Title/Abstract] OR "1oornida-zole1oo1oo*" [Title/Abstract] OR "1oornidazole1oo1ooiin*" [Title/Abstract] OR "clarithromycin*" [Title/Abstract] OR "1oornidazole1oo*" [Title/Abstract] OR "moxifloxa-cin*" [Title/Abstract] OR "1oornidazole*" [Title/Abstract] OR "spiramycin*" [Title/Ab-stract] OR "tetracyclin*" [Title/Abstract]) OR ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh])) OR (clavulan*[Title/Abstract])) OR (augmentin[Title/Ab-stract]) – Saved search ~~~~~~1oornidazole1oo1oo1oornida-zole1oo1ooiin1oornidazole1oo1oornidazole–	1,194,454	Zoekblok therapeu-tisch antibi-oticage-bruik

Database: Medline – datum: 3-10-2022 – RCT's verschenen na systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
8	#1 and #2 and #5; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2018 – 2022	656	#5 met aanvullend tijdfilter
7	#1 and #2 and #5; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	4,082	Combinatie met filters: talen, human en abstract

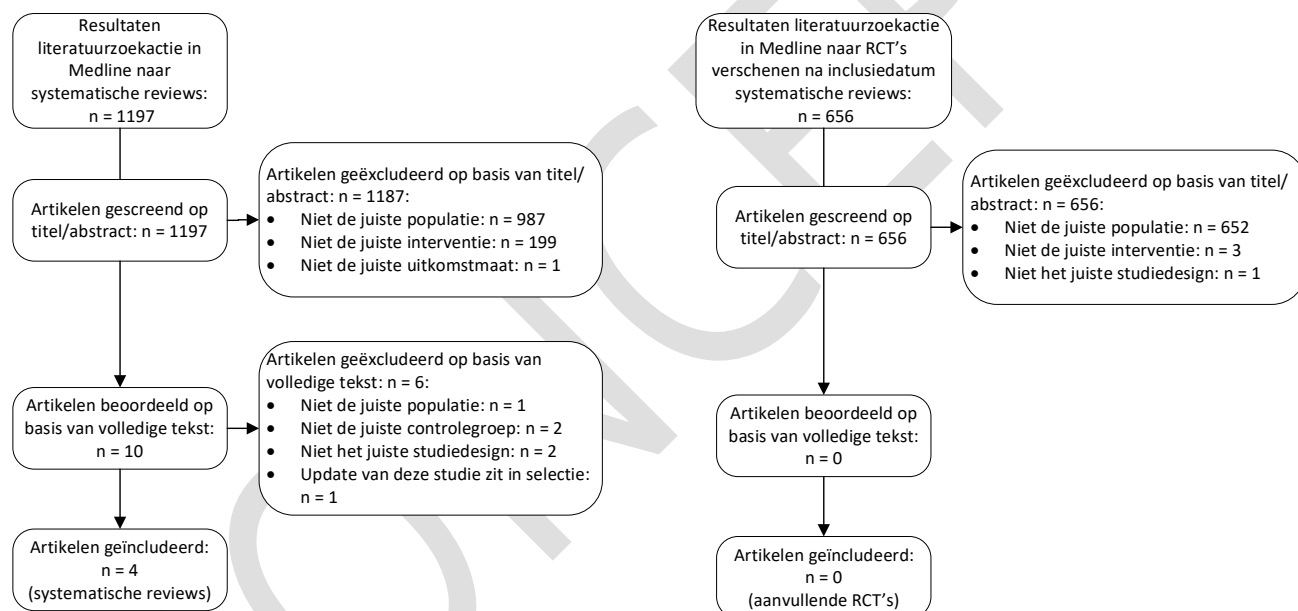
6	#1 and #2 and #5	4,533	Combinatie
5	#3 OR #4	280,708	Dentogene infecties of abces
4	((("Abscess"[Mesh]) OR "Cellulitis"[Mesh]) and (("Oral Health"[Mesh]) OR "Dentistry"[Mesh])) or (((((101rnidaz*) OR (abces*)) OR (cellulit*)) OR (phlegmon*)) and (((((((dental) OR (dentist*)) OR (oral)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (mouth)) OR (dentoealveolar)) OR (odontogen*))) – Saved search	11,279	Zoekblok abces
3	(((((dent*) OR (odontogen*)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (molar)) AND ((infect*) OR (inflamma*)) – Saved search	276,503	Zoekblok dentogene infecties
2	Randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) – Saved search	641,954	Zoekblok RCT's
1	((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug effects"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/pharmacology"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/surgery"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/therapy"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "antibiotic*" [Title/Abstract] OR "anti biotic*" [Title/Abstract] OR "antibacter*" [Title/Abstract] OR "anti bacter*" [Title/Abstract] OR "amoxicillin*" [Title/Abstract] OR "metronidazol*" [Title/Abstract] OR "azithromycin*" [Title/Abstract] OR "101rnidazole101101*" [Title/Abstract] OR "101rnidazole101101in*" [Title/Abstract] OR "clarithromycin*" [Title/Abstract] OR "101rnidazole101*" [Title/Abstract] OR "moxifloxacin*" [Title/Abstract] OR "101rnidazole*" [Title/Abstract] OR "spiramycin*" [Title/Abstract] OR "tetracyclin*" [Title/Abstract]) OR ("Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh])) OR (clavulan* [Title/Abstract])) OR (augmentin[Title/Abstract]) – Saved search	1,195,404	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die behandeld worden voor dentogene infecties en/of een abces	-
Interventie: Aanvullend systemisch antibioticagebruik	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik
Controle: geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: genezing van de infectie	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000	

Resultaat literatuurselectie



Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst

Systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Cope, 2014(210)	Update van dit artikel zit in selectie
Flynn, 2011(218)	Niet de juiste controle
Leroy, 2022(219)	Niet de juiste populatie
Lockhart, 2019(212)	Niet het juiste studiedesign
Martins, 2017(220)	Niet de juiste controle
Veitz-Keinan, 2014(211)	Niet het juiste studiedesign

1433

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)

1434

Systematische reviews

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuur-search	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
Cope(206)	2018	2 RCT's met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces, periapicale zwelling of tandpijn met periapicale radioluentie	Penicilline 500 mg elke 6 uur 7 dagen + chirurgisch ingrijpen	Placebo + chirurgisch ingrijpen	- Pijn - Zwelling - Incidentie endodontische 'flare up'	Penicilline vs placebo: Pijn: - Na 24 uur: MD: -0,03 (95%BI: -0,53 tot 0,47) - Na 48 uur: MD: 0,32 (95%BI: -0,22 tot 0,86) - Na 72 uur: MD 0,08 (95%BI: -0,38 tot 0,54) - Na 7 dagen: MD: -0,05 (95%BI: -0,41 tot 0,30) Zwelling: - Na 24 uur: MD: -0,27 (95%BI: -0,23 tot 0,58) - Na 48 uur: MD: 0,04 (95%BI: -0,47 tot 0,55) - Na 72 uur: MD 0,02 (95%BI: -0,49 tot 0,52) - Na 7 dagen: MD: 0,02 (95%BI: -0,28 tot 0,32) Incidentie endodontische flare-up:	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuur-search	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
						RR: 0,27 (95%BI: 0,01-4,90)								
Leroy(217)	2021	Systematische review naar effecten van antibiotica bij kinderen met een dentogeen abces; geen studies gevonden					Nee	Ja	Ja	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	-
Tampi(207)	2019	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(206), zie voor resultaten aldaar					Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data
Matthews(215)	2003	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(206), zie voor resultaten aldaar					Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	-

1435

1436

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module dentogene infecties en/of abces)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Cer-tainty	Impor-tantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsis-tentie	Indirect bewijs	Onnauwkeu-righeid	Andere fac-toren	antibio-tica	geen antibio-tica/placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Pijn (follow up: 48 uur; Scale from: 0 tot 3)

2	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon-den	29	32	-	MD 0.32 hoger (0.22 lager tot 0.86 hoger)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------	----------------	----	----	---	---	-------------------	----------

Zwelling (follow up: 48 uur)

2	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon-den	29	32	-	SMD 0.04 SD hoger (0.47 lager tot 0.55 hoger)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------	----------------	----	----	---	---	-------------------	----------

Exacerbatie na endodontische behandeling

1	gerandomi-seerde trials	niet ern-stig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig ^a	niet gevon-den	0/8 (0.0%)	2/11 (18.2%)	RR 0.27 (0.01 tot 4.90)	133 minder per 1.000 (from 180 minder tot 709 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	-------------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------	----------------	------------	--------------	-----------------------------------	---	-------------------	----------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; a. Afgewaardeerd met 3 niveaus vanwege het zéér lage aantal patiënten in het onderzoek

1437

1438

Preventie van MRONJ – patiënten met botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd ter preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ) bij patiënten die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of in het verleden hebben gebruikt en die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie nu of in het verleden*
Interventie	Systemisch profylactisch antibioticagebruik
Controle	Geen antibioticagebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	<u>Cruciaal:</u> Optreden van MRONJ

* De uitgangsvraag heeft geen betrekking op:

- Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied;
- Immuungecompromitteerde patiënten (niet nader gedefinieerd): bij deze patiënten zal de indicatie voor antibioticaprofylaxe gesteld moeten worden door de beroepsgroepen die deze patiënten behandelen, bijvoorbeeld infectiologen en oncologen. Bij twijfel zal in voorkomende gevallen overleg met de behandelend specialist nodig zijn;
- Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is: hiervoor wordt verwezen naar de [NHG-behandelrichtlijn endocarditisprofylaxe](#).

