KIMO

Klinische praktijk-richtlijn Indicatie-stelling antibioti-cumgebruik in de mondzorg

3 maart 2025

Samenvatting aanbevelingen

Voor wie is de richtlijn bedoeld?
Deze klinische praktijkrichtlijn (KPR) is bedoeld voor tandartsen en tandarts-specialisten. Indirect is de KPR tevens van belang voor mondhygiënisten, ondanks dat zij geen voorschrijfbevoegdheid hebben. De inhoud van deze richtlijn kan daarnaast bijdragen aan een juiste indicatie voor een antibioticum bij de behandeling door andere (mond)zorgverleners.

Doelgroep (patiënten)
De richtlijn is van toepassing op:
- Patiënten die een implantologische behandeling en/of peri-implantologische chirurgie ondergaan;
- Patiënten die een endodontische behandeling ondergaan;
- Patiënten die een operatieve verwijdering van de verstandskiezen ondergaan;
- Patiënten met parodontitis;
- Patiënten met peri-implantitis;
- Patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis;
- Patiënten met een dentogene infectie en/of abces.

Voor doseringsadviezen voor kinderen verwijst de ROC naar het Kinderformularium.

Aanbevelingen
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, *immediate placement* 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 diabetes mellitus);

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij:
- Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie;
- Wekedelenchirurgie;
- *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.

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 – parodontitis[1]
Routinematig voorschrijven van antibiotica voor de behandeling van parodontitis is niet geïndiceerd.

Uitsluitend als onderdeel van een uitgebreidere behandeling, waaronder supra- en subgingivale reiniging en professionele mondreiniging, na bespreken van voor- en nadelen van antibioticumgebruik met de patiënt en bij een goed gemotiveerde patiënt, kan aanvullende behandeling met een antibioticum in specifieke situaties overwogen worden, zoals bij:

- Patiënten met parodontitis, gegeneraliseerd, gevorderd tot vergevorderd, snel progressief met een relatief plaque- en tandsteenvrije mond;
- Patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak vanwege parodontitis;
- Patiënten met necrotiserende parodontale aandoeningen met systemische symptomen.

In verband met *antimicrobial stewardship* heeft een monokuur de voorkeur boven een combikuur. Daarom is – als besloten wordt tot antibiotische behandeling– metronidazol (7 dagen 3 dd 500 mg) het eerste middel van keuze.

Bij complexe situaties:

- Patiënten met goede zelfzorg en een slechte respons op een goed uitgevoerde parodontale behandeling;
- Jonge patiënten (<21 jaar) bij wie de parodontale afbraak bij voornamelijk de molaren en incisieven voorkomt (molaar/incisief patroon);

kan een combinatie van amoxicilline en metronidazol (bijvoorbeeld 7 dagen 3 dd 500 mg + 3 dd 500 mg)) worden overwogen. In een dergelijk geval dienen uitdrukkelijk de verhoogde kans op het optreden van resistentie en bijwerkingen in de keuze te worden betrokken.

Op basis van het ontbreken van wetenschappelijk bewijs rondom de inzet en interpretatie van parodontaal microbiologisch onderzoek, acht de richtlijnontwikkelcommissie het geoorloofd om microbiologisch onderzoek achterwege te laten. De richtlijnontwikkelcommissie acht het opzetten van surveillance naar het voorkomen van resistentie bij paropathogenen in studieverband essentieel.

Therapeutisch antibioticagebruik – peri-implantitis
Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van de KIMO-richtlijn peri-implantaire infecties.

Therapeutisch antibioticagebruik – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis[1]
Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis is niet geïndiceerd.

Therapeutisch antibioticagebruik – dentogene infecties en/of abces[1]
Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van dentogene infecties en/of een abces is niet geïndiceerd.

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

Als besloten wordt tot behandeling met een antibioticum, 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.

[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

Preventie van MRONJ

Een zorgvuldige anamnese m.b.t. medicatiegebruik is essentieel. Dit geldt ook voor gebruik van botafbraakremmende medicatie (voor behandeling van osteoporose en bepaalde vormen van kanker) en angiogeneseremmers (voor behandeling van bepaalde vormen van kanker) nu en 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 die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers nu of in het verleden geldt het volgende beleid:

- Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd;
- 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 korter dan 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd;
  - Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe geïndiceerd;
  - Bij patiënten die nu of in het verleden:
    - Ten minste 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF;
    - Ten minste 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF;
    - Angiogeneseremmers;

    gebruiken of 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 en is antibioticaprofylaxe geïndiceerd.

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.

Inhoudsopgave

SAMENVATTING AANBEVELINGEN 1
INHOUDSOPGAVE 4
INLEIDING 7
Introductie 7
Voor wie is de richtlijn bedoeld? 7
Hoe is de richtlijn tot stand gekomen? 7
Aanleiding voor het maken van de richtlijn 7
Afkortingenlijst 8
Geldigheid 9
Doel 9
Doelgroep (patiënten) 9
Initiatief 10
Financiering 10
Samenstelling van de Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC) 10
Belangenverklaringen 11
Methode ontwikkeling 11
Werkwijze 11
Patiëntenperspectief 15
Juridische betekenis van richtlijnen 15
Bijlage 1. Implementatieplan (behorend bij module Inleiding) 16
Bijlage 2. Kennislacunes (behorend bij module inleiding) 22
Bijlage 3. Patiënteninformatie (behorend bij module inleiding) 23
ALGEMENE PRINCIPES VAN RATIONEEL ANTIBIOTICUMGEBRUIK 25
Achtergrond 25
Overwegingen bij het voorschrijven van een antibioticum 25
Indicatie voor antibiotica 26
Overwegingen bij het juist gebruik van een antibioticum 27
ANTIBIOTICAPROFYLAXE – IMPLANTOLOGIE 31
Uitgangsvraag 31
Achtergrond 31
Methoden 31
Resultaten 31
Conclusies 33
Van bewijs naar aanbeveling 34
Aanbeveling 35
Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module implantologie) 36
Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module implantologie) 37
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module implantologie) 39
Bijlage 4. GRADE Evidence Profiles (behorend bij module implantologie) 46
ANTIBIOTICAPROFYLAXE – ENDODONTOLOGIE 47
Uitgangsvraag 47
Achtergrond 47
Methoden 47
Resultaten 47
Conclusie 48
Van bewijs naar aanbeveling 48
Aanbeveling 49
Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module endodontologie) 50
Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module endodontologie) 51

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module endodontologie) 52
Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module endodontologie) 53

ANTIBIOTICAPROFYLAXE – DERDE MOLAAR 54
Uitgangsvraag 54
Onderbouwing 54
Van bewijs naar aanbeveling 54
Aanbeveling 54

THERAPEUTISCH ANTIBIOTICUMGEBRUIK – PARODONTITIS 55
Uitgangsvraag 55
Achtergrond 55
Methoden 55
Resultaten 55
Conclusies 62
Van bewijs naar aanbeveling 63
Aanbeveling 65
Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module parodontitis) 67
Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module parodontitis) 69
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module parodontitis) 71
Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module parodontitis) 89

THERAPEUTISCH ANTIBIOTICUMGEBRUIK – PERI-IMPLANTITIS 90
Uitgangsvraag 90
Onderbouwing 90
Van bewijs naar aanbeveling 90
Aanbeveling 90

THERAPEUTISCH ANTIBIOTICUMGEBRUIK – PERIAPICAAL GRANULOOM/PARODONTITIS APICALIS 91
Uitgangsvraag 91
Achtergrond 91
Methoden 91
Resultaten 91
Conclusie 92
Van bewijs naar aanbeveling 92
Aanbeveling 93
Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis) 94
Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis) 96
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis) 97
Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module periapicaal granuloom/parodontitis apicalis) 98

THERAPEUTISCH ANTIBIOTICUMGEBRUIK – DENTOGENE INFECTIES EN/OF ABCES 99
Uitgangsvraag 99
Achtergrond 99
Methoden 99
Resultaten 99
Conclusie 100
Van bewijs naar aanbeveling 100
Aanbeveling 101
Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces) 102
Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module dentogene infecties en/of abces) 104
Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module dentogene infecties en/of abces) 105
Bijlage 4. GRADE Evidence Profile (behorend bij module dentogene infecties en/of abces) 107

PREVENTIE VAN MRONJ – PATIËNTEN MET BOTAFBRAAKREMMENDE MEDICATIE OF ANGIOGENESEREMMERS 108
Uitgangsvraag 108

Achtergrond 108
Methoden 109
Resultaten 110
Conclusie 110
Van bewijs naar aanbeveling 110
Aanbeveling 112
Bijlage 1. Stof- en handelsnamen van in Nederland geregistreerde botafbraakremmende medicatie en angiogeneseremmers (bekend met bijwerking MRONJ)* (behorend bij module preventie van MRONJ) 113
Bijlage 2. Zoekstrategie (behorend bij module preventie van MRONJ) 114
Bijlage 3. Literatuurselectie (behorend bij module preventie van MRONJ) 116
Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken (behorend bij module preventie van MRONJ) 117

LITERATUUR 118

Inleiding

Introductie

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

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

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze klinische praktijkrichtlijn (KPR) is bedoeld voor tandartsen en tandarts-specialisten. Indirect is de KPR tevens van belang voor mondhygiënisten, ondanks dat zij geen voorschrijfbevoegdheid hebben. De inhoud van deze richtlijn kan daarnaast bijdragen aan een juiste indicatie voor een antibioticum bij de behandeling door andere (mond)zorgverleners.

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 indicatiestelling voor antibioticumgebruik het meest gewenste onderwerp was.

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 de juiste indicatie voor een antibioticum. 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 antibioticumgebruik in combinatie met de onzekerheid over het gebruik van antibiotica kan leiden tot het ten onrechte voorschrijven van een antibioticum of juist het ten onrechte nalaten daarvan (over- en ondergebruik).

In een onderzoek van de KNMT (2019) 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 een antibioticum 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 bekend dat onnodig antibiotica worden gebruikt.(4, 5) Farmacotherapeutische kennis, (6-12) en kennis in voorschrijven van medicatie is beperkt,(13, 14) zowel bij studenten tandheelkunde als bij tandartsen en tandarts-specialisten,(15-17) met name ten aanzien van voorschrijven van een antibioticum.(18-22)

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 en is van toepassing op alle aandachtsgebieden waarbinnen antibiotica worden voorgeschreven ('One Health approach: de gezamenlijke inspanning van verschillende disciplines om oplossingen te vinden'). Verantwoord antibioticumgebruik is belangrijk om resistentie te beperken,

zodat ook in de toekomst patiënten succesvol met een antibioticum behandeld kunnen worden. Principes van goed antibioticumgebruik zijn:

M Microbiologisch onderzoek bepaalt de behandeling waar mogelijk
I Indicaties voor antibioticumgebruik zijn evidence-based
N Nauw (smal) spectrum vereist
D Dosering past bij plaats en type infectie
M Minimalisering van de duur van de behandeling
E Eén antibioticum (monotherapie) in de meeste gevallen

Deze principes zijn nog niet volledig geïmplementeerd in de mondzorg.

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

Afkortingenlijst

- 95%BI 95% betrouwbaarheidsinterval
- 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*
- ASP *Antimicrobial Stewardship Programs*
- 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
- 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
- lft. 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 aangezichtschirurg

- mm millimeter
- mnd maanden
- MRONJ *medication related osteonecrosis of the jaw* – medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak
- 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 2028 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 'Indicatiestelling antibioticumgebruik 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 antibioticumgebruik in de mondzorg. Daarbij komen profylactisch en therapeutisch gebruik van antibiotica aan de orde. Het doel hiervan is tandartsen en tandarts-specialisten (en mondhygiënisten) van aanbevelingen te voorzien, zodat onnodig gebruik van antibiotica wordt voorkómen en aangegeven wordt wanneer een antibioticum wél geïndiceerd is.

Doelgroep (patiënten)

De richtlijn is van toepassing op:

- Patiënten die een implantologische behandeling en/of peri-implantologische chirurgie ondergaan
- Patiënten die een endodontische behandeling ondergaan
- Patiënten die een operatieve verwijdering van de verstandskiezen ondergaan
- Patiënten met parodontitis
- Patiënten met peri-implantitis

- Patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis
- Patiënten met een dentogene infectie en/of abces

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. Voor doseringsadviezen voor kinderen verwijst de ROC naar het Kinderformularium.

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 'Indicatiestelling antibioticumgebruik in de mondzorg' is gefinancierd vanuit het meerjarenprogramma voor klinische praktijkrichtlijnen van KIMO. Het KIMO wordt gefinancierd door de KNMT.

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)
- Dr. 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-mondhygiënisten
- Dr. J.I. Drouven-Kamstra, MKA-chirurg-implantoloog NVOI, UMCG, Groningen, namens de Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Drs. Y.M. Heukelom, tandarts-algemeen practicus, Harmelen, namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Drs. 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
- Drs. D.R. Rijkens, tandarts-implantoloog NVOI, ACTA, Amsterdam, namens de Associatie Nederlandse Tandartsen
- Drs. 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.

Belangenverklaringen

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 'Indicatiestelling antibioticumgebruik 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.(23) Daarnaast is gebruik gemaakt van de adviezen van de Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden, zoals beschreven door de Adviesgroep Kwaliteitsstandaarden van het Zorginstituut Nederland.(24) Ook is het Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten 2015, versie 3.0 geraadpleegd.(25)

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 de indicatiestelling voor antibioticumgebruik 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-mondhygiënisten*
- 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
- Stichting Bijwerkingencentrum Lareb
- Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid*
- TNO
- UMCG, CTM*
- Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie*
- Verenso
- Zorginstituut Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland

Een lijst met mogelijke knelpunten is aan de deelnemers van de invitational conference voorgelegd en bediscussieerd. Ook zijn eventuele aanvullende knelpunten geïnventariseerd. Het resultaat van de invitational conference is besproken in de richtlijnadviescommissie van KIMO en de ROC, waarna de knelpunten en uitgangsvragen zijn vastgesteld. Het richtlijnontwikkeltraject is in maart 2020 van start gegaan.

Uitgangsvragen

Gedurende het richtlijnontwikkeltraject zijn de volgende uitgangsvragen vastgesteld:

- Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij implantologische behandelingen?
- Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij endodontische ingrepen?
- Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij operatieve verwijdering van derde molaren?
- Is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd bij de behandeling van parodontitis?
- Is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd bij de behandeling van peri-implantitis?
- Is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd bij de behandeling van periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis? (aanvullend aan endodontische (her)behandeling, eventueel aanvullend apicale chirurgie)
- Is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd bij de behandeling van dentogene infecties (verzamelbegrip van infecties die kunnen leiden tot een infiltraat, abces of een chronische ontsteking) en/of abces (aanvullend aan drainage indien mogelijk)?
- Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd ter preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ) bij patiënten die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers gebruiken of in het verleden hebben gebruikt en die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan?