Achtergrond

Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (*Medication Related Osteonecrosis of the Jaw*, oftewel MRONJ) is een moeilijk te behandelen aandoening, die tot verlies van delen van het kaakbot kan leiden en bijbehorende morbiditeit en invaliditeit kan veroorzaken. Sinds 2003 wordt de bijwerking MRONJ beschreven bij langer gebruik van botafbraakremmende medicatie. De afwijking kenmerkt zich door aanwezigheid van blootliggend bot en/of botsequesters, al dan niet in combinatie met pus, pijn, zwelling, roodheid en intra- of extraorale fistels. Patiënten met MRONJ ervaren een verminderde kwaliteit van leven.(221)

De *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) heeft een consensus paper geschreven over MRONJ en de criteria om de diagnose te kunnen stellen:

- blootliggend en/of sondeerbaar bot langer bestaande dan 8 weken
- huidig of eerder gebruik van botafbraakremmende medicatie of anti-angiogenese medicatie (zie [bijlage 1](#))
- geen eerdere radiotherapie in het hoofd-halsgebied en uitsluiting dat er sprake is van een maligne proces(222)

Voorheen werd vooral een conservatief beleid bij de behandeling van MRONJ gehanteerd met overigens lagere succespercentages dan chirurgische ingrepen met resecties van (delen van) de kaak en reconstructies. Daarom is heden de tendens, vooral ook door de vele publicaties met hoge succespercentages uit West-Europa, om juist vroeg chirurgisch in te grijpen, gebaseerd op het behandelprotocol van chronisch purulente osteomyelitis.

Botafbraakremmende medicatie (met name bisfosfonaten en/of denosumab) wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose, botmetastasen, multipel myeloom en de ziekte van Paget. Bisfosfonaten

kunnen oraal (vooral alendroninezuur/risedroninezuur) of intraveneus (vooral pamidroninezuur, zoledroninezuur) worden toegediend, in hoge of lage dosering. De dosering correspondeert met de indicatie die overwegend in te delen valt in osteoporose (laag) of maligniteit (hoog). Denosumab wordt in lage dosering (halfjaarlijks) subcutaan toegediend bij osteoporose of in hoge dosering (maandelijks) bij maligniteiten of reusceltumor.

Anti-angiogenese medicatie (bijv. sunitinib) wordt gebruikt voor remming van tumorgroei, neoangiogenese en metastatische progressie bij patiënten met bepaalde typen kanker.

In een overzichtsartikel van Kuroshima et al. is de prevalentie van MRONJ als volgt beschreven:

- Bij gebruik van orale bisfosfonaten: 0-0,04%, bij zeer langdurig gebruik tot 0,2% (dat is 2 per 1000 patiënten)
- Bij gebruik van intraveneuze bisfosfonaten: 0-0,19%
- Bij gebruik van zoledroninezuur⁵: 1,6-14,8%
- Bij gebruik van denosumab in lage dosering: niet bekend
- Bij gebruik van denosumab in hoge dosering: 0,7-1,9%
- Bij gebruik van anti-angiogenese medicatie: 0,2%(223)

MRONJ blijkt met name te worden gezien bij patiënten die(224-227):

- langer dan 24 maanden oraal bisfosfonaat hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering, middel en tijd tot ingreep (m.a.w. ook bisfosfonaatgebruik in het verleden behoort hiertoe));
- langer dan 6 maanden bisfosfonaat i.v. hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering, middel en tijd tot ingreep (m.a.w. ook bisfosfonaatgebruik in het verleden behoort hiertoe))
- denosumab hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering, en tijd tot ingreep (m.a.w. ook denosumab gebruik in het verleden behoort hiertoe))

Ook gebruik van botafbraakremmende medicatie in het verleden draagt bij aan verhoging van het risico op MRONJ. Er zijn beperkte aanwijzingen voor herstel van de botstofwisseling na het stoppen van gebruik van bisfosfonaten.(228, 229) Vooralsnog heeft dit echter geen consequenties voor het beleid.

De oorzaak en behandeling van MRONJ worden nog altijd bediscussieerd in de literatuur. In het begin werd vooral aan een spontane oorzaak gedacht, maar het laatste decennium verschuift de focus vooral in West-Europa naar de dentogene oorzaak. Dat wil zeggen dat MRONJ zich kan ontwikkelen door extracties, dentogene pathologie of (semi-)electieve ingrepen (apexresecties/implantologie), maar ook door anatomisch gerelateerde problemen als drukplekken onder prothesen.(230, 231)

Tijdelijk staken van bisfosfonaten of denosumab ('drug holiday') voorafgaand aan een extractie lijkt het risico op MRONJ niet te verlagen.(232) Het is bekend dat onvoldoende mondhygiëne, roken en gebruik van corticosteroïden het risico op MRONJ kan verhogen.(233)

Methoden

Op 7 september 2022 is in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Hierbij is gezocht naar combinaties van gecontroleerde trefwoorden en vrije tekstwoorden gericht op MRONJ, aan MRONJ gerelateerde medicatie, antibioticaprofylaxe en systematische reviews. Er is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal en gepubliceerd vanaf 2000. De volledige zoekstrategie is opgenomen in [bijlage 2](#). Met behulp van tevoren vastgestelde selectiecriteria is de literatuurselectie uitgevoerd in twee stappen: eerst op basis van titel en abstract en daarna op basis van de volledige tekst. De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#). Na het selectie- en data-extractieproces van de systematische reviews is op 7 september 2022 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de [bijlagen 2 en 3](#).

⁵ Met name toegepast bij de behandeling van multipole myelomen

Resultaten

Literatuursearch en -selectie

In totaal 2 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(234, 235) Na verschijnen van de systematische reviews zijn geen relevante RCT's verschenen. Alle geïncludeerde studies zijn samengevat in [bijlage 4](#).

Effectiviteit

De beide gevonden systematische reviews lieten zien dat er geen gecontroleerde studies zijn die het effect van antibioticaprofylaxe hebben onderzocht bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan.(234, 235)

Conclusie

Het is niet bekend of antibioticaprofylaxe effectief is in het voorkómen van MRONJ bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan.

Beth-Tasdogan, 2017;(235) Cabras, 2021(234)

Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste effecten

Het is niet bekend of antibioticaprofylaxe effectief is in het voorkómen van MRONJ bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#). Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kunnen antibiotica ook bijwerkingen geven en kunnen overgevoeligheden en allergieën ontstaan.

Kwaliteit van bewijs

Er is geen bewijs gevonden voor deze vraag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er lijkt geen variatie in waardering van de uitkomsten door patiënten.

Balans gewenste en ongewenste effecten

MRONJ komt weinig voor bij patiënten die kortdurend bisfosfonaten gebruiken (< 24 maanden oraal of < 6 maanden intraveneus). Als aanwijzing voegt de ROC nog toe dat tijdens de extractie soms ingeschat kan worden wanneer de kans op MRONJ vergroot is. Dit kan het geval zijn bij een extractie waarbij nauwelijks bloeding optreedt (hetgeen een aanwijzing kan zijn voor verminderde doorbloeding van het weefsel). Dit is een alarmsymptoom en een teken dat de patiënt zorgvuldig gecontroleerd moet worden. Te allen tijde is zo atraumatisch mogelijk handelen geboden. Ook het achterlaten van scherpe botranden moet worden vermeden. Het verdient aanbeveling de wond waar mogelijk primair te sluiten zonder insluiting van hemostatische sponzen.

In de literatuur bestaat grote controverse wat betreft implantologie bij botafbraakremmende medicatie. Harde contra-indicaties worden niet genoemd. Terughoudendheid met het plaatsen van implantaten is aanbevolen, met het oog op de risico's op MRONJ en de bijkomende morbiditeit. In de literatuur wordt gesproken over twee oorzaken van MRONJ bij implantologie. Dit zijn trauma bij het plaatsen van implantaten en peri-implantitis. Bot dat onder invloed staat van botafbraakremmende medicatie kan bij het plaatsen

van implantaten ook MRONJ ontwikkelen. De precieze pathogenese is nog niet helder, maar wordt nog volop onderzocht. Om bovenstaande redenen zou het plaatsen met de nodige voorzorg, mondhygiëne en goede follow-up moeten worden gedaan. Indien besloten wordt tot het uitvoeren van de implantologische behandeling, gelden dezelfde adviezen t.a.v. profylactisch antibioticagebruik als bij het uitvoeren van extracties bij deze groep patiënten.(236)

Naar schatting gebruiken circa 500.000 patiënten in Nederland de beschreven medicatie; dit zijn patiënten die ook onder behandeling van de mondzorgverlener zijn. Derhalve meent de ROC handvatten te moeten aanreiken, ondanks afwezigheid van harde contra-indicaties, voor ingrepen en harde indicaties voor antibiotica profylaxe. Deze adviezen zijn grotendeels gebaseerd op heersende inzichten en opgedane ervaringen in derdelijns klinieken.

In de literatuur wordt terughoudendheid geadviseerd ten aanzien van het uitvoeren van behandeling bij patiënten met een (zeer) hoog risico op MRONJ.(222, 226, 237) Als toch besloten wordt tot behandeling (bijv. bij een spoedextractie) dan is het essentieel dat gestructureerde nazorg en controle plaatsvindt en dat de behandelaar daarbij alert is op alarmsymptomen die op MRONJ kunnen wijzen. De reden hiervoor is dat de kans op complicaties groter is. Bij twijfel kan overlegd worden met de mka-chirurg die goed toegerust is op deze patiëntencategorie en de follow-up en behandeling van eventueel ontstane complicaties.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

Het al dan niet voorschrijven van antibioticaprofylaxe zal naar verwachting geen effect hebben op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Het toepassen van antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module [Algemene principes van rationeel antibioticagebruik](#)). Dit heeft consequenties voor het antibioticagebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg nog niet gebezigd. Derhalve is er waarschijnlijk momenteel variatie onder tandartsen en patiënten ten aanzien van de aanvaardbaarheid van het al dan niet voorschrijven van antibiotica.

Haalbaarheid

Het voorschrijfgedrag van Nederlandse tandartsen, MKA-chirurgen en implantologen in Nederland met betrekking tot antibioticaprofylaxe bij implantaatchirurgie bij gezonde patiënten is onderzocht.(80) Hieruit bleek dat antibioticaprofylaxe door 43,7% regulier wordt voorgeschreven bij implantologische ingrepen en door 52,3% in specifieke situaties (bijv. bij botaugmentatie of sinusperforatie). Ook uit onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk liet een grote variatie in voorschrijfgedrag zien.(81) Hieruit bleek dat 55% routinematig antibioticaprofylaxe gaf voor implantologische ingrepen, 32% soms en 13% nooit. Implementatie van de aanbeveling zal aandacht van de verschillende stakeholders moeten hebben.

Daarnaast zal bij de implementatie van deze aanbeveling aandacht moeten worden besteed aan bekendheid met de risicofactoren voor het optreden van MRONJ.

Aanbeveling

Een zorgvuldige anamnese m.b.t. medicatiegebruik is essentieel. Dit geldt ook voor gebruik van botafbraakremmende en anti-angiogenese medicatie in het verleden (neem eerder gebruik van deze medicatie ook op in de ASA-lijst). Bij twijfel over eerder gebruik kan contact opgenomen worden met de voorschrijvers van betreffende medicatie of de apotheker.

Bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de

kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie nu of in het verleden geldt het volgende beleid:

- Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie wordt GEEN antibioticaprofylaxe aanbevolen.
- Bij (spoed)extractie, implantologische en/of parodontale behandeling met botmanipulatie en apexresectie:
 - Bij patiënten die nu of in het verleden korter dan 24 maanden orale of 6 maanden intraveneuze botafbraakremmende medicatie hebben gebruikt wordt GEEN antibioticaprofylaxe aanbevolen.
 - Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende medicatie hebben gebruikt wordt antibioticaprofylaxe aanbevolen.
 - Bij patiënten die nu of in het verleden
 - langer dan 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF
 - langer dan 6 maanden intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF
 - anti-angiogenese medicatiehebben gebruikt, dient uiterste terughoudendheid t.a.v. het uitvoeren van de ingreep in acht te worden genomen. Indien de ingreep onvermijdelijk is, dan wordt de ingreep bij voorkeur uitgevoerd in de tweede lijn onder antibioticaprofylaxe.

Indien antibioticaprofylaxe wordt voorgeschreven, is amoxicilline het middel van keuze. Daarbij is geen consensus over de dosering. Bij allergie voor amoxicilline kan clindamycine gegeven worden.

Bijlage 1. Stof- en handelsnamen van in Nederland geregistreerde botafbraakremmende en anti-angiogenese medicatie (bekend met bijwerking MRONJ)* (behorend bij module preventie van MRONJ)

* Bron: [Farmacotherapeutisch Kompas](#)

Geneesmiddelengroep	Stofnaam	Handelsnaam	Toedieningswijze*
Botafbraakremmende medicatie	Bisfosfonaten	Alendroninezuur	Bonasol Fosamax p.o.
		Alendroninezuur/colecalciferol	Adrovanse Fosavance Vantavo p.o.
		Alendroninezuur/calciumcarbonaat/colecalciferol	Alencalci D3 Bonendro (sinds dec. 2021 niet meer in de handel) p.o.
		Clodroninezuur	Bonefos Ostac p.o.
		Ibandroninezuur	Bondronat Bonviva p.o.
		Pamidroninezuur	APD Pamidronaat Pamipro i.v.
		Risedroninezuur	Actonel p.o.
		Risedroninezuur/calciumcarbonaat	p.o.
		Zoledroninezuur	Aclasta Zometa i.v.
	Overige	Denosumab	Prolia Xgeva s.c.
			s.c.
Anti-angiogenese medicatie	Bevacizumab	Avastin	i.v.
		Aybintio	i.v.
		Mvasi	i.v.
		Oyavas	i.v.
		Ziraveb	i.v.
	Palbociclib	Ibrance	p.o.
	Sunitinib	Sutent	p.o.

* p.o.: per os, oraal; i.v.: intraveneus; s.c.: subcutaan

Bijlage 2. Zoekstrategie (behorend bij module preventie van MRONJ)

Database: Medline – datum: 7-9-2022 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	16	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	16	Combinatie met filters: talen, human en abstract
5	#1 and #2 and #3 and #4	16	Combinatie
4	((("Angiogenesis Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "palbociclib"[Supplementary Concept] OR "Sunitinib"[MeSH Terms]) AND ("Angiogenesis Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "palbociclib"[Supplementary Concept] OR "Sunitinib"[MeSH Terms])) OR ("angiogenes*[Title/Abstract] AND "inhibit*[Title/Abstract] OR ("bevacizumab*[Title/Abstract] OR "palbociclib*[Title/Abstract] OR "sunitinib*[Title/Abstract] OR ("bevacizumab*[Title/Abstract] OR "palbociclib*[Title/Abstract] OR "sunitinib*[Title/Abstract])) OR ("Diphosphonates"[MeSH Terms] OR "Alendronate"[MeSH Terms] OR "Clodronic Acid"[MeSH Terms] OR "Etidronic Acid"[MeSH Terms] OR "Ibandronic Acid"[MeSH Terms] OR "Risedronic Acid"[MeSH Terms] OR "Zoledronic Acid"[MeSH Terms] OR "Pamidronate"[MeSH Terms] OR "diphosphonat*[Title/Abstract] OR "bisphosphonat*[Title/Abstract] OR "alendronat*[Title/Abstract] OR "clodron*[Title/Abstract] OR "etidron*[Title/Abstract] OR "ibandron*[Title/Abstract] OR "risedron*[Title/Abstract] OR "zoledron*[Title/Abstract] OR "pamidron*[Title/Abstract] OR "Denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab*[Title/Abstract] OR "denosumab*[Title/Abstract]) - Saved search	125,839	Zoekblok aan MRONJ gerelateerde medicatie
3	((("Osteonecrosis"[Mesh] AND "Jaw"[Mesh]) OR ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh])) OR ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh])) OR ((osteonecros*[Title/Abstract] AND (jaw*[Title/Abstract])) - Saved search	3,819	Zoekblok osteonecrosis of the jaw
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	401,960	Zoekblok systematische reviews
1	(((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract])) OR (profylax*[Title/Abstract])) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (clindamycin*[Title/Abstract])) OR (cefazolin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Amoxicillin"[Mesh] OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh] OR "Clindamycin"[Mesh] OR "Cefazolin"[Mesh] OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	761,526	Zoekblok antibioticaprofylaxe

Database: Medline – datum: 7-9-2022 – RCT's na inclusie systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2016 - 2022	1	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	6	Combinatie met filters: talen, human en abstract
5	#1 and #2 and #3 and #4	6	Combinatie
4	((("Angiogenesis Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "palbociclib"[Supplementary Concept] OR "Sunitinib"[MeSH Terms]) AND ("Angiogenesis Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Bevacizumab"[MeSH Terms] OR "palbociclib"[Supplementary Concept] OR "Sunitinib"[MeSH Terms])) OR	125,839	Zoekblok aan MRONJ gerelateerde medicatie