De PICO's zijn uitgewerkt door de bij de ROC betrokken richtlijnmethodoloog, daarbij bijgestaan door inhoudelijk betrokken leden van de ROC per uitgangsvraag.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Alle modules zijn uitgewerkt met behulp van systematisch literatuuronderzoek, zie voor de uitvoering daarvan de betreffende modules. Een uitzondering is de module over algemene principes van rationeel antibioticumgebruik, die geschreven is aan de hand van gangbare literatuur. Ook is gebruik gemaakt van richtlijnen uit binnen- en buitenland. Bij het literatuuronderzoek was er telkens sprake van samenwerking tussen de richtlijnmethodoloog en één of meer ROC-leden. Hierbij zijn PICO's opgesteld per uitgangsvraag, patiëntrelevante uitkomstmaten werden benoemd, gericht op gezondheidswinst voor patiënten (bijv. gericht op het voorkómen van postoperatieve infecties, optreden van pijn en klinisch succes van de ingreep). Voor het benoemen van nadelige effecten van antibioticumgebruik wordt verwezen naar de module 'Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik'.

Beoordeling van de literatuur

Alle geselecteerde literatuur is, in *full-text*, beoordeeld op kwaliteit en inhoud door de aan de ROC verbonden richtlijnmethodoloog, met input en feedback van inhoudsdeskundigen vanuit de ROC. De bevindingen hieruit zijn samengevat in tabellen met studiekarakteristieken (zie de betreffende modules) en bovendien kort beschreven bij de uitwerking van de uitgangsvragen in de hoofdtekst. Meta-analyses voor deze richtlijn zijn gemaakt met RevMan 5.4.

De kracht van het wetenschappelijke bewijs is beoordeeld volgens de principes van de GRADE methodiek.(26-34) GRADE *evidence* profielen, gemaakt met de *guidelinedevelopment tool* per uitgangsvraag zijn weergegeven (zie de betreffende modules). Op basis van de *evidence* zijn conclusies geformuleerd, voorzien van een gradering volgens de GRADE methodiek. De betekenis van deze gradering is als volgt:

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

Van evidence naar aanbevelingen

In de klinische besluitvorming zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang. Dit betreft onder meer waarden en voorkeuren van patiënten, kosten, balans tussen gewenste en ongewenste effecten van interventies en organisatorische aspecten.(26, 27, 34). Op basis van de evidence en de overige overwegingen zijn vervolgens door de ROC aanbevelingen geformuleerd.

Indicatorontwikkeling

Onderstaande voorgestelde indicatoren zijn uitdrukkelijk bedoeld voor interne kwaliteitsborging en -verbetering binnen de beroepsgroep (met minimale registratielast):

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

In de implementatiefase van de richtlijn zullen de indicatoren verder moeten worden uitgewerkt om deze zo toepasbaar te maken.

Klankbordgroep

De klankbordgroep is gedurende het ontwikkeltraject van de richtlijn, in het najaar van 2021, schriftelijk benaderd om een reactie op de eerste conceptversie van de KPR te geven.

De leden van de klankbordgroep waren:

- Drs. J.B. Krikken, tandarts-pedodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Kindertandheelkunde
- Drs. G.J.B. Schutte, tandarts, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- Drs. B. van Noordenne, tandarts-parodontoloog, tandarts-implantoloog, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- Dr. W.M.H. Rademacher, MKA-chirurg, namens de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Drs. E.S. Hin, tandarts-endodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Endodontologie

- Drs. D.M. Boonzaaier, tandarts-endodontoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Endodontologie
- Dr. A.M.G.A. Laheij, tandarts, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- Drs. P. de Goede, tandarts-geriatrie, namens de Nederlandse Vereniging voor Gerodontologie
- P. Kroese, adviserend tandarts, namens het Collega Adviserend Tandartsen
- Prof. dr. B.N.M. Sinha, arts-microbioloog, namens Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
- Drs. B. Polder, tandarts-implantoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Prof. dr. M.F. Timmerman, parodontoloog NVvP, namens de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie

Commentaar- en autorisatiefase

In januari 2022 is de KPR ter commentaar voorgelegd. De volgende partijen hebben commentaar geleverd:
- Afdelingen parodontologie academische centra (ACTA, Radboudumc, UMCG)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
- 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-mondhygiënisten
- 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 Indicatiestelling antibioticumgebruik in de mondzorg, die volgens de ROC duidelijker van opzet is en waarin het commentaar uit de eerste commentaarronde zo goed mogelijk is verwerkt.

In oktober 2022 is de tweede conceptversie van de KPR ter commentaar voorgelegd. De volgende partijen hebben commentaar geleverd:
- Hogeschool Utrecht – Opleiding Mondzorgkunde
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Kindertandheelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- Nederlandse Vereniging voor Parodontologie
- Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- NVM-mondhygiënisten
- Patiëntenfederatie Nederland
- Radboudumc – Afdeling Tandheelkunde
- Stichting Jeugdtandzorg West
- Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid

- Universitair Medisch Centrum Groningen – Expertisegroep Parodontologie, Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde
- Vereniging Mondzorg voor Bijzondere Zorggroepen

Ook het commentaar uit de tweede commentaarronde is geanalyseerd door de ROC en verwerkt in de definitieve versie van de KPR, waarbij de verwerking van de commentaren is teruggekoppeld aan de indieners ervan. De Patiëntenfederatie Nederland en Zorgverzekeraars Nederland stemmen in met de richtlijn. Het KIMO bestuur heeft na autorisatie door de RAR de richtlijn vastgesteld op 20.05.2025, met goedkeuring van de raad van toezicht van het KIMO op 21.05.2025. De richtlijnen zijn algemeen verbindend verklaard door de FTWV op 10.06.2025 en door de KNMT op 27.06.2025.

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 *invitational 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-mondhygiënisten.

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 aan de brede commentaarronde.

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. Dit kan bijvoorbeeld gelden bij patiënten uit bijzondere zorgroepen (bijv. bij onvoldoende *coping* of coöperatie van de patiënt, mensen met een ventriculoperitoneale drain of mensen die orgaantransplantatie hebben ondergaan). 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, *immediate placement* 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 diabetes mellitus) Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij: - Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie - Wekedelenchirurgie - *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 kunnen discrepanties zijn tussen huidig en aanbevolen voorschrijfgedrag van antibiotica door mondzorgverleners - Er kunnen discrepanties zijn tussen verwachtingen van patiënten en aanbevolen beleid t.a.v. antibiotica - Mondzorgverleners kunnen verlengde (*extended*) antibioticaprofylaxe geven, terwijl dit 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

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	Er is geen indicatie voor verlengde (*extended*) antibioticaprofylaxe.			
Therapeutisch antibioticumgebruik – periimplantitis	Zie *klinische praktijkrichtlijn peri-implantaire infecties*			
Antibioticaprofylaxe – endodontologie	Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij endodontische behandelingen.	Geen specifieke knelpunten te verwachten		
Antibioticaprofylaxe – derde molaar	Zie *klinische praktijkrichtlijn derde molaar*			
Therapeutisch antibioticumgebruik – parodontitis	Routinematig voorschrijven van antibiotica voor de behandeling van parodontitis is niet geïndiceerd. Uitsluitend als onderdeel van een uitgebreidere behandeling, waaronder supra- en subgingivale reiniging en professionele mondreiniging, na bespreken van voor- en nadelen van antibioticumgebruik met de patiënt en bij een goed gemotiveerde patiënt, kan aanvullende behandeling met een antibioticum in specifieke situaties overwogen worden, zoals bij: - Patiënten met parodontitis, gegeneraliseerd, gevorderd tot vergevorderd, snel progressief met een relatief plaque- en tandsteenvrije mond; - Patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak vanwege parodontitis; - Patiënten met necrotiserende parodontale aandoeningen met systemische symptomen.	- Er kunnen discrepanties zijn tussen huidig en aanbevolen voorschrijfgedrag van antibiotica door mondzorgverleners - Er kunnen discrepanties zijn tussen verwachtingen van patiënten en aanbevolen beleid t.a.v. antibiotica - Een systeem voor surveillance naar het voorkomen van resistentie bij paropathogenen ontbreekt	- 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 - Concreet betekent dit om bijvoorbeeld jaarlijks, in een academische setting, bij een aantal van de meest voorkomende parodontale pathogenen in ieder geval die antibiotica te testen die ingezet worden als empirische therapie. Daarbij kan dan jaarlijks bekeken worden of er veranderingen/trends zijn. Op basis	- KNMT - NVMKA - NVvP - NVM-Mondhygienisten - Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde - Patiëntenfederatie Nederland

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	In verband met *antimicrobial stewardship* heeft een monokuur de voorkeur boven een combikuur. Daarom is – als besloten wordt tot antibiotische behandeling– metronidazol (bijvoorbeeld 7 dagen 3 dd 500 mg) het eerste middel van keuze. Bij complexe situaties: - Patiënten met goede zelfzorg en een slechte respons op een goed uitgevoerde parodontale behandeling; - Jonge patiënten (<21 jaar) bij wie de parodontale afbraak bij voornamelijk de molaren en incisieven voorkomt (molaar/incisief patroon); kan een combinatie van amoxicilline en metronidazol (7 dagen 3 dd 500 mg + 3 dd 500 mg)) worden overwogen. In een dergelijk geval dienen uitdrukkelijk de verhoogde kans op het optreden van resistentie en bijwerkingen in de keuze te worden betrokken. Op basis van het ontbreken van wetenschappelijk bewijs rondom de inzet en interpretatie van parodontaal microbiologisch onderzoek, acht de richtlijnontwikkelcommissie het geoorloofd om microbiologisch onderzoek achterwege te laten. De richtlijnontwikkelcommissie acht het opzetten van surveillance naar het voorkomen van resistentie bij paropathogenen in studieverband essentieel. 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*		hiervan kan het empirisch beleid aangepast worden (wellicht zelfs breder).	

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is			
Therapeutisch antibioticumgebruik – periapicaal granuloom/ parodontitis apicalis	Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis is niet geïndiceerd. 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	- Er kunnen discrepanties zijn tussen huidig en aanbevolen voorschrijfgedrag van antibiotica door mondzorgverleners - Er kunnen discrepanties zijn tussen verwachtingen van patiënten en aanbevolen beleid t.a.v. antibiotica	- 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 antibioticumgebruik –dentogene infecties en/of abces	Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van dentogene infecties en/of een abces is niet geïndiceerd. Overweeg aanvullende behandeling met een antibioticum als er sprake is van een uitbreidend infiltraat of alarmsymptomen (zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise). Overleg met of verwijs naar de MKA-chirurg bij twijfel. Bij onderstaande patiëntengroepen*: overweeg overleg met de behandelend specialist. Als besloten wordt behandeling met een antibioticum, 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*	- Er kunnen discrepanties zijn tussen huidig en aanbevolen voorschrijfgedrag van antibiotica door mondzorgverleners - Er kunnen discrepanties zijn tussen verwachtingen van patiënten en aanbevolen beleid t.a.v. antibiotica - Mondzorgverleners kunnen onzeker zijn over de situaties waarin wél behandeling met antibiotica 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 - Opleidingen tandheelkunde - Patiëntenfederatie Nederland

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), patiënten voor wie endocarditisprofylaxe geïndiceerd is			
Preventie MRONJ	Een zorgvuldige anamnese m.b.t. medicatiegebruik is essentieel. Dit geldt ook voor gebruik van botafbraakremmende medicatie (voor behandeling van osteoporose en bepaalde vormen van kanker) en angiogeneseremmers (voor behandeling van bepaalde vormen van kanker) nu en 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 die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers nu of in het verleden geldt het volgende beleid: - Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd; - 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 korter dan 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd; ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende	- 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 medicatie en angiogeneseremmers) 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 ▪ Inbedding richtlijn in reguliere opleidingen - Patiëntenvoorlichting - Verbeteren inzichtelijkheid en actualiteit medicatieoverzicht - Implementatie indicatoren	- KNMT - NVMKA - KNMP - Opleidingen tandheelkunde - Patiëntenfederatie Nederland

Module	Aanbeveling	Mogelijke knelpunten bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichtingen	Verantwoordelijke partijen
	medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe geïndiceerd; ▪ Bij patiënten die nu of in het verleden: • Ten minste 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF; • Ten minste 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF; • Angiogeneseremmers; gebruiken of 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 en is antibioticaprofylaxe geïndiceerd. 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 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. Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend of bij patiënten die met *ridge preservation* behandeld worden verlengde antibioticaprofylaxe zinvol is.
Therapeutisch antibioticumgebruik – peri-implantitis	Zie *klinische praktijkrichtlijn peri-implantaire infecties.*
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 *klinische praktijkrichtlijn derde molaar.*
Therapeutisch antibioticumgebruik – parodontitis	Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend in welke situaties combinaties van amoxicilline en metronidazol zinvoller is dan behandeling met metronidazol alleen bij patiënten met parodontitis. Het is niet uit wetenschappelijk onderzoek bekend in welke situaties microbiologisch onderzoek van meerwaarde is bij patiënten met parodontitis.
Therapeutisch antibioticumgebruik – 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 een antibioticum meer of minder zinvol is.
Therapeutisch antibioticumgebruik –dentogene infecties en/of abces	Het is niet bekend of systemisch antibioticumgebruik effectief is voor de behandeling van dentogene infecties bij patiënten die in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk 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 die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers 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

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 is een antibioticum nodig?

Antibiotica kunnen helpen bij:

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

Het gebruik van een antibioticum heeft ook nadelen:

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

Om te kijken of behandeling met een antibioticum nodig is moet gekeken worden of de voordelen opwegen tegen de nadelen. Uw mondzorgverlener besluit samen met u of een antibioticum voorgeschreven wordt in uw situatie.

Antibioticum om infecties te voorkomen

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

Toch is het in sommige situaties verstandig dat u samen met uw tandarts besluit of een antibioticum voorgeschreven wordt. 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.
- angiogeneseremmers. 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 (het gaat hierbij om medicatie die u langere tijd eenmaal per week in tabletvorm of eenmaal per 1-6 maanden per infuus of injectie heeft gekregen (zie *tabel met medicijnen*); bij twijfel vraag uw huisarts, apotheker of medisch specialist), dan is het belangrijk dat uw mondzorgverlener dit weet. Er kan dan gekeken worden of in uw geval het gebruik van een antibioticum verstandig is. Ook kunt u voor de behandelingen zonodig verwezen worden naar een MKA-chirurg.

Antibioticum om ontstekingen te behandelen

Voor de behandeling van ontstekingen in de mond is het vaak niet nodig om een antibioticum te gebruiken. Hiervoor werken andere tandheelkundige behandelingen beter.

Alleen als er sprake is van niet rustig te krijgen ontstekingen, wordt een antibioticum voorgeschreven. Bijvoorbeeld als u koorts heeft of problemen met slikken of het openen en sluiten van de mond. Aan bepaalde patiënten met parodontitis (vergevorderde tandvleesontsteking waarbij ook het kaakbot ontstoken kan raken) wordt soms ook een antibioticum 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 een antibioticum te gebruiken, 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 een antibioticum 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 een antibioticum nu minder vaak 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.