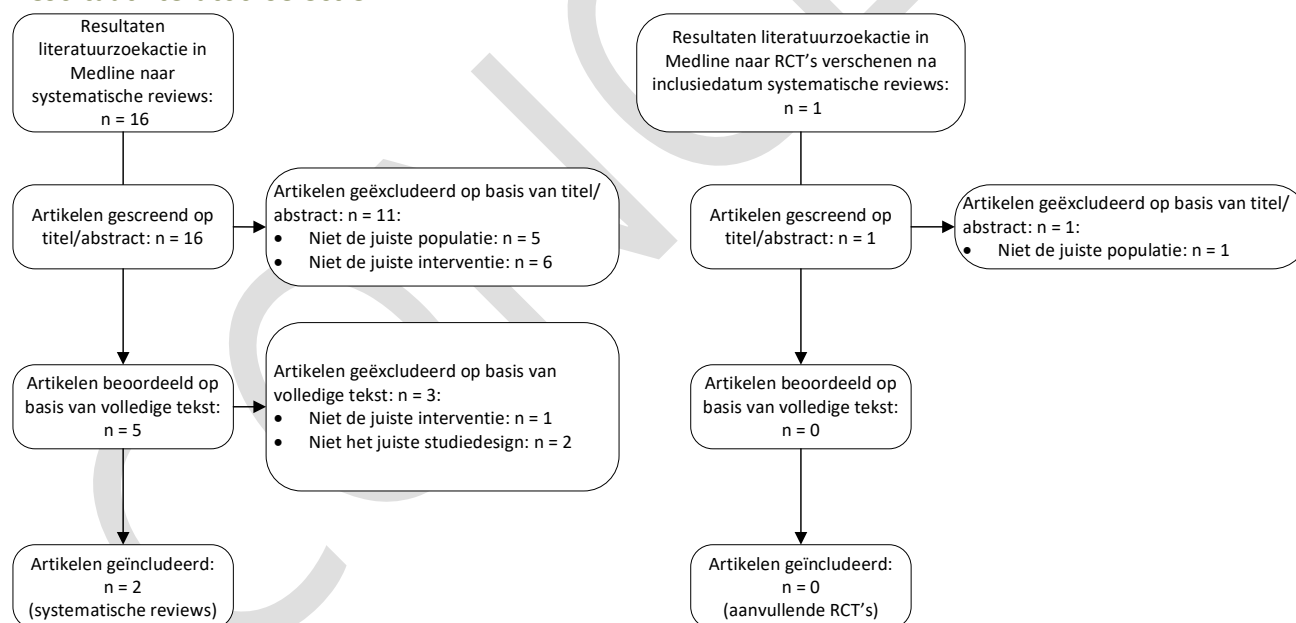
	("angiogenes"[Title/Abstract] AND "inhibit"[Title/Abstract]) OR ("bevacizumab"[Title/Abstract] OR "palbociclib"[Title/Abstract] OR "sunitinib"[Title/Abstract]) OR ("bevacizumab"[Title/Abstract] OR "palbociclib"[Title/Abstract] OR "sunitinib"[Title/Abstract])) OR ("Diphosphonates"[MeSH Terms] OR "Alendronate"[MeSH Terms] OR "Clodronic Acid"[MeSH Terms] OR "Etidronic Acid"[MeSH Terms] OR "Ibandronic Acid"[MeSH Terms] OR "Risedronic Acid"[MeSH Terms] OR "Zoledronic Acid"[MeSH Terms] OR "Pamidronate"[MeSH Terms] OR "diphosphonat"[Title/Abstract] OR "bisphosphonat"[Title/Abstract] OR "alendronat"[Title/Abstract] OR "clodron"[Title/Abstract] OR "etidron"[Title/Abstract] OR "ibandron"[Title/Abstract] OR "risedron"[Title/Abstract] OR "zoledron"[Title/Abstract] OR "pamidron"[Title/Abstract] OR "Denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[Title/Abstract] OR "denosumab"[Title/Abstract]) - Saved search		
3	((("Osteonecrosis"[Mesh]) AND "Jaw"[Mesh]) OR ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh])) OR ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh]) OR ((osteonecros*[Title/Abstract]) AND (jaw*[Title/Abstract])) - Saved search	3,819	Zoekblok osteonecrosis of the jaw
2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	401,960	Zoekblok RCT
1	(((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (prophylax*[Title/Abstract])) OR (profylax*[Title/Abstract])) OR (anti-bacteri*[Title/Abstract])) OR (amoxicillin*[Title/Abstract])) OR (clindamycin*[Title/Abstract])) OR (cefazolin*[Title/Abstract])) OR (metronidazol*[Title/Abstract])) OR (((("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR "Amoxicillin"[Mesh]) OR "Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination"[Mesh]) OR "Clindamycin"[Mesh]) OR "Cefazolin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh]) - Saved search	761,526	Zoekblok antibioticaprofylaxe

Bijlage 3. Literatuurselectie (behorend bij module preventie van MRONJ)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk (polikliniek) die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie nu of in het verleden	Populatie: - Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied - Immungecompromitteerde patiënten - Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe is geïndiceerd
Interventie: Systemisch profylactisch antibioticagebruik	Interventie: - Lokaal antibioticagebruik - Antibioticagebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticagebruik of placebo	
Uitkomstmaten: Optreden van MRONJ	
Onderzoeksdesign: systematische reviews (bij search naar systematische reviews) en RCT's (bij search naar RCT's)	
Taal: Engels, Nederlands, Duits	
Publicatiedatum: ≥ 2000 (bij aanvullende search naar RCT's verschenen na inclusiedatum systematische reviews ≥ 2019)	

Resultaat literatuurselectie



Geëxcludeerde studies op basis van full-tekst (na search systematische reviews)

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Adamo, 2008(238)	Geen systematisch uitgevoerd onderzoek
Krueger, 2007(239)	Studie niet gericht op onderzoeken effectiviteit antibiotica
Napeñas, 2015(240)	Geen systematisch uitgevoerd onderzoek

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module preventie van MRONJ)

Systematische reviews

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)								Opmerkingen
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review	
Beth-Tasdogan(241)	2017	Systematische review van 5 RCTs (in totaal 1218 patiënten), waarvan 2 over preventie van MRONJ (en 3 over behandeling van MRONJ)	Diverse preventieve interventies		Optreden van MRONJ	Geen trials gevonden over gebruik van antibiotica-profylaxe	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Ja	Ja	Hoog	Deze studie doet geen uitspraken over het effect van antibioticaprofylaxe, maar toont wel aan dat er geen gecontroleerde vergelijkende studies over dit onderwerp zijn
Ca-bras(234)	2021	Systematische review van 17 artikelen bij patiënten die behandeld werden met botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie en die een extractie moesten ondergaan	Systeemische antibiotica	Geen behandeling met antibiotica, placebo of een ander AB	Optreden van MRONJ	Geen trials gevonden over gebruik van antibiotica-profylaxe	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Ja	Nee	Hoog	Er zijn geen gecontroleerde vergelijkende studies over de effectiviteit van antibiotica-profylaxe bij patiënten met verhoogd risico op MRONJ, die een extractie van een element moeten ondergaan.

Literatuur

1. Stichting_Farmaceutische_Kengetallen. Tandartsen schrijven voor antibiotica en NSAID's voor 2019 [Available from: <https://www.pw.nl/vaste-rubrieken/sfk/2019/tandartsen-schrijven-vooral-antibiotica-en-nsaid2019s-voor>.
2. van Dam BAFM, Bruers JJM, van der Sanden WJM. Therapeutisch voorschrijven van antibiotica en NSAID's door tandartsen in Nederland. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2019;126(10):491-9.
3. Brinkman DJ, Nijland N, van Diermen DE, Bruers JJM, Ligthart WSM, Rietveld PJ, et al. Are Dutch dental students and dental-care providers competent prescribers of drugs? Eur J Oral Sci. 2019;127(6):531-8.
4. Anjum MSP, P.; Monica, M.; Yadav, K.; Irram, A.; Keerthi, T.; Kistigarl, P. Evaluating the knowledge of interns in prescribing basic drugs used in dentistry: a cross-sectional study. Webmed Central Pharmacol. 2014;5:3-11.
5. Doshi A, Asawa K, Bhat N, Tak M, Dutta P, Bansal TK, et al. Knowledge and practices of Indian dental students regarding the prescription of antibiotics and analgesics. Clujul Med. 2017;90(4):431-7.
6. Felipe BB, Buzetto SC, Cabral AM, Mayrink G. Knowledge of dental students in relation to local anesthetics and associated complications. Int J Med Surg Sci. 2015;2:461-7.
7. Guzman-Alvarez R, Medeiros M, Lagunes LR, Campos-Sepulveda A. Knowledge of drug prescription in dentistry students. Drug Healthc Patient Saf. 2012;4:55-9.
8. Jain A, Gupta D, Singh D, Garg Y, Saxena A, Chaudhary H, et al. Knowledge regarding prescription of drugs among dental students: A descriptive study. J Basic Clin Pharm. 2015;7(1):12-6.
9. Martin-Jimenez M, Martin-Biedma B, Lopez-Lopez J, Alonso-Ezpeleta O, Velasco-Ortega E, Jimenez-Sanchez MC, et al. Dental students' knowledge regarding the indications for antibiotics in the management of endodontic infections. Int Endod J. 2018;51(1):118-27.
10. Vijayalakshmi B, Santhosh Kumar MP. Knowledge of students about local anaesthetics used during oral surgical procedures. J Pharm Sci Res. 2015;7:1011-4.
11. Akram A, Zamzam R, Mohamad NB, Abdullah D, Meerah SM. An assessment of the prescribing skills of undergraduate dental students in Malaysia. J Dent Educ. 2012;76(11):1527-31.
12. Rauniar GP, Roy RK, Das BP, Bhandari G, Bhattacharya SK. Prescription writing skills of pre-clinical medical and dental undergraduate students. JNMA J Nepal Med Assoc. 2008;47(172):197-200.
13. Araghi S, Sharifi R, Ahmadi G, Esfehni M, Rezaei F. The Study of Prescribing Errors Among General Dentists. Glob J Health Sci. 2015;8(4):32-43.
14. Halboub E, Alzaili A, Quadri MF, Al-Haroni M, Al-Obaida MI, Al-Hebshi NN. Antibiotic Prescription Knowledge of Dentists in Kingdom of Saudi Arabia: An Online, Country-wide Survey. J Contemp Dent Pract. 2016;17(3):198-204.
15. Mendonca JM, Lyra DP, Jr., Rabelo JS, Siqueira JS, Balisa-Rocha BJ, Gimenes FR, et al. Analysis and detection of dental prescribing errors at primary health care units in Brazil. Pharm World Sci. 2010;32(1):30-5.
16. Cherry WR, Lee JY, Shugars DA, White RP, Jr., Vann WF, Jr. Antibiotic use for treating dental infections in children: a survey of dentists' prescribing practices. J Am Dent Assoc. 2012;143(1):31-8.
17. Kamulegeya A, William B, Rwenyonyi CM. Knowledge and Antibiotics Prescription Pattern among Ugandan Oral Health Care Providers: A Cross-sectional Survey. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2011;5(2):61-6.
18. Lisboa SM, Martins MA, Castilho LS, Souza e Silva ME, Abreu MH. Prescribing errors in antibiotic prophylaxis by dentists in a large Brazilian city. Am J Infect Control. 2015;43(7):767-8.
19. Ogunbodede EO, Fatusi OA, Folayan MO, Olayiwola G. Retrospective survey of antibiotic prescriptions in dentistry. J Contemp Dent Pract. 2005;6(2):64-71.
20. Tanwir F, Marrone G, Lundborg CS. Knowledge and reported practice of antibiotic prescription by dentists for common oral problems. J Coll Physicians Surg Pak. 2013;23(4):276-81.
21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. Prev Med. 2010;51(5):421-4.
22. Adviesgroep_Kwaliteitsstandaarden. AQUA-Leidraad 2021 [Available from: <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/ontwikkeltools-ontwikkelen/aqua-leidraad.pdf>.
23. Zorginstituut_Nederland. Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten. Versie 3.0. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2021 [Available from: <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/algemeen-ondersteuning/toetsingskader-kwaliteitsstandaarden-en-meetinstrumenten-versie-3.0.pdf>.
24. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089.

25. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
26. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669-77.
27. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009;64(8):1109-16.
28. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ*. 2015;350:h870.
29. Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ, Grading of Recommendations AD, Evaluation Working G. The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines. *Internist (Berl)*. 2008;49(6):673-80.
30. de Beer JJA, Kuijpers T. Toepassen GRADE in Nederland: GRADE_NL; 2012 [Available from: <https://nl.gradeworkinggroup.org/docs/Rapport+toepassen+GRADE+in+Nederland.pdf>].
31. Schünemann H, Brozek JL, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook 2013 [Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pmof2>].
32. Langendam MW, Kuijpers T. Toepassen GRADE voor interventies: tool 2022 [Available from: https://nl.gradeworkinggroup.org/docs/Tool_GRADE_voor_interventies_juni2022_final.pdf].
33. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013;4(2):192-202.
34. Kamps T, Kregel M, S K, Xi T, Ten Oever J. Concordance of local guidelines with national guidelines on perioperative antibiotic and antiseptic prophylaxis in elective oral and maxillofacial surgery: A cross-sectional survey in the Netherlands. *Adv Oral Maxillofac Surg*. 2021;4.
35. Cecchini ML, J.; Slawomirski, L. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond. Economic issues, policies and options for action.; 2015.
36. World_Health_Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. 2012 [Available from: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>].
37. Paget JL, D; Versporten, A; Goossens, H; Schellevis, F; van Dijk, L. Antimicrobial resistance and causes of non-prudent use of antibiotics in human medicine in the EU.; 2017.
38. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
39. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg*. 2019;154(7):590-8.
40. Oppelaar MC, Zijtveid C, Kuipers S, Ten Oever J, Honings J, Weijs W, et al. Evaluation of Prolonged vs Short Courses of Antibiotic Prophylaxis Following Ear, Nose, Throat, and Oral and Maxillofacial Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(7):610-6.
41. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1182-92.
42. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101(25):2916-21.
43. Macia MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):981-90.
44. Wu H, Moser C, Wang HZ, Hoiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2015;7(1):1-7.
45. Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MP, Rashid MU, et al. Same Exposure but Two Radically Different Responses to Antibiotics: Resilience of the Salivary Microbiome versus Long-Term Microbial Shifts in Feces. *mBio*. 2015;6(6):e01693-15.
46. ReAct. Mutation and selection [Available from: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/mutation-and-selection/>].
47. Mulder B, Van der Donk, C., Berkhout, H., Versteegde T., Telgt, D., Frénay, I., Weel, J. Rationeel antibioticumgebruik in de Nederlandse huisartsenpraktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. 2018;26(3):124-32.

- 1725 48. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Ata-Ali F. Do antibiotics decrease implant failure and postoperative infections? A systematic
1726 review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(1):68-74.
- 1727 49. Braun RS, Chambrone L, Khouly I. Prophylactic antibiotic regimens in dental implant failure: A systematic
1728 review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(6):e61-e91.
- 1729 50. Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, Guazzo R, Laino L, Caiazzo A, et al. The Use of Antibiotics in Implant Therapy: A
1730 Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis on Early Implant Failure. *Int J Oral*
1731 *Maxillofac Implants.* 2020;35(3):485-94.
- 1732 51. Chen Z, Chen D, Zhang S, Tang L, Li Q. Antibiotic prophylaxis for preventing dental implant failure and
1733 postoperative infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Dent.* 2017;30(2):89-95.
- 1734 52. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Prophylactic antibiotic regimen and dental implant failure: a
1735 meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2014;41(12):941-56.
- 1736 53. Esposito M, Coulthard P, Oliver R, Thomsen P, Worthington HV. Antibiotics to prevent complications following
1737 dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):Cd004152.
- 1738 54. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. The efficacy of antibiotic prophylaxis at
1739 placement of dental implants: a Cochrane systematic review of randomised controlled clinical trials. *Eur J Oral*
1740 *Implantol.* 2008;9 Suppl 1(2):95-103.
- 1741 55. Esposito M, Grusovin MG, Loli V, Coulthard P, Worthington HV. Does antibiotic prophylaxis at implant
1742 placement decrease early implant failures? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2010;3(2):101-
1743 10.
- 1744 56. Esposito M, Grusovin MG, Talati M, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. Interventions for replacing missing
1745 teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.*
1746 2008(3):Cd004152.
- 1747 57. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental
1748 implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):Cd004152.
- 1749 58. Esposito M, Worthington HV, Loli V, Coulthard P, Grusovin MG. Interventions for replacing missing teeth:
1750 antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.*
1751 2010(7):Cd004152.
- 1752 59. Khouly I, Braun RS, Chambrone L. Antibiotic prophylaxis may not be indicated for prevention of dental implant
1753 infections in healthy patients. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(4):1525-53.
- 1754 60. Khouly I, Braun RS, Silvestre T, Musa W, Miron RJ, Demyati A. Efficacy of antibiotic prophylaxis in intraoral bone
1755 grafting procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):250-63.
- 1756 61. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a
1757 systematic review of effects on reduction of implant failure. *Br Dent J.* 2020;228(12):943-51.
- 1758 62. Lund B, Hultin M, Tranaeus S, Naimi-Akbar A, Klinge B. Complex systematic review - Perioperative antibiotics in
1759 conjunction with dental implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26 Suppl 11:1-14.
- 1760 63. Moreno-Drada JA, García-Perdomo HA. Effectiveness of Antimicrobial Prophylaxis in Preventing the Spread of
1761 Infection as a Result of Oral Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.*
1762 2016;74(7):1313-21.
- 1763 64. Park J, Tennant M, Walsh LJ, Kruger E. Is there a consensus on antibiotic usage for dental implant placement in
1764 healthy patients? *Aust Dent J.* 2018;63(1):25-33.
- 1765 65. Rodríguez Sánchez F, Rodríguez Andrés C, Arteagoitia I. Which antibiotic regimen prevents implant failure or
1766 infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.*
1767 2018;46(4):722-36.
- 1768 66. Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, D'Ambrosio M, Laforí A, et al. Antibiotic prophylaxis at dental
1769 implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin*
1770 *Periodontol.* 2019;46(3):382-95.
- 1771 67. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis
1772 in Dental Implants and Extraction Procedures. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(6).
- 1773 68. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al. Effectiveness of prophylactic
1774 antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical
1775 trial. *Eur J Oral Implantol.* 2010;3(2):135-43.
- 1776 69. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics for
1777 dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2008;1(1):23-
1778 31.
- 1779 70. Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N. The influence of prophylactic antibiotic administration on post-
1780 operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial.
1781 *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(2):252-9.