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

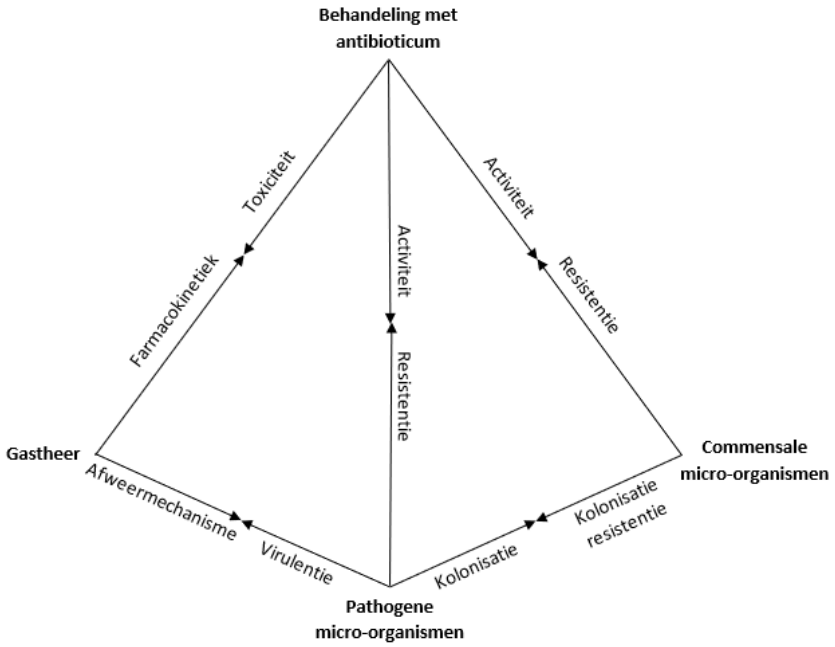
Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik

Achtergrond

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

Overwegingen bij het voorschrijven van een antibioticum

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 een antibioticum (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 een antibioticum geïndiceerd is. 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 het antibioticum. 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 antibioticum, gastheer en pathogene en commensale micro-organismen [bewerking van Pulcini et al, 2013(35)]

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 plaatste 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 in de mondzorg frequent voorgeschreven.(36) Dit gebeurt niet altijd volgens de juiste indicatie,(3-5, 37-41) 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. voorschrijven van een antibioticum dat niet de te verwachten bacterie bestrijdt of een 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 een antibioticum voorschrijven uit angst voor therapiefalen of een gebrek aan kennis. (42-44) Ook verwachtingen van de patiënt spelen een rol.(45, 46)

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.(47)

Indicatie voor antibiotica

Bij het bepalen van de indicatie voor een antibiotische behandeling is het stellen van een diagnose en indicatie de belangrijkste stap. Een antibioticum kan 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 Antibiotica Beleid) 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. Uit onderzoek binnen de chirurgie/geneeskunde in het algemeen blijkt dat het aansluitend continueren van de antibiotica ('extended profylaxe’ of ook wel verlengde profylaxe genoemd) niet effectiever is, juist tot onnodige bijwerkingen leidt en de resistentie-ontwikkeling bevordert.(48-52) In de mondzorg is dit niet goed onderzocht, maar in de kaakchirurgie geldt ook dat in richtlijnen geen verlengde profylaxe wordt aanbevolen.(53) De ROC acht de resultaten van de gemelde onderzoeken en richtlijnen ook toepasbaar in de rest van de mondzorg.

Empirische therapie

Empirische therapie is een therapie die gericht is tegen de te verwachten pathogenen. In de mondzorg zal deze manier van gebruik van een antibioticum 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 het antibioticum. Lokale regionale antimicrobiële *surveillancedata* (het vóórkomen 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 een antibioticum 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 binnen de *targeted approach* is dat voorafgaande aan start van de empirische antibiotische therapie microbiologisch onderzoek wordt verricht zodat de therapie zo spoedig mogelijk aangepast kan worden.(54) 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 *surveillancedata*. Verder is bij sommige ziektebeelden de afname van materiaal voor microbiologisch onderzoek van het aangedane gebied lastig.

Overwegingen bij het juist gebruik van een antibioticum

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 - microbiologisch onderzoek uitgevoerd 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 resultaten van dit onderzoek. In de eerstelijns mondzorgpraktijk is de logistiek rondom microbiologisch onderzoek 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 polysachariden-matrix bevinden. Hierdoor kan een antibioticum 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.(55-60) 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.(59-62)

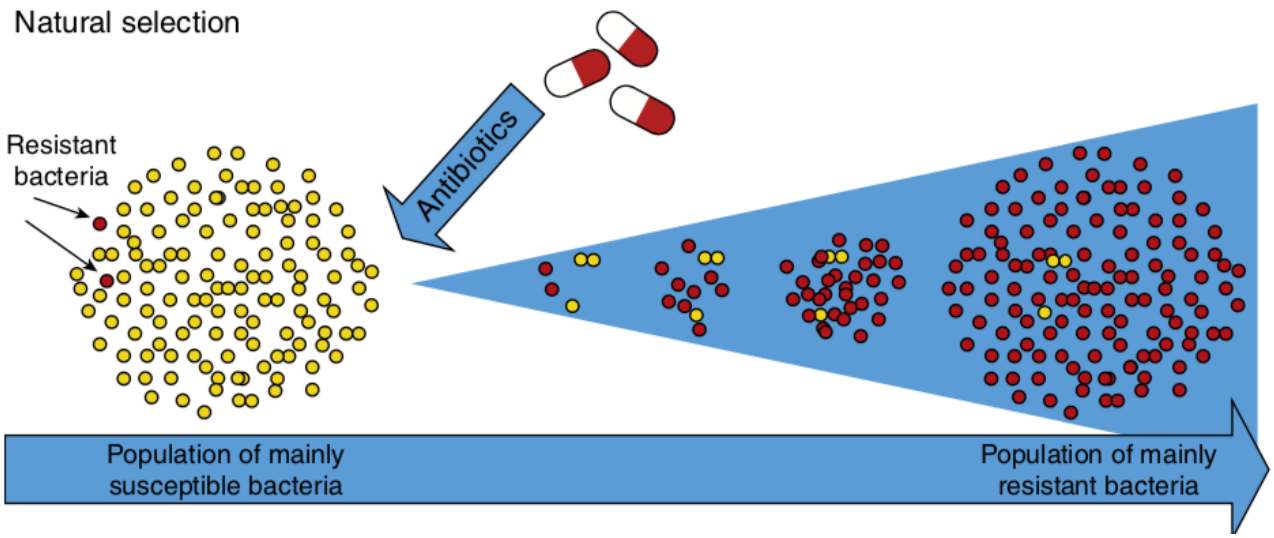
Het ontstaan van resistentie

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 een antibioticum wordt blootgesteld, zullen gevoelige bacteriële stammen worden geëlimineerd, en worden resistente stammen tijdens het antibioticumgebruik 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 het antibioticum. Orale antibiotica hebben daarom (negatieve) effecten ver buiten het gebied waar de infectie zich bevindt. Met name in het darmmicrobioom treedt verstoring op die maanden tot zelfs jaren kan aanhouden.(63, 64) Alleen de voor de gegeven antibiotica ongevoelige bacteriën overleven waardoor er selectie optreedt van resistente bacteriën (figuur 2). In dit opzicht is de topicale toepassing van een antibioticum 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.(65) Via de ontlasting kunnen resistente stammen ook in het milieu terecht komen, hetgeen resulteert in verdere verspreiding.

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



Figuur 2. Schematische weergave van het ontstaan van antibioticumresistentie 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 (66)).

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.(49)

Bij allergieën gaat het om een overgevoeligheidsreactie 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 overgevoeligheid 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 reele 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 bevorderd. Hierbij wordt een balans gezocht tussen de optimale behandeling voor de individuele patient (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 dat effectieve antibiotische therapie behouden blijft voor de personen die dat 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 het juiste empirische antibioticum, bacteriologisch onderzoek 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.

Omdat de meeste antibiotica (80%) in de Nederlandse gezondheidszorg in de eerste lijn (inclusief mondzorg) worden voorgeschreven, heeft de eerste lijn een sleutelpositie in het voorkómen van antibioticumresistentie.(67) Een voorbeeld van een specifieke stewardshipinterventie in de huisartsenpraktijk is het geven van spiegelinformatie aan de huisartsen. Data over antibioticumgebruik 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. Ook in de mondzorg wordt internationaal de urgentie van *antimicrobial stewardship* en het terugdringen van onnodig gebruik van antibiotica gezien.(68, 69)

Antibioticaprofylaxe – implantologie

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij implantologische behandelingen?

Tabel 1. PICO

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

* 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;
- *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 antibioticumgebruik wordt verwezen naar de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*.

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

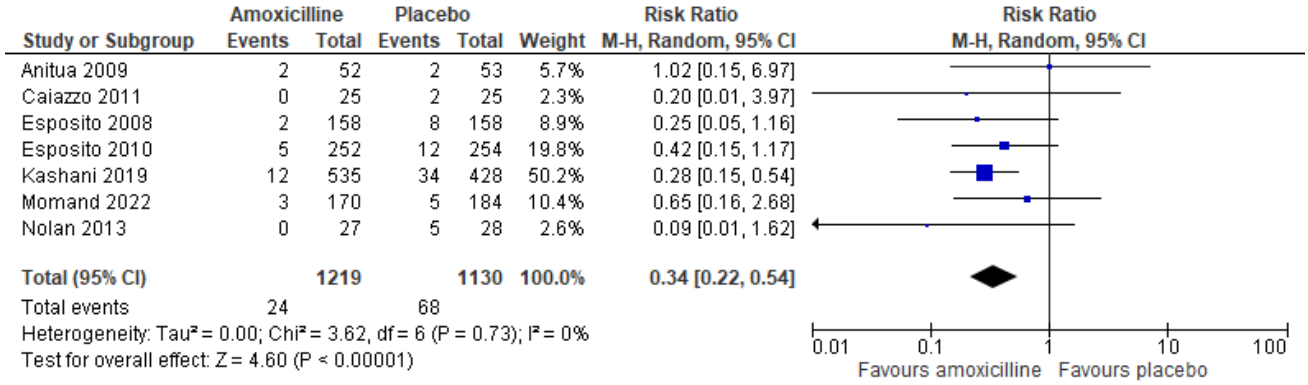
Literatuursearch en -selectie

In totaal 20 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(70-89) Van één artikel was de volledige tekst niet beschikbaar in Nederlandse bibliotheken.(73) De overige 19 artikelen zijn

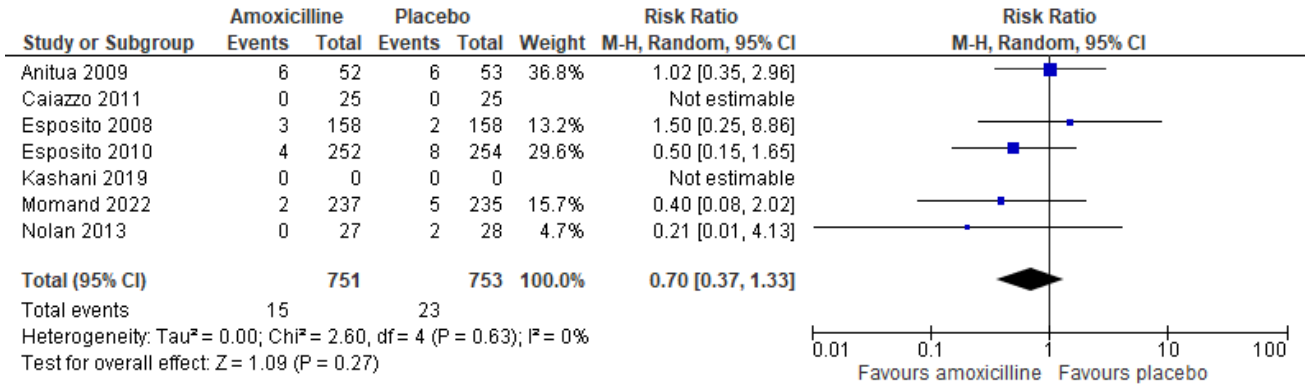
samengevat in bijlage 3.(70-72, 74-89) Deze studies zijn systematische reviews, waarin RCT's met implantologische interventies zijn bestudeerd; waarbij telkens in elke studie gebruik van een preoperatief antibioticum werd vergeleken met placebo en/of geen antibioticum.(90-95) Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog 2 relevante RCT's verschenen.(96, 97) Alle geïncludeerde RCT's (ook die in de systematische reviews) zijn eveneens samengevat in *bijlage 3*.

Effectiviteit

Met betrekking tot het plaatsen van implantaten konden meta-analyses gemaakt worden voor de uitkomstmaten 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 implantaatfalen) 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 - antibioticum versus placebo - uitkomstmaat: implantaatfalen



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

Een aparte analyse is gemaakt voor het risico op implantaatfalen bij het plaatsen van implantaten in combinatie met botaugmentatie/sinuslifting. Het relatief risico hierop bij gebruik van een antibioticum vergeleken met geen antibioticum is, op basis van één studie, 1,73 (95%BI: 0,30-10,00); dit is niet statistisch significant.(96)

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
Interventie: antibioticum
Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten (95% BI)		Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	**Risico met Antibioticum**				
Implantaatfalen	60 per 1.000	**20 per 1.000** (13 tot 32)	**RR 0,34** (0,22 tot 0,54)	2349 (7 RCT's)	⊕⊕◯◯ 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 RCT's)	⊕⊕◯◯ 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 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

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
Interventie: Antibioticum
Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% BI)		Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	**Risico met Antibioticum**				
Implantaatfalen	29 per 1.000	**21 per 1.000** (11 tot 39)	**RR 1,73** (0,30 tot 10,00)	127 (1 RCT)	⊕◯◯◯ 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

Conclusies

⊕⊕◯◯ LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op implantaatfalen enigszins te verminderen. *Anitua, 2009;(93) Caiazzo, 2011;(94) Esposito, 2008;(91) Esposito, 2010;(90) Kashani, 2019;(97) Momand, 2022;(96) Nolan, 2013(92)*

⊕⊕◯◯ LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op een post-operatieve infectie niet of nauwelijks te verminderen. *Anitua, 2009;(93) Caiazzo, 2011;(94) Esposito, 2008;(91) Esposito, 2010;(90) Momand, 2022;(96) Nolan, 2013(92)*

⊕◯◯◯ ZEER LAAG	Antibioticaprofylaxe (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten in combinatie met bo-taugmentatie/sinuslifting niet of nauwelijks effect te hebben op de kans op implantaatfalen, maar de evidence is zeer onzeker. *Momand, 2022(96)*

Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste effecten

Gebruik van een antibioticum (amoxicilline) lijkt bij het plaatsen van implantaten de kans op implantaatfalen enigszins en de kans op postoperatieve infecties niet of nauwelijks te verminderen.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie ontstaan.

Kwaliteit van bewijs

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

Waarden en voorkeuren van patiënten

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

Balans gewenste en ongewenste effecten

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

Bij patiënten met diabetes hebben is er vaak sprake van een verminderde wondgenezing.(98) Daarom is bij dergelijke risicogroepen eerder gebruik van antibioticaprofylaxe te overwegen.

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

Een andere overweging kan het ontstaan van een postoperatieve infectie zijn (bijv. bij: augmentatie, bottransplantatie, sinuslift, aanvullende techniek), die vervolgens met een antibioticum moet worden behandeld. In dit geval weegt het voorschrijven van antibioticaprofylaxe op tegen het voorkómen van een postoperatieve antibiotische behandeling. Echter ook bij een eenmalige antibioticumgift ontstaan er verstoringen in het orale microbioom, waarmee het ontstaan van resistentie geïnduceerd kan worden.(99, 100)

Hetzelfde geldt in een hogere mate voor het geven van verlengde (ook wel: *extended*) profylaxe; dit is geassocieerd met meer antibioticumresistentie en het optreden van bijwerkingen en heeft nauwelijks meerwaarde voor de patiënt.(48, 49, 51, 52)

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 middel[2]. Bij gebruik van amoxicilline kan daarom met een eenmalige gift worden

[2] *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*

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

Er zijn de ROC geen studies bekend over de kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe bij implantologische ingrepen. De kosten van een antibioticum lijken geen belemmering te zijn voor het eventueel voorschrijven ervan.