- 1782 71. Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Roman P, et al. A multicentre placebo-controlled
1783 randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol*.
1784 2009;2(4):283-92.
- 1785 72. Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnami F. A pilot study to determine the effectiveness of different
1786 amoxicillin regimens in implant surgery. *J Oral Implantol*. 2011;37(6):691-6.
- 1787 73. Lindeboom JA, van den Akker HP. A prospective placebo-controlled double-blind trial of antibiotic prophylaxis
1788 in intraoral bone grafting procedures: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.
1789 2003;96(6):669-72.
- 1790 74. Momand P, Becktor JP, Naimi-Akbar A, Tobin G, Götrick B. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant
1791 surgery: A multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*.
1792 2022;24(1):116-24.
- 1793 75. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early
1794 implant failure rate. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(2):278-83.
- 1795 76. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):37-45.
- 1796 77. Sanchez-Perez A, Moya-Villaescusa MJ, Caffesse RG. Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *J*
1797 *Periodontol*. 2007;78(2):351-9.
- 1798 78. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of
1799 amoxicillin. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(11):949 e1- e4.
- 1800 79. Larsson Wexell C, Ryberg H, Sjöberg Andersson WA, Blomqvist S, Colin P, Van Bocxlaer J, et al. Antimicrobial
1801 Effect of a Single Dose of Amoxicillin on the Oral Microbiota. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(4):699-706.
- 1802 80. Rodriguez Sanchez F, Arteagoitia I, Rodriguez Andres C, Bruers J. Antibiotic prophylaxis prescribing habits in
1803 oral implant surgery in the Netherlands: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):281.
- 1804 81. Williams RGM. Antibiotic prophylaxis during dental implant placement in the UK. *Br Dent J*. 2020;229(12):787-
1805 92.
- 1806 82. Abd-Elwahab Radi I, Hassaan A. Which is the best antibiotic prophylaxis protocol to prevent early implant
1807 failures? *Evid Based Dent*. 2019;20(4):105-6.
- 1808 83. Azher S, Patel A. Antibiotics in Dentoalveolar Surgery, a Closer Look at Infection, Alveolar Osteitis and Adverse
1809 Drug Reaction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021;79(11):2203-14.
- 1810 84. Bafail AS, Alamri AM, Spivakovsky S. Effect of antibiotics on implant failure and postoperative infection. *Evid*
1811 *Based Dent*. 2014;15(2):58.
- 1812 85. Keenan JR, Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone
1813 loss of dental implants. *Evid Based Dent*. 2016;17(1):4-5.
- 1814 86. Klinge A, Khalil D, Klinge B, Lund B, Naimi-Akbar A, Tranaeus S, et al. Prophylactic antibiotics for staged bone
1815 augmentation in implant dentistry. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(1):64-73.
- 1816 87. Milic T, Raidoo P, Gebauer D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. *Br J*
1817 *Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(6):633-42.
- 1818 88. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, Rodríguez Andrés C, Quirynen M. Antibiotic dosage prescribed
1819 in oral implant surgery: A meta-analysis of cross-sectional surveys. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236981.
- 1820 89. Salgado-Peralvo AO, Mateos-Moreno MV, Velasco-Ortega E, Peña-Cardelles JF, Kewalramani N. Preventive
1821 antibiotic therapy in bone augmentation procedures in oral implantology: A systematic review. *J Stomatol Oral*
1822 *Maxillofac Surg*. 2022;123(1):74-80.
- 1823 90. Veitz-Keenan A, Keenan JR. Antibiotic use at dental implant placement. *Evid Based Dent*. 2015;16(2):50-1.
- 1824 91. Wagner J, Spille JH, Wiltfang J, Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an
1825 update. *Int J Implant Dent*. 2022;8(1):1.
- 1826 92. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early
1827 implant failure rate. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(2):278-83.
- 1828 93. Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, Tsesis I, Rosen E, Lolato A, et al. Endodontic procedures for
1829 retreatment of periapical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):Cd005511.
- 1830 94. Lindeboom JA, Frenken JW, Valkenburg P, van den Akker HP. The role of preoperative prophylactic antibiotic
1831 administration in periapical endodontic surgery: a randomized, prospective double-blind placebo-controlled
1832 study. *Int Endod J*. 2005;38(12):877-81.
- 1833 95. Verduijn MM, De Jongh E. NHG-Behandelrichtlijn Endocarditisprofylaxe Utrecht: Nederlands Huisartsen
1834 Genootschap; 2016 [Available from:
1835 <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/endocarditisprofylaxe#volledige-tekst>.
- 1836 96. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in
1837 Belgium. *Int Endod J*. 2009;42(12):1112-7.

97. Aminoshariae A, Kulild JC. Evidence-based recommendations for antibiotic usage to treat endodontic infections and pain: A systematic review of randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(3):186-91.
98. Mohammadi Z, Abbott PV. On the local applications of antibiotics and antibiotic-based agents in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2009;42(7):555-67.
99. Shamszadeh S, Asgary S, Shirvani A, Eghbal MJ. Effects of antibiotic administration on post-operative endodontic symptoms in patients with pulpal necrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2021;48(3):332-42.
100. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.* 2005;32(8):893-8.
101. National Institute for Public Health and the Environment - Ministry of Health WaS, Beleid SWA. NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 2021.
102. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *Journal of periodontology.* 2010;81(11):1518-28.
103. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta odontologica latinoamericana : AOL.* 3 ed. Argentina2010. p. 196-203.
104. Buset SL, Zitzmann NU, Weiger R, Walter C. Non-surgical periodontal therapy supplemented with systemically administered azithromycin: a systematic review of RCTs. *Clinical oral investigations.* 2015;19(8):1763-75.
105. Chambrone L, Vargas M, Arboleda S, Serna M, Guerrero M, de Sousa J, et al. Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers With Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of periodontology.* 2016;87(11):1320-32.
106. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *Journal of the American Dental Association (1939).* 2015;146(3):150-63.
107. Grellmann AP, Sfreddo CS, Maier J, Lenzi TL, Zanatta FB. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology.* 2016;43(3):250-60.
108. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29:136-59; discussion 60-2.
109. Jagannathan N, Acharya A, Yi Farn O, Li KY, Nibali L, Pelekos G. Disease severity, debridement approach and timing of drug modify outcomes of adjunctive azithromycin in non-surgical management of chronic periodontitis: a multivariate meta-analysis. *BMC oral health.* 2019;19(1):65.
110. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research.* 2015;50(6):689-706.
111. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research.* 3 ed. United States2015. p. 294-314.
112. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, et al. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2020;11(11):CD012568.
113. Kolakovic M, Held U, Schmidlin PR, Sahrmann P. An estimate of pocket closure and avoided needs of surgery after scaling and root planing with systemic antibiotics: a systematic review. *BMC oral health.* 2014;14:159.
114. Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *Journal of clinical periodontology.* 2015;42(7):647-57.
115. Santos CM, Lira-Junior R, Fischer RG, Santos AP, Oliveira BH. Systemic Antibiotics in Periodontal Treatment of Diabetic Patients: A Systematic Review. *PloS one.* 2015;10(12):e0145262.
116. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology.* 10 ed. United States2012. p. 1257-69.
117. Sgolastra F, Petrucci A, Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of periodontal research.* 2021;56(2):236-48.
118. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research.* 2014;49(1):10-9.

119. Souto MLS, Rovai ES, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal therapy for diabetic subjects: a systematic review and meta-analysis. *International dental journal*. 2018;68(4):207-20.
120. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2020;47:257-81.
121. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *Journal of periodontology*. 2013;84(3):332-51.
122. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. *BMC oral health*. 2016;16:27.
123. Zhang Z, Zheng Y, Bian X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of periodontal research*. 2016;51(3):275-83.
124. Zhao H, Hu J, Zhao L. The effect of drug dose and duration of adjuvant Amoxicillin-plus-Metronidazole to full-mouth scaling and root planing in periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*. 2021;25(10):5671-85.
125. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):284-94.
126. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 1998;25(5):354-62.
127. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2017;44(8):822-32.
128. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapié JP, Roldan N, Ospina CA, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2013;48(6):706-12.
129. Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*. 2012;83(8):988-98.
130. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(3):364-71.
131. Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweiler N, et al. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol*. 2016;43(9):767-77.
132. de Lima Oliveira AP, de Faveri M, Gursky LC, Mestnik MJ, Feres M, Haffajee AD, et al. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):295-302.
133. Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(12):1149-58.
134. Fonseca DC, Cortelli JR, Cortelli SC, Miranda Cota LO, Machado Costa LC, Moreira Castro MV, et al. Clinical and Microbiologic Evaluation of Scaling and Root Planing per Quadrant and One-Stage Full-Mouth Disinfection Associated With Azithromycin or Chlorhexidine: A Clinical Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2015;86(12):1340-51.
135. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2007;78(3):422-9.
136. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, et al. Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol*. 2012;39(6):526-36.
137. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2005;32(10):1096-107.

- 1951 138. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Azithromycin as an adjunctive
1952 treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2008;35(8):696-
1953 704.
- 1954 139. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the
1955 treatment of chronic periodontitis: 1-year results. J Clin Periodontol. 2007;34(3):243-53.
- 1956 140. Han B, Emingil G, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment
1957 of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. J Periodontol.
1958 2012;83(12):1480-91.
- 1959 141. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, et al. Is progression of periodontitis relevantly
1960 influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. J Clin Periodontol. 2015;42(9):832-42.
- 1961 142. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic
1962 antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized
1963 aggressive periodontitis: a 6-month RCT. J Clin Periodontol. 2011;38(4):355-64.
- 1964 143. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Naik SB, Suke DK, et al. Clinical and microbiological effects of
1965 systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of Aggregatibacter
1966 actinomycetemcomitans associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Investig Clin
1967 Dent. 2016;7(1):72-80.
- 1968 144. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, et al. Clinical response of azithromycin as
1969 an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. J Periodontol. 2005;76(3):426-36.
- 1970 145. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive
1971 metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-
1972 blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2012;39(10):955-61.
- 1973 146. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, et al. Metronidazole and
1974 amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with
1975 periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol.
1976 2014;41(9):890-9.
- 1977 147. Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C, et al. Microbiological and clinical effects of
1978 probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled
1979 trial with 9-month follow-up. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170075.
- 1980 148. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root
1981 planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. J Clin Periodontol.
1982 2010;37(11):1005-15.
- 1983 149. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive
1984 metronidazole in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol. 1999;26(3):158-63.
- 1985 150. Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjermo P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial
1986 comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. J Periodontol. 2013;84(8):1075-86.
- 1987 151. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA, et al. Clinical and microbiological
1988 effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled
1989 clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(9):838-46.
- 1990 152. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics
1991 in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 2001;72(3):275-83.
- 1992 153. Soder PO, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engstrom PE, Rubin B, et al. The effect of systemic metronidazole
1993 after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. J Periodontol.
1994 1990;61(5):281-8.
- 1995 154. Taiete T, Casati MZ, Ribeiro Edel P, Sallum EA, Nociti Junior FH, Casarin RC. Amoxicillin/metronidazole
1996 associated with nonsurgical therapy did not promote additional benefits in immunologic parameters in
1997 generalized aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. Quintessence Int. 2016;47(4):281-
1998 92.
- 1999 155. Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, et al. Full-mouth ultrasonic
2000 debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. J
2001 Periodontol. 2009;80(8):1254-64.
- 2002 156. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal
2003 therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. J Clin
2004 Periodontol. 2002;29(4):342-50.
- 2005 157. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA, Timmerman MF, van der Velden U. Clinical
2006 and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in

- 2007 patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 1999;26(7):461-8.
- 2008
- 2009 158. Bizzarro S, Van der Velden U, Loos BG. Local disinfection with sodium hypochlorite as adjunct to basic
- 2010 periodontal therapy: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2016;43(9):778-88.
- 2011 159. Ardila CM, Flórez-Flórez J, Castañeda-Parra LD, Guzmán IC, Bedoya-García JA. Moxifloxacin versus amoxicillin
- 2012 plus metronidazole as adjunctive therapy for generalized aggressive periodontitis: a pilot randomized
- 2013 controlled clinical trial. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 2020;51(8):612-21.
- 2014 160. Collins JR, Ogando G, González R, Figuero E, Marín MJ, Sanz M, et al. Adjunctive efficacy of systemic
- 2015 metronidazole in the surgical treatment of periodontitis: a double-blind parallel randomized clinical trial.
- 2016 Clinical oral investigations. 2022;26(5):4195-207.
- 2017 161. Čuk K, Povšič K, Milavec S, Seme K, Gašperšič R. Influence of adjunctive azithromycin on microbiological and
- 2018 clinical outcomes in periodontitis patients: 6-month results of randomized controlled clinical trial. BMC oral
- 2019 health. 2020;20(1):241.
- 2020 162. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-
- 2021 The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020;47 Suppl 22:4-60.
- 2022 163. van Strydonck DAC, Katsamakos S, van der Weijden GA. Richtlijn Parodontale screening, diagnostiek en
- 2023 behandeling in de algemene praktijk Eenrum: Nederlandse Vereniging voor Parodontologie; 2020 [Available
- 2024 from: [https://congressus-nvvp.s3-eu-west-](https://congressus-nvvp.s3-eu-west-1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTO23AZYKILZQ&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3D2. MC Richtlijn Parodontale Screening met PDF.pdf)
- 2025 [1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE](https://congressus-nvvp.s3-eu-west-1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTO23AZYKILZQ&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3D2. MC Richtlijn Parodontale Screening met PDF.pdf)
- 2026 [%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTO23AZYKILZQ&response-content-](https://congressus-nvvp.s3-eu-west-1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTO23AZYKILZQ&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3D2. MC Richtlijn Parodontale Screening met PDF.pdf)
- 2027 [disposition=inline%3Bfilename%3D2. MC Richtlijn Parodontale Screening met PDF.pdf](https://congressus-nvvp.s3-eu-west-1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTO23AZYKILZQ&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3D2. MC Richtlijn Parodontale Screening met PDF.pdf).
- 2028 164. European_Committee_on_Antimicrobial_Susceptibility_Testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics -
- 2029 Dosing table: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST); 2022 [Available
- 2030 from:
- 2031 [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoi](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)
- 2032 [nt_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf).
- 2033 165. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekerredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility
- 2034 trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective
- 2035 surveillance study. J Clin Periodontol. 2021;48(9):1216-27.
- 2036 166. Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review.
- 2037 Anaerobe. 2019;55:40-53.
- 2038 167. Assem NZ, Alves MLF, Lopes AB, Gualberto ECJ, Garcia VG, Theodoro LH. Antibiotic therapy as an adjunct to
- 2039 scaling and root planing in smokers: a systematic review and meta-analysis. Brazilian oral research. 2017;31:e67.
- 2040 168. Bashir NZ, Sharma P. Clarithromycin as an adjunct to periodontal therapy: a systematic review and meta-
- 2041 analysis. International journal of dental hygiene. 2022;20(1):75-86.
- 2042 169. Fritoli A, Gonçalves C, Faveri M, Figueiredo LC, Pérez-Chaparro PJ, Fermiano D, et al. The effect of systemic
- 2043 antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase:
- 2044 a systematic review. Journal of applied oral science : revista FOB. 2015;23(3):249-54.
- 2045 170. Greenstein G. Efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of periodontal diseases: a critical
- 2046 evaluation. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2004;24(6):528-43.
- 2047 171. Gunsolley JC, Al-Abedalla K, Shaqman M, Ioannidou E. Unusual Findings in Trials Evaluating Adjuncts to Scaling
- 2048 and Root Planing: Meta-analysis (Part 1). JDR clinical and translational research. 2022;7(3):234-41.
- 2049 172. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review.
- 2050 Annals of periodontology. 2003;8(1):115-81.
- 2051 173. Heitz-Mayfield LJ. Systemic antibiotics in periodontal therapy. Australian dental journal. 2009;54:S96-101.
- 2052 174. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic
- 2053 antimicrobials against the subgingival biofilm. Journal of clinical periodontology. 2008;35(8):45-66.
- 2054 175. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics.
- 2055 The journal of evidence-based dental practice. 2012;12(3):50-60.
- 2056 176. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and
- 2057 antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. Journal of clinical periodontology.
- 2058 2002;29(11):975-86.
- 2059 177. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to
- 2060 moderately advanced periodontitis. Periodontology 2000. 2016;71(1):82-112.
- 2061 178. Kaufmann ME, Lenherr P, Walter C, Wiedemeier DB, Attin T, Schmidlin PR. Systemically administered
- 2062 amoxicillin/ metronidazole versus azithromycin as adjuncts to subgingival instrumentation during non-surgical
- 2063 periodontal therapy. A systematic review. Swiss dental journal. 2020;130(7):572-83.