Gelijkheid (health equity)

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

Aanvaardbaarheid

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

Het voorschrijfgedrag van Nederlandse tandartsen, MKA-chirurgen en implantologen in Nederland met betrekking tot antibioticaprofylaxe bij implantaatchirurgie bij gezonde patiënten is onderzocht.(3, 101) 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.(102) Hieruit bleek dat 55% routinematig antibioticaprofylaxe gaf voor implantologische ingrepen, 32% soms en 13% nooit. Implementatie van de aanbeveling zal aandacht van de verschillende betrokken partijen 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 uitgangssituatie (van mucosa en/of bot)
- Aanwezigheid van risicofactoren die van invloed kunnen zijn op de wondgenezing (zoals diabetes mellitus)

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij:
- Plaatsen van implantaten zonder aanvullende risicofactoren en zonder aanvullende botaugmentatie
- Wekedelenchirurgie
- *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.

Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module implantologie)

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 tijdfilter
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, Prosthetic"[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

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

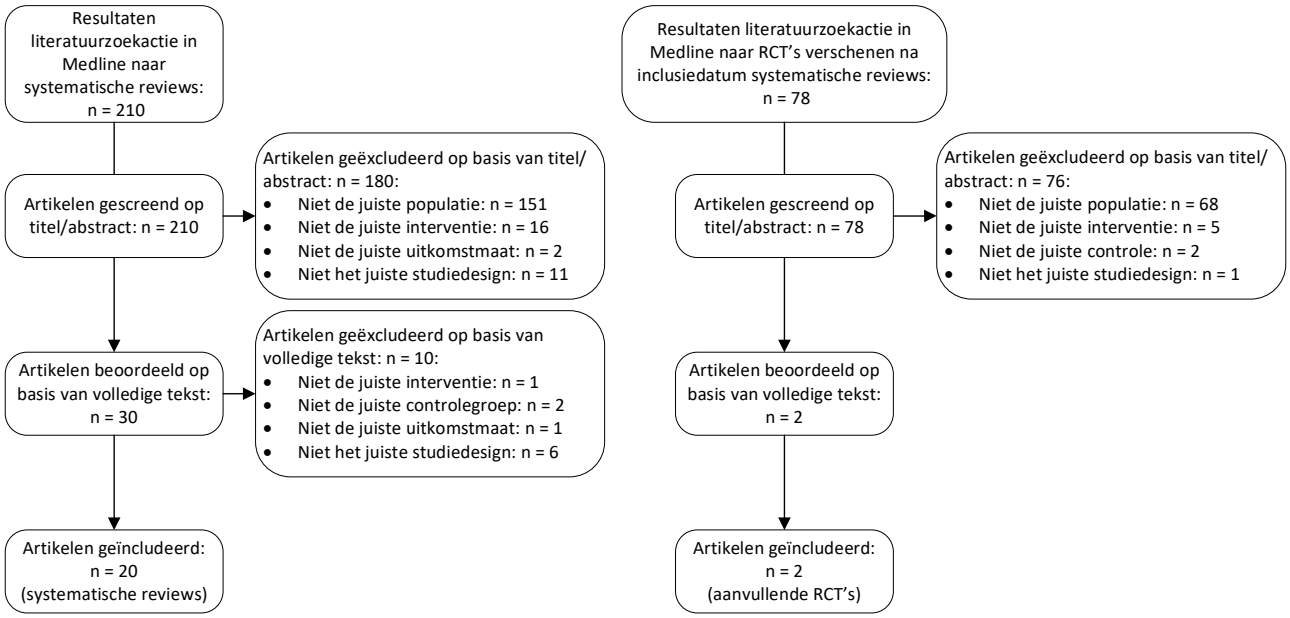
Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2019 - 2022	78	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	505	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	534	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, Prosthetic"[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 die een implantologische behandeling (inclusief peri-implantologische chirurgie, botregeneratie, aanbrengen membraan of botsubstituut rondom een element, bottransplantatie, augmentatie, sinusbodemelevatie, *socket* preservatie, *alveolar ridge preservation*, wekedelenchirurgie, plaatsen van implantaten) 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 antibioticumgebruik (incl. perioperatief en verlengde (*extended*) profylaxe	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik - Antibioticumgebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticumgebruik 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(103)	Niet het juiste studiedesign
Azher, 2021(104)	Niet het juiste studiedesign
Bafail, 2014(105)	Niet het juiste studiedesign
Keenan, 2016(106)	Niet het juiste studiedesign
Klinge, 2020(107)	Niet de juiste controlegroep
Milic, 2021(108)	Niet het juiste studiedesign
Rodriguez-Sanchez, 2020(109)	Niet de juiste uitkomstmaten
Salgado-Peralvo, 2022(110)	Niet de juiste controlegroep
Veitz-Keenan, 2015(111)	Niet het juiste studiedesign
Wagner, 2022(112)	Niet de juiste interventie

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

Systematische reviews

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**	
Ata-Ali, 2014(70)	4 RCT's met 2063 implantaten (1077 met antibiotica, 986 in controlegroep) bij 1002 personen (463 man, gem. lft. 49)	Amoxicilline in wisselende doseringen (2g 1 uur preoperatief, 1 g 1 uur preoperatief + 2g/dag 2 dgn voor ingreep, 2 g 1 uur voor ingreep en 2g/dag 7 dgn na ingreep, 2 g /dag 7 dgn na ingreep)	Wisselend: geen AB of placebo	- Implantaatfalen - Postoperatieve infectie	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Matig	
Braun, 2019(71)	8 RCT's met 2869 implantaten en 1585 patiënten	Preoperatief amoxicilline in wisselende doseringen (2-3 g uur voor ingreep)	Wisselend: geen AB of placebo	- Implantaatfalen - Postoperatieve infectie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk	
Canullo, 2020(72)	9 RCT's met 3588 implantaten en 1984 patiënten	2-3 mg amoxicilline of 600 mg clindamycine preoperatief	Wisselend: geen AB of placebo	- Implantaatfalen - Postoperatieve infectie	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk	
Chrcanovic, 2014(74)	8 RCT's, 4 CCT's , 2 retrospectieve studies, totaal >3642 patiënten met implantaten (bij 2 studies is aantal patiënten niet vermeld), zeer gevarieerde leeftijden, geslacht niet vermeld	AB (verschillende middelen, zowel preoperatief als postoperatief), bijv. amoxicilline, in een aantal studies niet gespecificeerd	Wisselend: geen AB of placebo	- Implantaatfalen - Postoperatieve infectie	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Redelijk	
Esposito, 2003(75)				-									Geactualiseerd –zie Esposito, 2013(79)
Esposito, 2008 (Eur J Oral Implantol)(76)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(79)

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**	
Esposito, 2008 (CDSR)(78)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(79)
Esposito, 2010 (Eur J Oral Implantol)(77)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(79)
Esposito, 2010 (CDSR)(80)				-									Geactualiseerd – zie Esposito, 2013(79)
Esposito, 2013(79)	7 RCT's met in totaal 1162 patiënten met implantaten	Amoxicilline in verschillende regimes	Geen antibiotica of placebo	- Implantaatfalen - Postoperatieve infecties	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Groot	Check door auteurs gedaan in 2019; geen update nodig
Khouly, 2019(81)	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(82)	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(83)	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	- Implantaatfalen - Postoperatieve infecties	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Matig	
Lund, 2015(84)	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	

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**	
Moreno-Drada, 2016(85)	14 RCT's, waarvan 3 over implantologie	Amoxicilline preoperatief	Placebo	Infectie	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Matig	
Park, 2018(86)	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	- Implantaatfalen - Postoperatieve infecties	Nee	Nee	Nee	Nee	n.v.t.	Nee	Nee	Laag	
Rodriguez Sánchez, 2018(87)	9 artikelen met in totaal 15 RCT's met in totaal 1931 patienten 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(88)	9 RCT's met in totaal 1693 patiënten met implantaten	Amoxicilline in verschillende regimes	Andere dosering, geen antibiotica of placebo	- Implantaatfalen	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Nee	N.v.t.	Matig	
Singh Gill, 2018(89)	7 RCT's, waarvan 3 bij patiënten met implantaten	Amoxicilline 2 g preoperatief	Placebo of geen antibiotica	- Implantaatfalen	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)**						
	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**
Anitua, 2009(93)	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 AB: 2/52 (patiënten): 3,8% - Geen AB: 2/53 (patienten): 5,1% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik AB: 6/52: 11,5% - Geen AB: 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(94)	RCT	2 privékliniek-ken, Italië	100 patiënten, verder gezond, die een implantaat kregen. Verdeeld in 4 onderzoeksarmen, 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 AB: 0/25 (patiënten): 0 % - Geen AB: 2/25 (patienten): 8,0% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik AB: 0/25: 0% - Geen AB: 0/25: 0%	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

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
Esposito, 2008(91)	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 AB: 2/158 (patiënten): 1,3% - Geen AB: 8/158 (patienten): 5,1% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik AB: 3/158: 1,9% - Geen AB: 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(90)	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 AB: 5/252 (patiënten): 2,0% - Geen AB: 12/254 (patiënten): 4,7% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik AB: 4/252: 1,6% - Geen AB: 8/254: 3,1%	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)						
	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
Nolan, 2013(92)	RCT	Single-center, Ierland, universiteitskliniek	83 patiënten, verder gezond, die een implantaat kregen; in analyse 27 patiënten in antibioticumgroep en 28 in placebogroep	2 g amoxicilline 1 uur preoperatief	Placebo	- Implantaatfalen (na 3-4 maanden) - Postoperatieve complicaties (2 en 7 dagen postoperatief)	Implantaatfalen: - Bij gebruik AB: 0/27 (patiënten): 0% - Geen AB: 5/28 (patienten): 17,9% Postoperatieve infecties: - Bij gebruik AB: 0/27: 0% - Geen AB: 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

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 (113)	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

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
Momand, 2022(96)	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 implantaten: Implantaatfalen: AB: 3/170: 1,8% Placebo: 5/184: 2,8% Plaatsen implantaten + minor bone augmentation: Implantaatfalen: 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: Implantaatfalen: AB: 1/14: 7,1% Placebo: 1/15: 6,7% Postoperatieve infecties: AB: 2/237: 0,8% Placebo: 5/235: 2,1%	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 Profiles (behorend bij module implantologie)

Plaatsen implantaten

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Antibiotica	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
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 botaugmentatie/sinuslifting

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Antibiotica	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Implantaatfalen												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig[a]	niet gevonden	3/59 (5,1%)	2/68 (2,9%)	**RR 1,73** (0,30 tot 10,00)	**21 meer per 1.000** (from 21 minder tot 265 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

Antibioticaprofylaxe – endodontologie

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij endodontische ingrepen?

Tabel 1. PICO

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

* 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;
- *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 antibioticumgebruik wordt verwezen naar de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik.*

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.(85, 114) Deze zijn samengevat in *bijlage 3*. Deze studies zijn systematische reviews, waarin in totaal 1 RCT met endodontische interventies is bestudeerd; waarbij gebruik van een preoperatief antibioticum werd vergeleken met placebo.(115) Ook deze studie is samengevat in *bijlage 3*. Na verschijnen van de systematische reviews zijn geen relevante RCT's meer verschenen.(96, 97)

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 een antibioticum 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 die een endodontische ingreep (inclusief apicale chirurgie) ondergaan
Setting: algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk
Interventie: antibioticum
Controle: placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% BI)		Relatief effect (95% BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	**Risico met Antibioticum**				
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. *Lindeboom, 2005(115)*

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 antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving).

Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie ontstaan.

Kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege zeer ernstige imprecisie van de resultaten en de beschikbaarheid van slechts één RCT.

Waarden en voorkeuren van patiënten

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

Balans gewenste en ongewenste effecten

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

Wanneer bij een endodontische behandeling met het instrumentarium door het foramen apicale wordt gegaan wordt bij bepaalde groepen patiënten met risicofactoren voor endocarditis, profylaxe aangeboden.(116) De ROC is van mening dat dit doorgaans niet van tevoren in te schatten is, tenzij er klinische aanwijzingen zijn voor een purulente peri-apicale ontsteking.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

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

Aanvaardbaarheid

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). Dit heeft consequenties voor het antibioticumgebruik. 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

In de praktijk wordt bij endodontische ingrepen zelden antibioticaprofylaxe voorgeschreven.(117) Daarom verwacht de richtlijnontwikkelcommissie geen problemen met betrekking tot de haalbaarheid van de aanbeveling in de praktijk.

Aanbeveling

Wees terughoudend met antibioticaprofylaxe bij endodontische behandelingen.

Bijlage 1. Zoekstrategie (behorend bij module endodontologie)

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

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

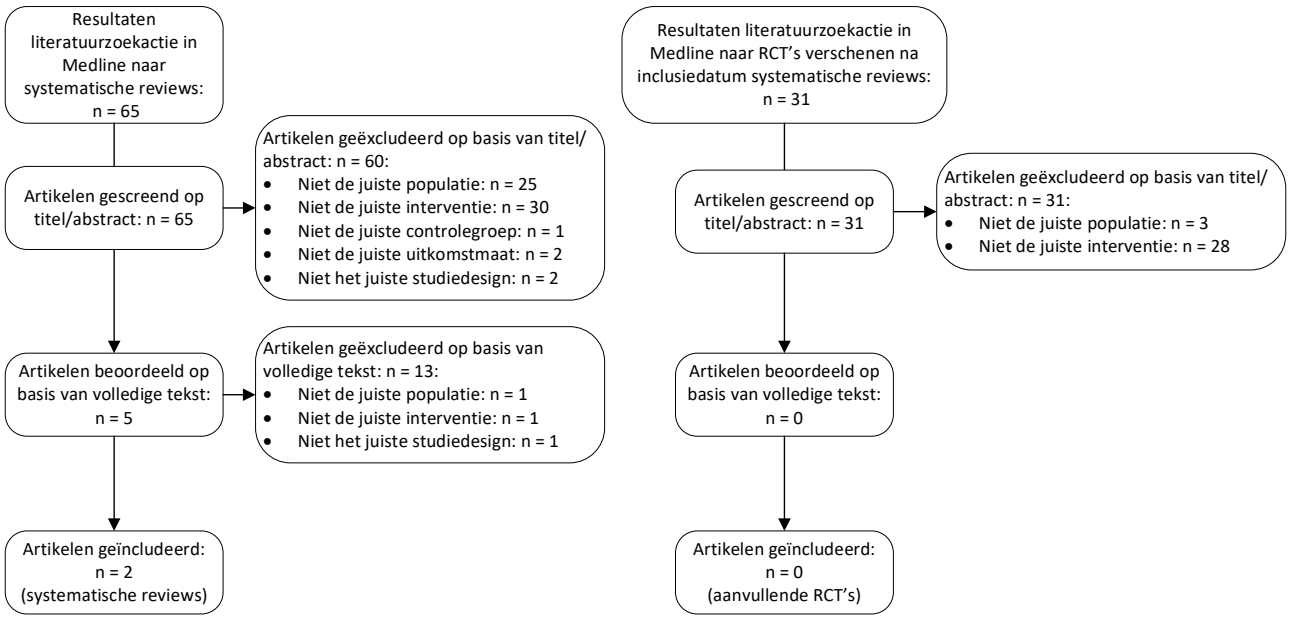
Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2016 – 2022	31	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	78	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	82	Combinatie
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 antibioticaprofylaxe

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module endodontologie)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk 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 antibioticumgebruik (incl. perioperatief en verlengde (*extended*) profylaxe	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik - Antibioticumgebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticumgebruik 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)
Aminoshariae, 2016(118)	Niet de juiste populatie
Mohammadi, 2009(119)	Niet het juiste studiedesign
Shamszadeh, 2021(120)	Niet het juiste studiedesign

Bijlage 3. Tabellen met studiekarakteristieken (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 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
Del Fabbro, 2016(114)	20 RCT's, waarvan 1 over vergelijking antibioticaprofylaxe versus placebo	Antibioticaprofylaxe	Placebo	Infectie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Groot
Moreno-Drada, 2016(85)	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(115)	Dubbelblind placebogecontroleerde RCT	Afdeling MKA-chirurgie, academisch centrum, Nederland	256 patienten, 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% BI)	Absoluut (95% BI)		
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 antibioticumgebruik – parodontitis

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd bij de behandeling van parodontitis?