- 2064 179. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the
2065 dentition in adults treated for periodontitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;1(1):CD009376.
- 2066 180. Martín-Cabezas R, Huck O. No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole
2067 as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months. Evidence-based dentistry. 2019;20(1):16-7.
- 2068 181. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an
2069 adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-
2070 controlled trials. Journal of clinical periodontology. 1 ed. United States2018. p. 56-67.
- 2071 182. Munasur SL, Turawa EB, Chikte UME, Musekiwa A. Mechanical Debridement with Antibiotics in the Treatment
2072 of Chronic Periodontitis: Effect on Systemic Biomarkers-A Systematic Review. International journal of
2073 environmental research and public health. 2020;17(15).
- 2074 183. Muniz FW, de Oliveira CC, de Sousa Carvalho R, Moreira MM, de Moraes ME, Martins RS. Azithromycin: a new
2075 concept in adjuvant treatment of periodontitis. European journal of pharmacology. 2013;705(1):135-9.
- 2076 184. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. Australian
2077 dental journal. 2017;62(1):14-22.
- 2078 185. Preshaw PM. Systemic antibiotics in the management of chronic periodontitis. The European journal of
2079 prosthodontics and restorative dentistry. 2004;12(2):63-9.
- 2080 186. Romo SA, Martinez-Morales F, Aragon-Martinez OH. Do fluoroquinolone agents produce therapeutic benefits
2081 or harmful effects in patients with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. Dental and medical
2082 problems. 2021;58(2):253-66.
- 2083 187. Santos RS, Macedo RF, Souza EA, Soares RS, Feitosa DS, Sarmiento CF. The use of systemic antibiotics in the
2084 treatment of refractory periodontitis: A systematic review. Journal of the American Dental Association (1939).
2085 2016;147(7):577-85.
- 2086 188. Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without
2087 adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis.
2088 Journal of clinical periodontology. United States2015. p. S202-13.
- 2089 189. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose
2090 doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis.
2091 Journal of periodontology. 2011;82(11):1570-81.
- 2092 190. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis
2093 on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without
2094 adjuncts. Journal of the American Dental Association (1939). 2015;146(7):508-24.e5.
- 2095 191. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic
2096 inflammatory diseases. The Annals of pharmacotherapy. 2005;39(1):86-94.
- 2097 192. Wang JC. The Use of Amoxicillin (500 Mg) Plus Metronidazole (500 Mg) for 7 Days Adds Adjunctive Benefits for
2098 Nonsurgical Periodontal Therapy, but Limited Evidence Supports Higher/Longer Dose. The journal of evidence-
2099 based dental practice. 2018;18(3):249-51.
- 2100 193. Yap KCH, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with
2101 periodontitis: a systematic review and meta-analysis. BMC oral health. 2019;19(1):209.
- 2102 194. Ardila CM, Hernández-Casas C, Bedoya-García JA. Effects on clinical outcomes of adjunctive moxifloxacin
2103 versus amoxicillin plus metronidazole in periodontitis patients harboring *Aggregatibacter*
2104 *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythia*: exploratory analyses from a
2105 clinical trial. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 2021;52(1):20-9.
- 2106 195. Boia S, Boariu M, Baderca F, Rusu D, Muntean D, Horhat F, et al. Clinical, microbiological and oxidative stress
2107 evaluation of periodontitis patients treated with two regimens of systemic antibiotics, adjunctive to non-
2108 surgical therapy: A placebo-controlled randomized clinical trial. Exp Ther Med. 2019;18(6):5001-15.
- 2109 196. Cosgarea R, Eick S, Jepsen S, Arweiler NB, Juncar R, Tristiu R, et al. Microbiological and host-derived biomarker
2110 evaluation following non-surgical periodontal therapy with short-term administration of systemic
2111 antimicrobials: secondary outcomes of an RCT. Scientific reports. 2020;10(1):16322.
- 2112 197. Cruz DFD, Duarte PM, Figueiredo LC, da Silva HDP, Retamal-Valdes B, Feres M, et al. Metronidazole and
2113 amoxicillin for patients with periodontitis and diabetes mellitus: 5-year secondary analysis of a randomized
2114 controlled trial. Journal of periodontology. 2021;92(4):479-87.
- 2115 198. Faveri M, Retamal-Valdes B, Mestnik MJ, de Figueiredo LC, Barão VAR, Souza JGS, et al. Microbiological effects
2116 of amoxicillin plus metronidazole in the treatment of young patients with stages III and IV periodontitis: a
2117 secondary analysis from a 1-year double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. J Periodontol.
2118 2022.

199. Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss FJ, et al. Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC oral health*. 2021;21(1):12.
200. Pietruska M, Dolińska E, Milewski R, Sculean A. Effect of systemic antibiotics on the outcomes of regenerative periodontal surgery in intrabony defects: a randomized, controlled, clinical study. *Clinical oral investigations*. 2021;25(5):2959-68.
201. Povšič K, Čuk K, Milavec S, Erčulj V, Seme K, Gašperšič R. Systemic azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in patients with stage III/IV periodontitis: 12-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2021;25(10):5997-6006.
202. Qureshi A, Bokhari SAH, Haque Z, Baloch AA, Zaheer S. Clinical efficacy of scaling and root planing with and without metronidazole on glycemic control: three-arm randomized controlled trial. *BMC oral health*. 2021;21(1):253.
203. Ramos TCS, Boas MLV, Nunes CMM, Ferreira CL, Pannuti CM, Santamaria MP, et al. Effect of systemic antibiotic and probiotic therapies as adjuvant treatments of subgingival instrumentation for periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2022;30:e20210583.
204. Shibli JA, Ferrari DS, Siroma RS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1 year follow-up. *Brazilian oral research*. 2019;33:e080.
205. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 6 ed. United States 2012. p. 731-43.
206. Cope AL, Francis N, Wood F, Chestnutt IG. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;9(9):CD010136.
207. Tampi MP, Pilcher L, Urquhart O, Kennedy E, O'Brien KK, Lockhart PB, et al. Antibiotics for the urgent management of symptomatic irreversible pulpitis, symptomatic apical periodontitis, and localized acute apical abscess: Systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2019;150(12):e179-e216.
208. 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):590-5.
209. Henry M, Reader A, Beck M. Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *J Endod*. 2001;27(2):117-23.
210. Cope A, Francis N, Wood F, Mann MK, Chestnutt IG. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):CD010136.
211. Veitz-Keenan A, De Bartolo AM. Insufficient evidence of the effect of systemic antibiotics on adults with symptomatic apical periodontitis or acute apical abscess. *England* 2014 2014-12. 104-5 p.
212. Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, Aminoshariae A, Durkin MJ, Fouad AF, et al. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2019;150(11):906-21.e12.
213. Sutherland S, Matthews DC. Emergency management of acute apical periodontitis in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003;69(3):160.
214. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Carvalho JC, Eloit A, Cauwels R, et al. Are systemic antibiotics indicated in children presenting with an odontogenic abscess in the primary dentition? A systematic review of the literature. *Clin Oral Investig*. 2021;25(5):2537-44.
215. Matthews DC, Sutherland S, Basrani B. Emergency management of acute apical abscesses in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003;69(10):660.
216. Tampi MP, Pilcher L, Urquhart O, Kennedy E, O'Brien KK, Lockhart PB, et al. Antibiotics for the urgent management of symptomatic irreversible pulpitis, symptomatic apical periodontitis, and localized acute apical abscess: Systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2019;150(12):e179-e216.
217. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Carvalho JC, Eloit A, Cauwels R, et al. Are systemic antibiotics indicated in children presenting with an odontogenic abscess in the primary dentition? A systematic review of the literature. *Clinical oral investigations*. 2021;25(5):2537-44.
218. Flynn TR. What are the antibiotics of choice for odontogenic infections, and how long should the treatment course last? *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2011;23(4):519-36, v-vi.
219. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Toma S. Should systemic antibiotics be prescribed in periodontal abscesses and pericoronitis? A systematic review of the literature. *European journal of oral sciences*. 2022;130(4):e12884.

220. Martins JR, Chagas OL, Jr., B.D. V, Bobrowski ÂN, Correa MB, Torriani MA. The Use of Antibiotics in Odontogenic Infections: What Is the Best Choice? A Systematic Review. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2017;75(12):2606.e1-e11.
221. Capocci M, Romeo U, Guerra F, Mannocci A, Tenore G, Annibali S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. *Clin Ter*. 2017;168(4):e253-e7.
222. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward B, Kademani D. Medication related osteonecrosis of the jaw - 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920-43.
223. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci*. 2019;61(2):99-104.
224. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(11):2501-7.
225. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243-53.
226. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117-35.
227. Pichardo SE, Kuijpers SC, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1216-20.
228. Curtis JR, Saag KG, Arora T, Wright NC, Yun H, Daigle S, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care*. 2020;58(5):419-26.
229. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3431-8.
230. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD, Miller C, Sharma D. Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol*. 2021;47(3):249-68.
231. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
232. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon*. 2020;6(4):e03795.
233. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*. 2018;24(4):527-36.
234. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Arduino PG. Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics. *Journal of oral science*. 2021;63(3):217-26.
235. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10(10):CD012432.
236. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.
237. Bermudez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MA, Gutierrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyague R, Gutierrez-Perez JL, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(1):e141-e9.
238. Adamo V, Caristi N, Saccà MM, Ferraro G, Arcanà C, Maisano R, et al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(8):1351-61.
239. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(2):276-84.
240. Napeñas JJ, Kujan O, Arduino PG, Sukumar S, Galvin S, Baričević M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: Controversies regarding dental management of medically complex patients: assessment of current recommendations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2015;120(2):207-26.
241. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012432.