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor parodontitis
Interventie	Aanvullend systemisch antibioticumgebruik (metronidazol, amoxicilline + metronidazol, azitromycine, amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur)
Controle	Geen antibioticumgebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	Cruciaal: Afname van de pocketdiepte in mm bij diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden Aantal diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden Belangrijk: 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 omgevingsfactoren, 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. Behandeling met 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.(121) De resistentiecijfers in Nederland zijn over het algemeen laag in vergelijking tot andere landen.(122)

Methoden

Op 30 maart 2023 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 2 april 2023 gezocht naar RCT's verschenen na inclusiedatum van de geselecteerde systematische reviews. Ook deze stappen zijn verantwoord in de *bijlagen 1 en 2*.

Resultaten

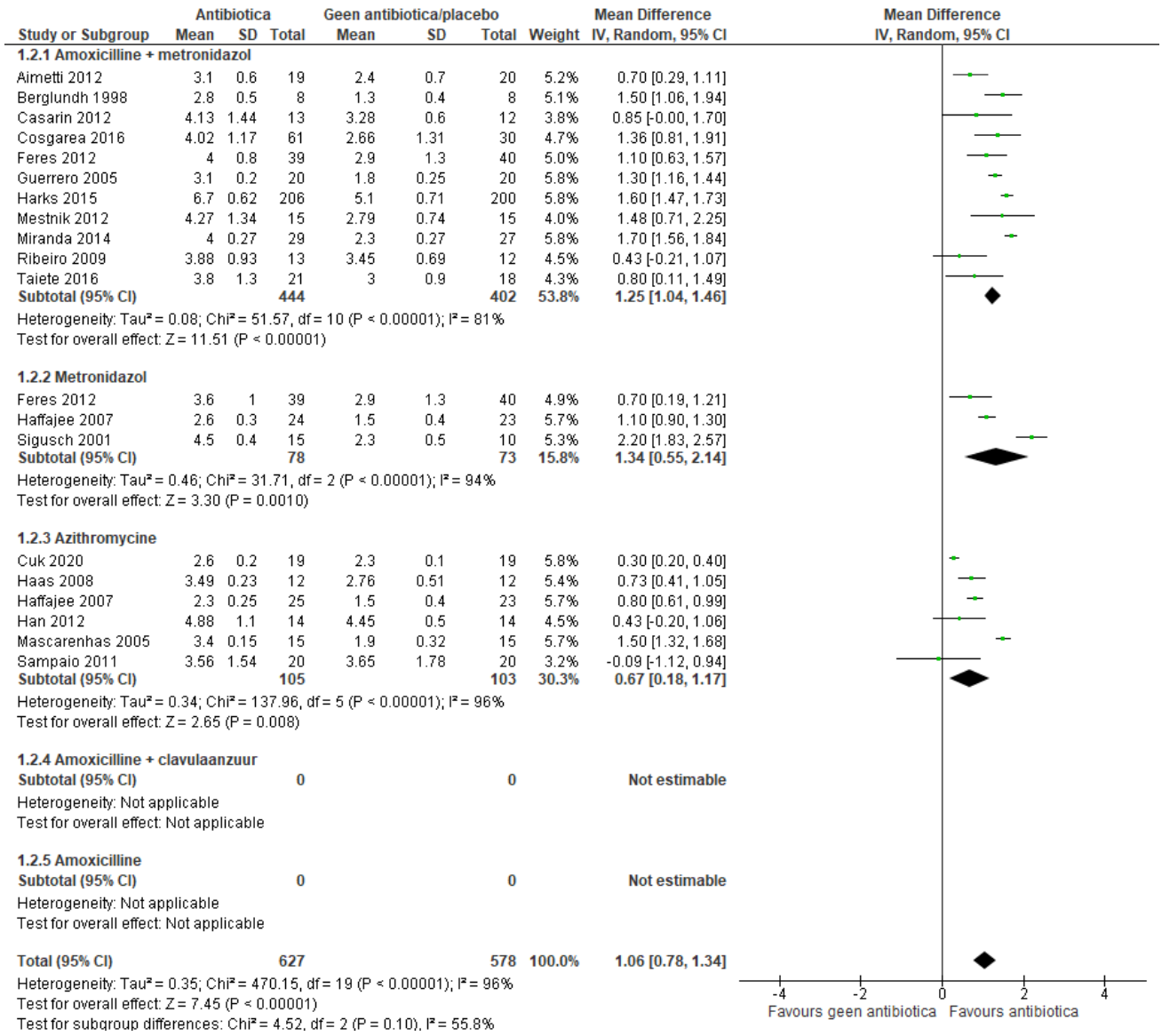
Literatuursearch en -selectie

In totaal 24 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(123-145) 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 azitromycine) werd vergeleken met placebo of geen antibiotica.(146-179) Daarnaast is nog een

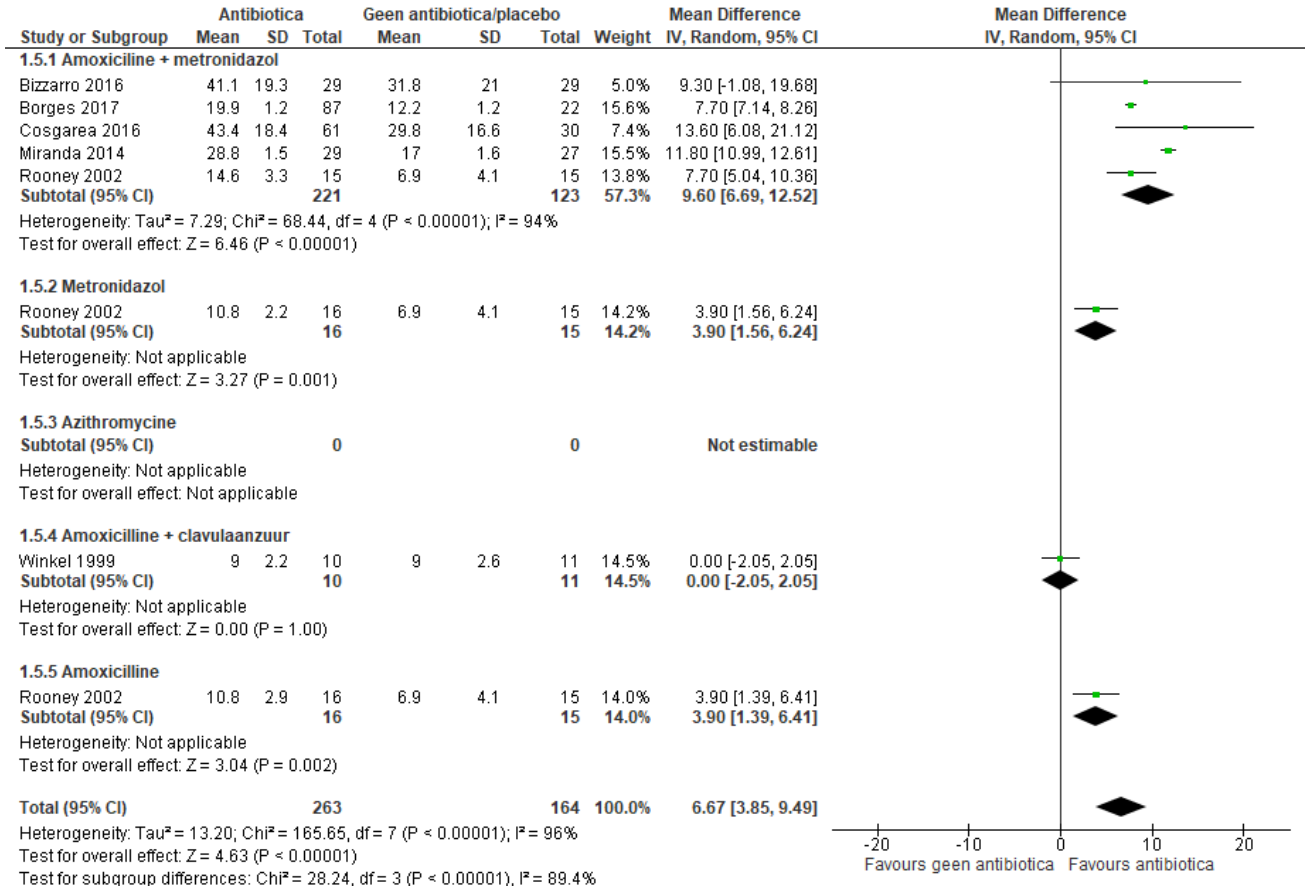
Nederlandse RCT toegevoegd.(180) Ook deze studies zijn samengevat in *bijlage 3*. Na verschijnen van de systematische reviews zijn nog drie relevante RCT's verschenen.(181-183)

Effectiviteit

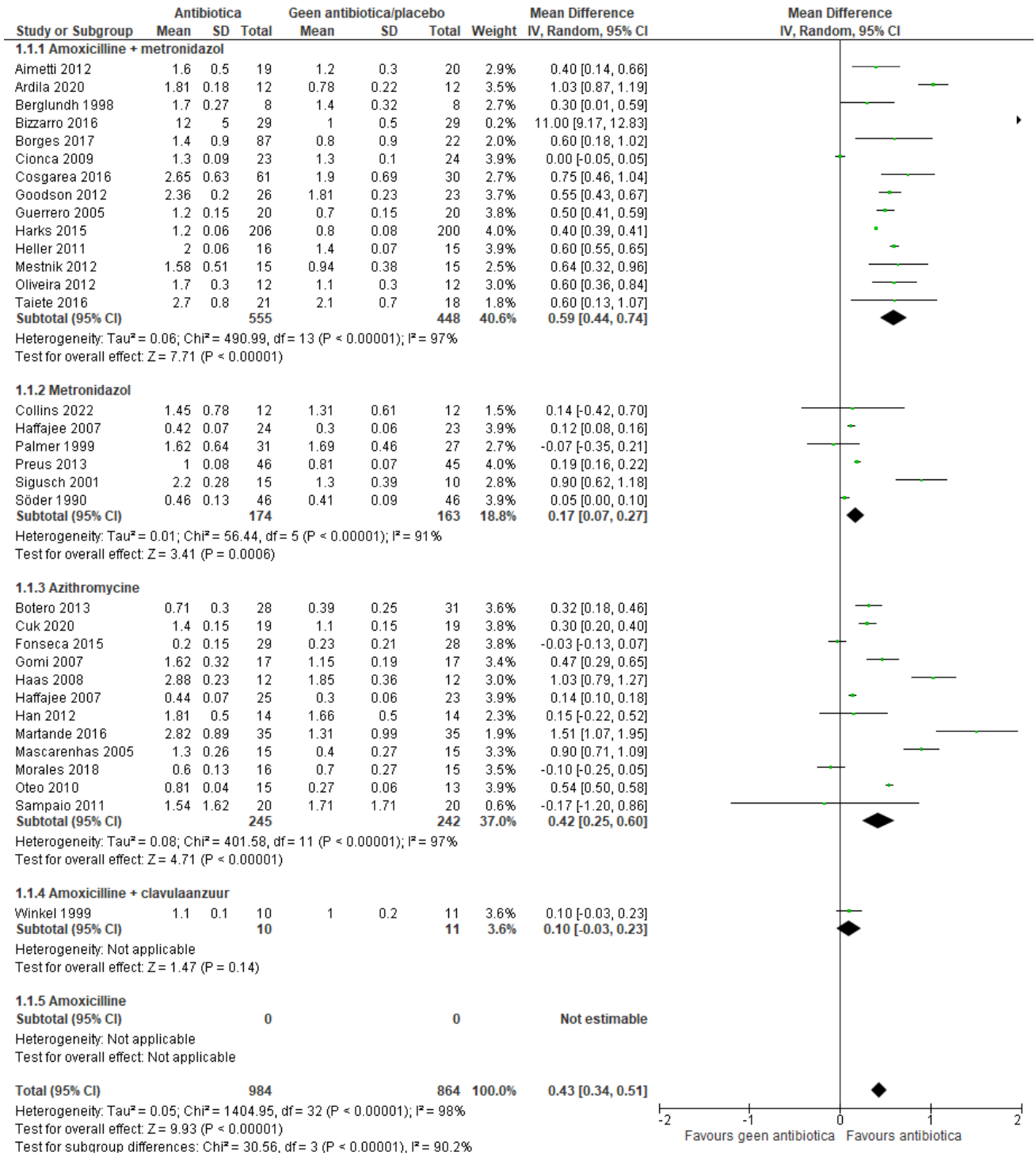
Er konden meta-analyses gemaakt worden voor alle cruciale en belangrijke uitkomstmaten (zie *figuur 1 t/m 5*). Bij gebruik van een of meerdere antibiotica bij was de afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥5 mm) na een follow-up van ≥ 6 maanden gemiddeld 1,06 mm meer (95%BI: 0,78-1,34) dan bij patiënten die geen antibioticum gebruikten. Een statistisch significant effect werd gezien bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azitromycine. 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 antibioticumgebruik. Een statistisch significant effect werd gevonden bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en amoxicilline alleen, maar niet bij amoxicilline + clavulaanzuur. Voor azitromycine 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 azitromycine, maar niet bij amoxicilline + clavulaanzuur. Voor amoxicilline alleen werd geen *evidence* gevonden (*figuur 3*). Het *clinical attachment level* na ≥ 6 maanden was bij gebruik van antibiotica gemiddeld 0,35 hoger (95%BI: 0,27-0,43). Er werden statistisch significante effecten gezien bij amoxicilline + metronidazol, metronidazol alleen en azitromycine, 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 azitromycine. Voor amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline alleen werd geen *evidence* gevonden (*figuur 5*).



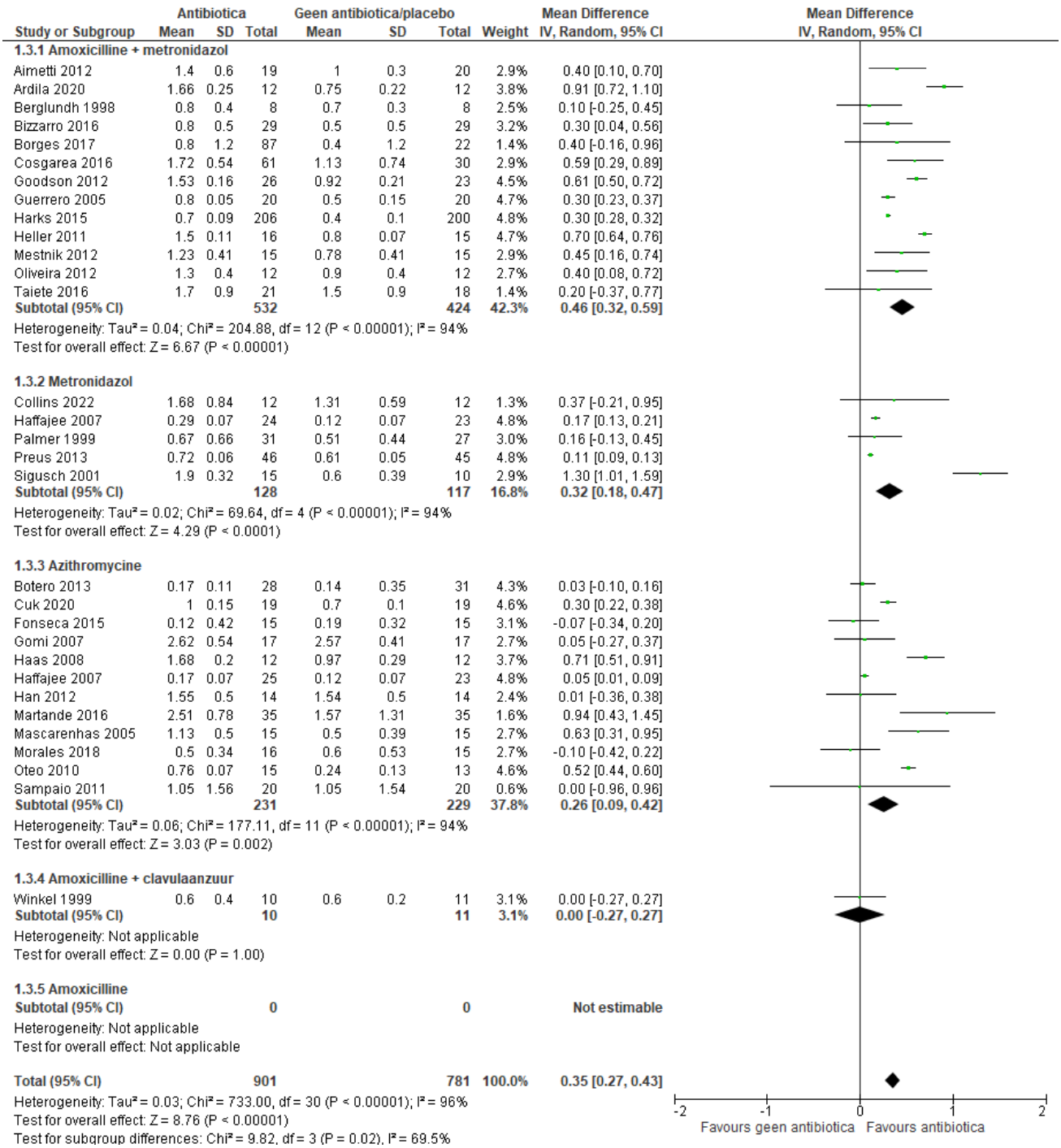
Figuur 1. Antibiotica versus geen antibioticum/placebo - uitkomstmaat: Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden



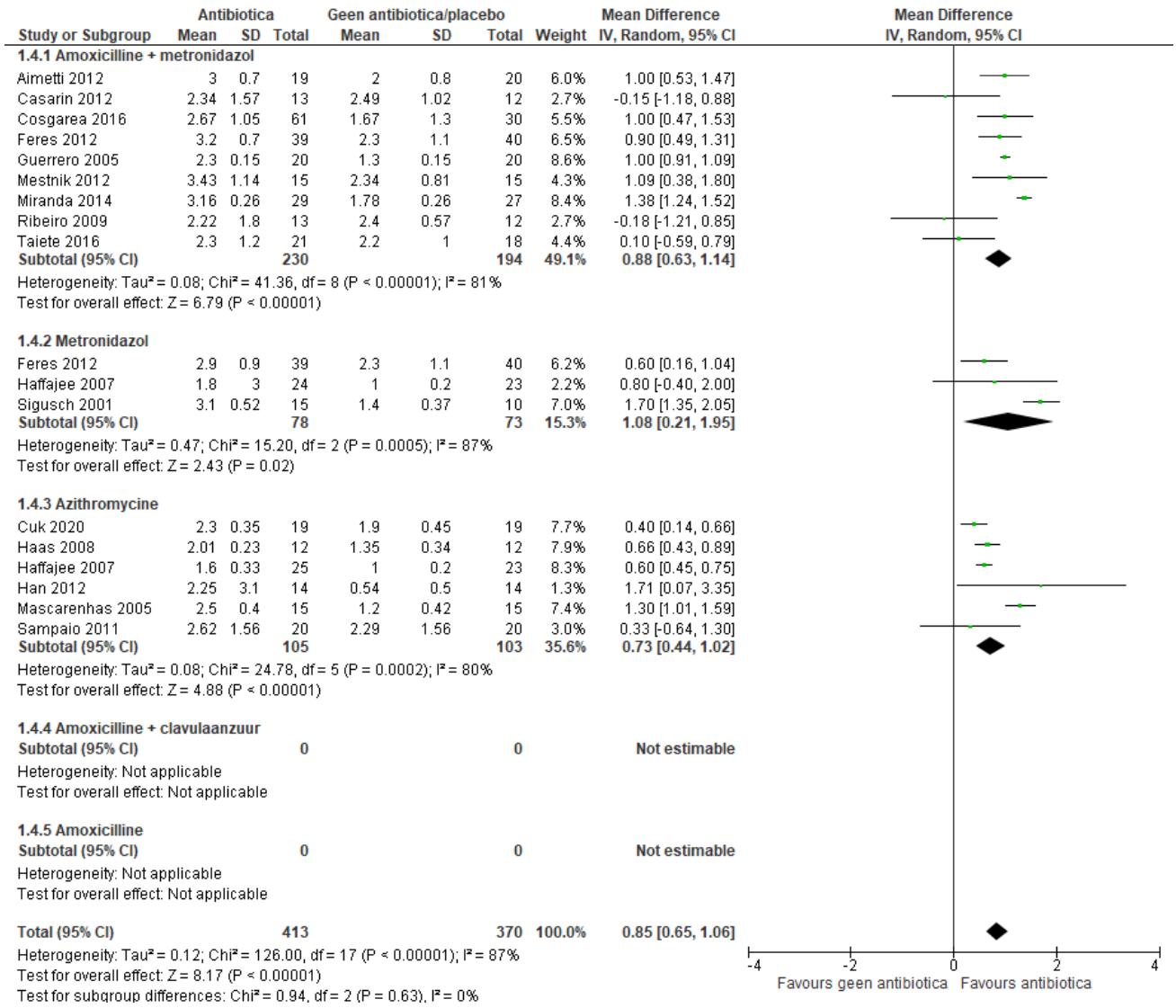
Figuur 2. Antibiotica versus geen antibioticum/placebo - uitkomstmaat: Verschil in aantallen diepe pockets (≥5 mm) ≥ na 6 maanden in vergelijking met baseline



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



Figuur 4. Antibiotica versus geen antibioticum/placebo - uitkomstmaat: Verschil in clinical attachment level overall ≥ 6 maanden



Figuur 5. Antibiotica versus geen antibioticum/placebo - uitkomstmaat: Verschil in 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 uitgebreidere weergave van de kwaliteit van bewijs in *bijlage 4*.

Tabel 2. GRADE Summary of findings – parodontitis

Antibiotica versus geen antibioticum/placebo in patiënten met parodontitis

Patiënten of populatie: patiënten met parodontitis
Setting: Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk
Interventie: antibiotica
Controle: geen antibioticum/placebo

Uitkomsten	Aantal deelnemers (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relatief effect (95% BI)	Absolute effecten Risico verschil
Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden	1205 (18 RCT's)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	-	MD **1,06 mm meer** (0,78 meer tot 1,34 meer)
Aantal diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden	366 (6 RCT's)	⊕⊕◯◯ Laag[b,c]	-	MD **6,67 minder** (3,86 minder tot 9,49 minder)
Totaal pocketdiepte ≥ 6 maanden	1848 (31 RCT's)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	-	MD **0,43 mm minder** (0,34 minder tot 0,51 minder)
Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden	1682 (29 RCT's)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	-	MD **0,35 mm hoger** (0,27 hoger tot 0,43 hoger)
Clinical attachment level diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden	783 (16 RCT's)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	-	MD **0,85 mm meer** (0,65 meer tot 1,06 meer)

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

Conclusies

⊕⊕⊕◯ REDELIJK	Gebruik van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk 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(146, 147, 150, 152, 154, 158-162, 165-167, 172, 173, 175, 176, 183)*

⊕⊕◯◯ LAAG	Gebruik van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor parodontitis lijkt te resulteren in een beperkte afname van het aantal diepe pockets (≥ 5mm) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. *Borges, 2017; Bizzarro, 2016; Cosgarea, 2016; Miranda, 2014; Rooney, 2002; Winkel, 1999(148, 152, 167, 177, 178, 180)*

⊕⊕⊕◯ REDELIJK	Gebruik van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk 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. *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(146-149, 151-153, 155-166, 168-175, 178, 180-183)*

⊕⊕⊕◯ REDELIJK	Gebruik van een antibioticum– als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk 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. *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(146-149, 152, 153, 155-157, 159-166, 168-173, 175, 178, 180-183)*

⊕⊕⊕◯ REDELIJK	Gebruik van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - door patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor parodontitis resulteert waarschijnlijk in een grote *clinical attachment level* verbetering bij diepe pockets (≥ 5mm) bij een follow-up van ≥ 6 maanden. *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(146, 150, 152, 154, 158-161, 165-167, 172, 173, 175, 176, 183)*

Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste effecten

Gebruik van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - 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.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie ontstaan.

Kwaliteit van bewijs

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

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 *antimicrobial stewardship*. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van routinematig antibioticumgebruik voor de publieke gezondheid en vindt dan ook dat er in de parodontale therapie geen plaats is voor routinematig antibioticumgebruik. Dit is in lijn met de richtlijn van de *European Federation of Periodontology* (EFP).(184) De EFP-richtlijn biedt ruimte voor het gebruik van een antibioticum in specifieke situaties en bij specifieke patiëntencategorieën. Ook hier sluit de ROC zich bij aan. Het gaat dan vooral om:

- Patiënten met parodontitis, gegeneraliseerd, gevorderd tot vergevorderd, snel progressief met een relatief plaque- en tandsteenvrije mond;
- Patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak duidelijk door parodontitis veroorzaakt en niet door andere oorzaken;
- Patiënten met necrotiserende parodontale aandoeningen met systemische symptomen.

Daarnaast kan behandeling met een antibioticum overwogen worden bij onvoldoende resultaat van de niet-chirurgische parodontale behandeling 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).(184, 185)

Bij het indiceren van een antibioticum – als toevoeging aan professionele gebitsreiniging - dient een afweging gemaakt te worden tussen de voordelen en nadelige gevolgen voor de individuele patiënt alsook voor 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 een antibioticum (als toevoeging aan professionele gebitsreiniging), dan beveelt de ROC daarom een empirische behandeling met metronidazol (7 dagen 3 dd 500 mg) aan(186). Dit sluit aan bij de bevindingen over de effectiviteit van dat antibioticum (zie *resultaten*) en het nauwelijks voorkomen van resistentie tegen metronidazol bij anaerobe bacteriën in Noordwest-Europa.(187) Hierdoor valt het te rechtvaardigen om het relatief smalle middel metronidazol 'blind' voor te schrijven zonder voorafgaand microbiologisch onderzoek. Complexe situaties (bij patiënten met een goede zelfzorg en een slechte respons op een goed uitgevoerde parodontale behandeling of jonge patiënten (<21 jaar) bij wie de parodontale afbraak bij voornamelijk de molaren en incisieven voorkomt (molaar/incisief patroon)), kunnen een bredere antibiotische behandeling (bijvoorbeeld de combinatie van amoxicilline met metronidazol 7 dagen 3 dd 500/500 mg) rechtvaardigen.

De ROC constateert dat wetenschappelijk bewijs rondom de inzet en interpretatie van microbiologisch onderzoek bij patiënten met parodontitis ontbreekt en bovendien dat *surveillance* – zoals dat in de geneeskunde gebruikelijk is – ten aanzien van het voorkomen van resistente pathogenen in de parodontale pocket

ontbreekt. De ROC acht het derhalve geoorloofd om microbiologisch onderzoek achterwege te laten en beveelt daarom aan om, op basis van het weinig voorkomen van resistentie tegen metronidazol, te behandelen met metronidazol monotherapie. Om zicht te houden op (de ontwikkeling van) resistentie wordt, vanwege het ontbreken van diagnostiek en derhalve resistentiegegevens, aanbevolen een (jaarlijkse) surveillance te doen, in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

De kosten van een antibioticum zijn laag en lijken geen drempel te zijn voor het – in bepaalde situaties (zie aanbeveling) – aanbevelen daarvan.

Gelijkheid (health equity)

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

Aanvaardbaarheid

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). Dit heeft consequenties voor het antibioticumgebruik. Echter dit principe wordt in de mondzorg in Nederland 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

Tot voor kort werd metronidazolresistentie nauwelijks gezien. Echter de laatste tijd lijkt in Europa ook de resistentie tegen metronidazol toe te nemen.(188) Het is derhalve van belang om *surveillance* voor metronidazolresistentie te verrichten, om te voorkomen dat een lokale toename van resistentie wordt gemist.(188) 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.(187, 189, 190)

Aanbeveling

Routinematig voorschrijven van antibiotica voor de behandeling van parodontitis is niet geïndiceerd.

Uitsluitend als onderdeel van een uitgebreidere behandeling, waaronder supra- en subgingivale reiniging en professionele mondreiniging, na bespreken van voor- en nadelen van antibioticumgebruik met de patiënt en bij een goed gemotiveerde patiënt, kan aanvullende behandeling met een antibioticum in specifieke situaties overwogen worden, zoals bij:

- Patiënten met parodontitis, gegeneraliseerd, gevorderd tot vergevorderd, snel progressief met een relatief plaque- en tandsteenvrije mond;
- Patiënten met een gedocumenteerde snelle progressie van botafbraak vanwege parodontitis;
- Patiënten met necrotiserende parodontale aandoeningen met systemische symptomen.

In verband met *antimicrobial stewardship* heeft een monokuur de voorkeur boven een combikuur. Daarom is – als besloten wordt tot antibiotische behandeling– metronidazol (7 dagen 3 dd 500 mg) het eerste middel van keuze.

Bij complexe situaties:

- Patiënten met goede zelfzorg en een slechte respons op een goed uitgevoerde parodontale behandeling;
- Jonge patiënten (<21 jaar) bij wie de parodontale afbraak bij voornamelijk de molaren en incisieven voorkomt (molaar/incisief patroon);

kan een combinatie van amoxicilline en metronidazol (bijvoorbeeld 7 dagen 3 dd 500 mg + 3 dd 500 mg) worden overwogen. In een dergelijk geval dienen uitdrukkelijk de verhoogde kans op het optreden van resistentie en bijwerkingen in de keuze te worden betrokken.

Op basis van het ontbreken van wetenschappelijk bewijs rondom de inzet en interpretatie van parodontaal microbiologisch onderzoek, acht de richtlijnontwikkelcommissie het geoorloofd om microbiologisch onderzoek achterwege te laten. De richtlijnontwikkelcommissie acht het opzetten van surveillance naar het voorkomen van resistentie bij paropathogenen in studieverband essentieel.

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: 30-3-2023 – systematische reviews

Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	281	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	292	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	374	Combinatie
3	("Periodontics"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Surgical Flaps"[MeSH Terms] OR ("periodont*"[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	246.617	Zoekblok parodontitis
2	MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type] - Saved search	454.218	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	1.220.612	Zoekblok therapeutisch antibioticumgebruik

Database: Medline – datum: 2-4-2023 – 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 2019 - 2023	109	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	849	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	929	Combinatie
3	("Periodontics"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Surgical Flaps"[MeSH Terms] OR ("periodont*"[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	246.704	Zoekblok parodontitis

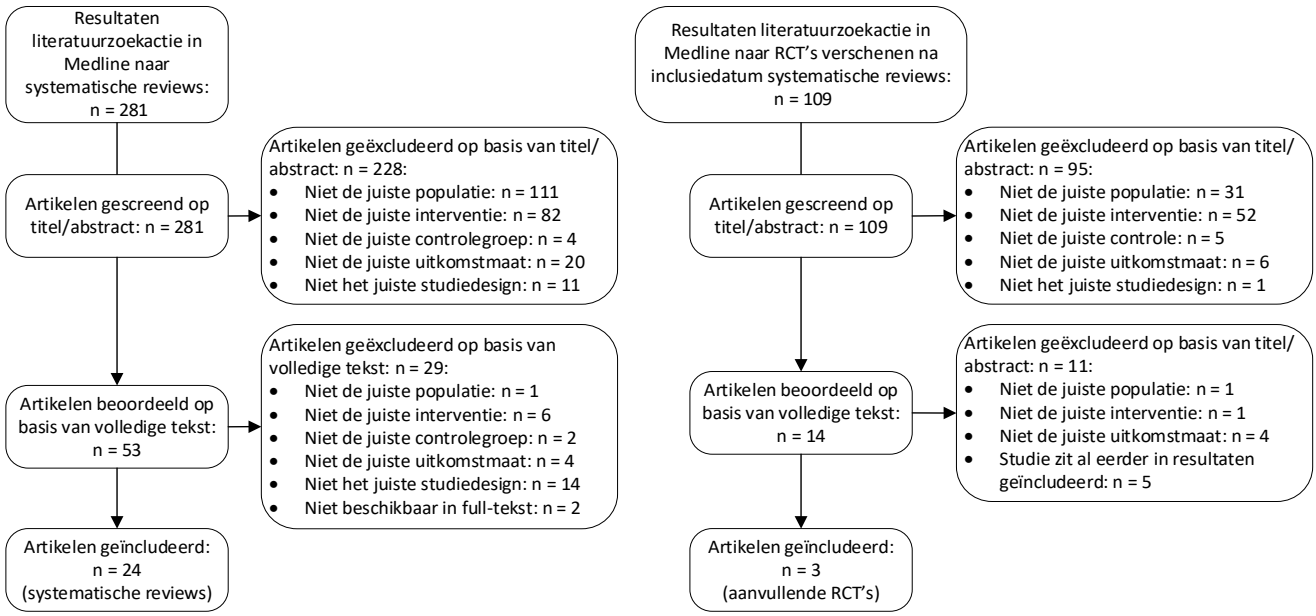
2	randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) - Saved search	657.780	Zoekblok RCT's
1	((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug effects"[MeSH Terms] OR "bacterial infections/drug therapy"[MeSH 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	1.220.989	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

Bijlage 2. Literatuurselectie (behorend bij module parodontitis)

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor parodontitis	
Interventie: Aanvullend systemisch antibioticumgebruik (metronidazol, amoxicilline + metronidazol, azitromycine)	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik
Controle: geen antibioticumgebruik 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	

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)
Assem, 2017(191)	Niet de juiste studieduur
Bashir, 2022(192)	Niet de juiste interventie
Fritoli, 2015(193)	Niet de juiste vergelijking
Greenstein, 2004(194)	Niet het juiste studiedesign
Gunsolley, 2022(195)	Niet het juiste studiedesign
Haffajee, 2003(196)	Niet beschikbaar in full-tekst
Heitz-Mayfield, 2009(197)	Niet het juiste studiedesign
Herrera, 2008(198)	Niet het juiste studiedesign
Herrera, 2012(199)	Niet het juiste studiedesign
Hung, 2002(200)	Niet het juiste studiedesign
Jepsen, 2016(201)	Niet het juiste studiedesign
Kaufmann, 2020(202)	Niet de juiste vergelijking
Manresa, 2018(203)	Niet de juiste interventie
Martin-Cabezas, 2019(204)	Niet het juiste studiedesign
McGowan, 2018(205)	Niet de juiste uitkomstmaten
Munasur, 2020(206)	Niet de juiste uitkomstmaten
Muniz, 2013(207)	Niet het juiste studiedesign
O'Rourke, 2017(208)	Niet het juiste studiedesign
Preshaw, 2004(209)	Niet beschikbaar in full-tekst
Romo, 2021(210)	Niet de juiste interventie
Santos, 2016(211)	Niet het juiste studiedesign
Schwarz, 2015(212)	Niet de juiste populatie
Sgolastra, 2012(137)	Niet de juiste uitkomstmaten
Sgolastra, 2011(213)	Niet de juiste interventie
Shelswell, 2019(214)	Niet het juiste studiedesign
Smiley, 2015(215)	Niet de juiste interventie
Voils, 2005(216)	Niet het juiste studiedesign
Wang, 2018(217)	Niet het juiste studiedesign
Yap, 2019(218)	Niet de juiste interventie

RCT's verschenen na geïncludeerde systematische reviews

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen kunnen van toepassing zijn)
Ardila, 2021(219)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Boia, 2019(220)	Niet de juiste uitkomstmaat
Cosgarea, 2020(221)	Niet de juiste uitkomstmaten
Cruz, 2021(222)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Faveri, 2022(223)	Studie zit al eerder in resultaten geïncludeerd
Morales, 2021(224)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Pietruska, 2021(225)	Niet de juiste populatie
Povsic, 2021(226)	Dezelfde studie zit al eerder in de resultaten
Qureshi, 2021(227)	Niet de juiste uitkomstmaten
Ramos, 2022(228)	Niet de juiste uitkomstmaten
Shibli, 2019(229)	Niet de juiste populatie

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

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(123)	5 RCT's onder rokers; waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Ja	Matig	Ja	Ja	N.v.t.	Matig	Matig
Bono, 2010(124)	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(125)	9 RCT's	Azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Nee	Nee
Chambrone, 2016(126)	6 RCT's onder rokers, waarvan 3 binnen de inclusiecriteria	Azitromycine of metronidazol	Placebo of geen antibiotica	CAL diepe pockets PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Garcia Canas, 2015(127)	23 RCT's, waarvan 20 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Nee	Ja	N.v.t.	Matig	Nee
Grellmann, 2016(128)	13 RCT's onder mensen met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azitromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja
Herrera, 2002(129)	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 pockets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	a	Ja	Nee	Nee	Nee
Jagannathan, 2019(130)	9 RCT's	Azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Matig	Ja	Nee
Keestra, 2015(131)	14 RCT's – agressieve parodontitis, waarvan 10 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets	Nee	Nee	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
				PD overall PD diepe pockets							
Keestra, 2015(132)	43 RCT's – chronische parodontitis, waarvan 19 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Khattri, 2020(133)	45 RCT's, waarvan 23 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine of amoxicilline + clavulaanzuur	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall Gesloten pockets	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kolakovic, 2014(134)	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
Mugri, 2022(179)	4 RCT's, waarvan 1 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol	Placebo	PD overall CAL overall	Ja	Ja	Nee	Ja	N.v.t.	Ja	Ja
Rabelo, 2015(135)	11 RCT's, waarvan 10 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Santos, 2015(136)	4 RCT's bij patiënten met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azitromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee
Sgolastra, 2021(138)	21 RCT's, waarvan 14 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Sgolastra, 2012(230)	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(139)	6 RCT's, waarvan 3 binnen de inclusiecriteria	Metronidazol	Geen antibiotica	CAL overall PD overall	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee
Souto, 2018(140)	11 RCT's bij patiënten met diabetes, waarvan 2 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of azitromycine	Placebo	CAL overall PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Teughels, 2020(141)	27 RCT's, waarvan 21 binnen de inclusiecriteria	Amoxicilline + metronidazol of metronidazol of azitromycine of amoxicilline	Placebo	CAL overall CAL diepe pockets PD overall	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

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
				PD diepe pockets Aantal diepe pockets							
Zandbergen, 2013(142)	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(143)	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(144)	14 RCT's, waarvan 8 binnen de inclusiecriteria	Azitromycine	Placebo of geen antibiotica	CAL overall CAL diepe pockets PD overall PD diepe pockets	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
Zhao, 2021(145)	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

RCT's uit geïncludeerde systematische reviews

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(146)	Dubbelblinde	Single center, universiteit, Italië	39 patiënten, verder gezond, behandeld met one stage full mouth	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol 500/500 mg n (n=19)	Placebo (n=20)	Follow-up 6 mnd: - Δ PD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,6 (sd 0,5), placebo: 1,2 (sd 0,3)	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		disinfection protocol			- Δ PD pockets ≥ 6mm: amoxicilline + metronidazol: 3,1 (sd 0,6), placebo: 2,4 (sd 0,7) - Δ CAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,4 (sd 0,6), placebo: 1,0 (sd 0,3) - Δ CAL pockets ≥ 6mm: amoxicilline + metronidazol: 3,0 (sd 0,7), placebo: 2,0 (sd 0,8)							
Berglundh, 1998(147)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Zweden	16 patiënten behandeld met scaling en root planing	14 dgn 3/2 dd amoxicilline + metronidazol 375/250 mg (n=8)	Placebo (n=8)	Follow-up 12 mnd: - Δ PD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,7, placebo: 1,4 - Δ PD pockets ≥ 6mm: amoxicilline + metronidazol: 1,8 (sd 0,5), placebo: 1,3 (sd 0,4) - Δ CAL overall: amoxicilline + metronidazol: 0,8 (sd 0,4), placebo: 0,7 (sd 0,3)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Borges, 2017(148)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	109 patiënten behandeld met scaling en root planing	– 7 dgn amoxicilline + metronidazol: 500/250 (n=22) – 7 dgn amoxicilline + metronidazol: 500/400 (n=22) – 14 dgn amoxicilline + metronidazol: 500/250 (n=21) – 14 dgn amoxicilline + metronidazol: 500/400 (n=22)	Placebo (n=22)	Follow-up 1 jaar: - Δ PD overall: amoxicilline + metronidazol (250) 7 dgn: 1,4 (sd 0,9), amoxicilline + metronidazol (400) 7 dgn: 1,3 (sd 0,9), amoxicilline + metronidazol (250) 14 dgn: 1,4 (sd 0,9), amoxicilline + metronidazol (400) 14 dgn: 1,4 (sd 0,9), placebo: 0,8 (sd 0,9) - Δ CAL overall: amoxicilline + metronidazol (250) 7 dgn: 0,8 (sd 1,2), amoxicilline + metronidazol (400) 7 dgn: 0,7 (sd 1,2), amoxicilline + metronidazol (250) 14 dgn: 0,8 (sd 1,3), amoxicilline + metronidazol (400) 14 dgn: 0,8 (sd 1,2), placebo: 0,4 (sd 1,2) - Δ aantal sites ≥ 6 mm: amoxicilline + metronidazol (250) 7 dgn: 19,5 (sd 1,2), amoxicilline + metronidazol (400) 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
						dgn: 18,7 (sd 1,2), amoxicilline + metronidazol (250) 14 dgn: 21,0 (sd 1,2), amoxicilline + metronidazol (400) 14 dgn: 20,5 (sd 1,2), placebo: 12,2 (sd 1,2)							
Casarin, 2012(150)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten behandeld met full-mouth ultrasonic debridement	7 dgn amoxicilline + metronidazol 375/250 mg (n=13)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 4,13 (sd 1,44), placebo: 3,28 (sd 0,60) - ΔCAL ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 2,34 (sd 1,57), placebo: 2,49 (sd 1,02)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Cionca, 2009(151)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Zwitserland	47 patiënten met parodontale behandeling	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol275/500 (n=23)	Placebo (n=24)	Follow-up 6 mnd: ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,3, placebo: 1,3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cosgarea, 2016(152)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Roemenië	91 patiënten behandeld met scaling en root planing	– 3 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/500 (n=30) – 7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/500 (n=31)	Placebo (n=30)	Follow-up 6mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol3 dgn: 2,54 (sd 0,62), amoxicilline + metronidazol7 dgn: 2,76 (sd 0,65), placebo: 1,90 (sd 0,69) - ΔPD >7 mm: amoxicilline + metronidazol3 dgn: 3,96 (sd 0,98), amoxicilline + metronidazol7 dgn: 4,08 (sd 1,36), placebo: 2,66 (sd 1,31) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol3 dgn: 1,68 (sd 0,55), amoxicilline + metronidazol7 dgn: 1,77 (sd 0,53), placebo: 1,13 (sd 0,74) - ΔCAL >7 mm: amoxicilline + metronidazol3 dgn: 2,82 (sd 1,16), amoxicilline + metronidazol7 dgn: 2,52 (sd 0,94), placebo: 1,67 (sd 1,30)	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
						- Δaantal PD ≥ 5mm: amoxicilline + metronidazol3 dgn: 42,55 (sd 20,31), amoxicilline + metronidazol7 dgn: 44,25 (sd 16,56), placebo: 29,76 (sd 16,66)							
Feres, 2012(154)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	118 patiënten behandeld met scaling en root planing	– 14 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/400 (n=39) – 14 dgn 3 dd metronidazol 400 (n=39)	Placebo n=40	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 4,0 (sd 0,8), metronidazol: 3,6 (sd 1,0), placebo: 2,9 (sd 1,3) - ΔCAL ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,2 (sd 0,7), metronidazol: 2,9 (sd 0,9), placebo: 2,3 (sd 1,1)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Goodson, 2012(157)	RCT	2 centra, Verenigde Staten en Zweden	49 patiënten behandeld met scaling en root planing	14 dgn 2 dd amoxicilline + metronidazol: 500/250 (n=26)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 24 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 2,36 (sd 0,20), geen AB: 1,81 (sd 0,23) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,53 (sd 0,16), geen AB: 0,92 (sd 0,21)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low
Guerrero, 2005(158)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	41 patiënten, behandeld met full-mouth niet-chirurgische parodontale behandeling	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/500 (n=20)	Placebo (n=20)	Follow-up 6mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,2 (0,9-1,4), placebo: 0,7 (0,4-1,0) - ΔPD ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,1 (2,7-3,5), placebo: 1,8 (1,3-2,3) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 0,8 (0,7-0,9), placebo: 0,5 (0,2-0,7) - ΔCAL ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 2,3 (2,0-2,5), placebo: 1,3 (1,0-1,6) - % pockets van ≥ 5 mm naar ≤ 4 mm: amoxicilline + metronidazol: 74,1 (63,7-83,5), placebo: 54,2 (29,1-75,7)	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
Harks, 2015(162)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Multicenter, universiteit, Duitsland	406 patiënten, behandeld met mechanical debridement	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol: 500/400 (n=206)	Placebo (n=200)	Follow-up 27,5 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,2, placebo: 0,8 - ΔPD ≥ 6,5 mm: amoxicilline + metronidazol: 6,7 placebo: 5,1 - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 0,7, placebo: 0,4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Heller, 2011(163)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	31 patiënten, behandeld met scaling en root planing	10 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/250 (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 2,0, placebo: 1,4 - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,5, placebo: 0,8	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mestnik, 2012(166)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	30 patiënten, behandeld met scaling en root planing	14 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/400 (n=15)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,58 (sd 0,51), placebo: 0,94 (sd 0,38) - ΔPD ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 4,27 (sd 1,34), placebo: 2,79 (sd 0,74) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,23 (sd 0,41), placebo: 0,78 (sd 0,41) - ΔCAL ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,43 (sd 1,14), placebo: 2,34 (sd 0,81)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miranda, 2014	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	56 patiënten met diabetes mellitus, behandeld met scaling en root planing	14 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/400 (n=29)	Placebo (n=27)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 4,00 (sd 0,27), placebo: 2,30 (sd 0,27) - ΔCAL ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,16 (sd 0,26), placebo: 1,78 (sd 0,26)	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
						- Δ aantal pockets ≥5 mm: amoxicilline + metronidazol: 28,82 (sd 1,51), placebo: 17,02 (sd 1,61)							
Oliveira, 2012(153)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten, behandeld met scaling en root planing	14 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/400 (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,7 (sd 0,3), placebo: 1,1 (sd 0,3) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: -1,3 (sd 0,4), placebo: 0,9 (sd 0,4)	High	Unclear	High	Unclear	Low	Low	Low
Ribeiro, 2009(176)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	25 patiënten behandeld met full-mouth ultrasonic debridement	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol375/250 (n=13)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,88 (sd 0,93), placebo: 3,45 (0,69) - ΔCAL ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 2,22 (sd 1,18), placebo: 2,40 (0,57)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rooney, 2002(177)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	66 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– amoxicilline + metronidazol7 dgn 3 dd 250/200 (n=15) – 7 dgn 3 dd metronidazol 200 + placebo (n=16) – 7 dgn 3 dd amoxicilline 250 + placebo (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal pockets ≥6 mm: amoxicilline + metronidazol: 14,6% (sd 3,3), metronidazol: 10,8% (sd 2,2), amoxicilline: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Taiete, 2016(175)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	39 patiënten, behandeld met parodontale behandeling	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol375/250 (n=21)	Placebo (n=18)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 2,7 (sd 0,8), placebo: 2,1 (sd 0,7) - ΔPD ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,8 (sd 1,3), placebo: 3,0 (sd 0,9) - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,7 (sd 0,9), placebo: 1,5 (sd 0,9)	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
						- ΔCAL ≥7 mm: amoxicilline + metronidazol: 2,3 (sd 1,2), placebo: 2,2 (sd 1,0)							

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(154)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	118 patiënten behandeld met scaling en root planing	– 14 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/400 (n=39) – 14 dgn 3 dd metronidazol 400 (n=39)	Placebo (n=40)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 4,0 (sd 0,8), metronidazol: 3,6 (sd 1,0), placebo: 2,9 (sd 1,3) - ΔCAL ≥ 7 mm: amoxicilline + metronidazol: 3,2 (sd 0,7), metronidazol: 2,9 (sd 0,9), placebo: 2,3 (sd 1,1)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Haffajee, 2007(160)	Enkelblinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	72 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– 14 dgn 3 dd metronidazol 250 (n=24) – 3 dgn 1 dd azitromycine500 (n=25)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 0,42, azitromycine: 0,44, geen AB: 0,30 - ΔCAL overall: metronidazol: 0,29, azitromycine: 0,17, geen AB: 0,12 - ΔPD >6 mm: metronidazol: 2,6, azitromycine: 2,3, geen AB: 1,5 - ΔCAL >6 mm: metronidazol: 1,8, azitromycine: 1,6, geen AB: 1,0	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low
Palmer, 1999(170)	Enkelblinde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Verenigd Koninkrijk	58 patiënten, behandeld met scaling en root planing	7 dgn 3 dd metronidazol200 (rokers n=10, niet-rokers n=21)	Geen antibiotica (rokers n=9, niet-rokers n=18)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: metronidazolrokers: 1,20 (sd 0,39), metronidazolniet-rokers: 1,83 (sd 0,77), geen antibiotica rokers: 1,12 (sd 0,51), geen	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
						- antibiotica niet-rokers: 1,98 (sd 0,44) - ΔCAL overall: metronidazolrokers:0,43 (sd 0,57), metronidazol-niet-rokers: 0,79 (sd 0,70), geen antibiotica rokers: 0,47 (sd 0,46), geen antibiotica niet-rokers: 0,53 (sd 0,43)							
Preus, 2013(171)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Noorwegen	91 patiënten, behandeld met scaling en root planing	10 dgn 3 dd metronidazol 400 (n=46)	Placebo (n=45)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 1,00 (0,85-1,16), placebo: 0,81 (0,67-0,94) - ΔCAL overall: metronidazol: 0,72 (0,60-0,85), placebo: 0,61(0,51-0,72)	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear	Low
Rooney, 2002(177)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Verenigd Koninkrijk	66 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– 7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol250/200 (n=15) – 7 dgn 3 dd metronidazol200 + placebo (n=16) – 7 dgn 3 dd amoxicilline 250 + placebo (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal pockets ≥6 mm: amoxicilline + metronidazol: 14,6% (sd 3,3), metronidazol: 10,8% (sd 2,2), amoxicilline: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Sigusch, 2001(173)	RCT	Single center, universiteit, Duitsland	25 patiënten, behandeld met scaling en root planing	8 dgn 2 dd metronidazol500 (n=15)	Geen antibiotica (n=10)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 2,2, geen antibiotica: 1,3 - ΔPD ≥ 6mm: metronidazol: 4,5, geen antibiotica: 2,3 - ΔCAL overall: metronidazol: 1,9, geen antibiotica: 0,6	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	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
						- ΔCAL ≥ 6mm: metronidazol: 3,1, geen antibiotica: 1,4							
Söder, 1990(174)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, parodontologiekliniek, Zweden	92 patiënten, behandeld met scaling en root planing	7 dgn 3 dd metronidazol400 (n=46)	Placebo (n=46)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 0,46, placebo: 0,41	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Low

Azitromycine

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(149)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, ziekenhuis, Colombia	59 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 3 dgn (n=28)	Placebo (n=31)	Follow-up 9 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 0,71 (0,08-0,94), placebo: 0,39 (-0,20 tot 0,62) - ΔCAL overall: azitromycine: 0,17 (-0,19 tot 0,39), placebo: 0,14 (-0,14 tot 0,58)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Fonseca, 2015(155)	RCT	Single center, ziekenhuis, Brazilië	57 patiënten, behandeld met scaling en root planing of quadrant scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (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: azitromycine scaling en root planing: 0,27, azitromycine quadrant scaling en root planing 0,13, placebo scaling en root planing 0,19, placebo quadrant scaling en root planing 0,27 - ΔCAL overall: azitromycine scaling en root planing: 0,12, azitromycine quadrant scaling	Unclear	Low	Unclear	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
						en root planing 0,13, placebo scaling en root planing 0,19, placebo quadrant scaling en root planing 0,19							
Gomi, 2007(156)	RCT	Single center, universiteit, Japan	34 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine (dosering niet beschreven) (n=17)	Geen antibiotica (n=17)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 1,62, placebo: 1,15 - ΔCAL overall: azitromycine: 2,62, placebo: 2,57	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High	Low
Haas, 2008(159)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	24 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 2,88 (sd 0,23), placebo: 1,85 (sd 0,36) - ΔPD ≥ 7mm: azitromycine: 3,49 (sd 0,23), placebo: 2,76 (sd 0,51) - ΔCAL overall: azitromycine: 1,68 (sd 0,20), placebo: 0,97 (sd 0,29) - ΔCAL ≥ 7mm: azitromycine: 2,01 (sd 0,23), placebo: 1,35 (sd 0,34)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Haffajee, 2007(160)	Enkelblinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	72 patiënten, behandeld met scaling en root planing	– 14 dgn 3 dd metronidazol250 (n=24) – 3 dgn 1 dd azitromycine500 (n=25)	Geen antibiotica (n=23)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 0,42, azitromycine: 0,44, geen antibiotica: 0,30 - ΔCAL overall: metronidazol: 0,29, azitromycine: 0,17, geen antibiotica: 0,12 - ΔPD >6 mm: metronidazol: 2,6, azitromycine: 2,3, geen antibiotica: 1,5	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
						- ΔCAL >6 mm: metronidazol: 1,8, azitromycine: 1,6, geen antibiotica: 1,0							
Han, 2012(161)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Turkije	28 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=14)	Placebo (n=14)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 1,81 (sd 0,5), placebo: 1,66 (sd 0,5) - ΔPD ≥ 7mm: azitromycine: 4,88 (sd 1,1), placebo: 4,45 (sd 0,5) - ΔCAL overall: azitromycine: 1,55 (sd 0,5), placebo: 1,54 (sd 0,5) - ΔCAL ≥ 7mm: azitromycine: 2,25 (sd 3,1), placebo: 0,54 (sd 0,5)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Martande, 2016(164)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, ziekenhuis, India	70 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=35)	Placebo (n=35)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 2,82 (sd 0,89), placebo: 1,31 (sd 0,99) - ΔCAL overall: azitromycine: 2,51 (sd 0,78), placebo: 1,57 (sd 1,31)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Mascarenhas, 2005(165)	Enkelblinde RCT	Single center, universiteit, Verenigde Staten	30 patiënten, behandeld met scaling en root planing	azitromycine 2*250 op dag 1 en 250 1dd 4 volgende dagen (n=15)	Geen antibiotica (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 1,3, geen antibiotica: 0,4 - ΔCAL overall: azitromycine: 1,13, geen antibiotica: 0,46 - ΔPD >6 mm: azitromycine: 3,4, geen antibiotica: 1,9 - ΔCAL >6 mm: azitromycine: 2,5, geen AB: 1,2	High	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
Morales, 2018(168)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Chili	31 patiënten, behandeld met scaling en root planing	5 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=16)	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 0,6, placebo: 0,7 - ΔCAL overall: azitromycine: 0,5, placebo: 0,6	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Oteo, 2010(169)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Spanje	28 patiënten, behandeld met scaling en root planing	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=15)	Placebo (n=13)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 0,81, placebo: 0,27 - ΔCAL overall: azitromycine: 0,76, placebo: 0,24	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sampaio, 2011(172)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Brazilië	40 patiënten, behandeld met scaling en root planing	5 dgn 1 dd AZM 500 (n=20)	Placebo (n=20)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 1,54 (sd 1,62), placebo: 1,71 (sd 1,71) - ΔPD ≥7 mm: azitromycine: 3,56 (sd 1,54), placebo: 3,65 (sd 1,78) - ΔCAL overall: azitromycine: 1,05 (sd 1,56), placebo: 1,05 (sd 1,54) - ΔCAL ≥7 mm: azitromycine: 2,62 (sd 1,56), placebo: 2,29 (sd 1,56)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

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(177)	Dubbelblinde	Single center, universiteit,	66 patiënten, behandeld met scaling	– 7 dgn 3 dd amoxicilline +	Placebo (n=15)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal pockets ≥6 mm: amoxicilline + metronidazol: 14,6% (sd	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
	placebogecontroleerde RCT	Verenigd Koninkrijk	en root planing	metronidazol250/200 (n=15) – 7 dgn 3 dd metronidazol 200 + placebo (n=16) – 7 dgn 3 dd amoxicilline 250 + placebo (n=16)		3,3), metronidazol: 10,8% (sd 2,2), amoxicilline: 10,8% (sd 2,9), placebo: 6,9% (sd 4,1)							

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(178)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Nederland	21 patiënten behandeld met scaling en root planing	10 dgn 3 dd amoxicilline + clavulaanzuur 500/125 (n=10)	Placebo (n=11)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal diepe pockets (≥7 mm): amoxicilline + clavulaanzuur: 9% (sd 2,2), placebo: 9% (sd: 2,6) - ΔPD overall: amoxicilline + clavulaanzuur: 1,1 (sd 0,1), placebo: 1,0 (sd 0,2) - ΔCAL overall: amoxicilline + clavulaanzuur: 0,6 (sd 0,4), placebo: 0,6 (sd 0,2)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low

Toegevoegde Nederlandse RCT

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
Bizzarro, 2016(180)	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)	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol375/250 (n=29)	Geen AB (n=29)	Follow-up 6 mnd: - Δ aantal PD ≥ 5 mm: amoxicilline + metronidazol: 41,1 (sd 19,3), geen AB: 31,8 (sd 21,0) - Δ PD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,2 (sd 0,5), geen AB: 1,0 (sd 0,5) - Δ CAL overall: amoxicilline + metronidazol: 0,8 (sd 0,5), geen AB: 0,5 (sd 0,5)	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low

RCT's gepubliceerd na geïncludeerde systematische reviews

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(181)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Colombia	24 patiënten behandeld met subgingival debridement	7 dgn 3 dd amoxicilline + metronidazol500/500 (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: amoxicilline + metronidazol: 1,81, placebo: 0,78 - ΔCAL overall: amoxicilline + metronidazol: 1,66, placebo: 0,75	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
Collins, 2022(182)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Dominicaanse Republiek	24 patiënten, behandeld met scaling en daarna parodontale chirurgie	7 dgn 3 dd metronidazol 500 (n=12)	Placebo (n=12)	Follow-up 12 mnd: - ΔPD overall: metronidazol: 1,45 (sd 0,78), placebo: 1,31 (sd 0,61) - ΔCAL overall: metronidazol: 1,68 (sd 0,84), placebo: 1,31 (sd 0,59)	High	High	Low	Low	High	Low	Low

Azitromycine

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(183)	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Single center, universiteit, Slovenië	38 patiënten, behandeld met niet-chirurgische parodontale behandeling	3 dgn 1 dd azitromycine 500 (n=19)	Placebo (n-19)	Follow-up 6 mnd: - ΔPD overall: azitromycine: 1,4 (1,1-1,5), placebo: 1,1 (0,8-1,6) - ΔPD ≥ 5 mm zonder BOP: azitromycine: 2,6 (2,2-2,9), placebo: 2,0 (2,0-2,6) - ΔPD ≥ 5 mm met BOP: azitromycine: 2,5 (2,3-3,1), placebo: 2,6 (2,2-2,9) - ΔCAL overall: azitromycine: 1,0 (0,7-1,3), placebo: 0,7 (0,5-1,2) - ΔCAL ≥ 5 mm zonder BOP: azitromycine: 2,3 (2,0-2,5), placebo: 1,9 (1,0-2,3) - ΔCAL ≥ 5 mm met BOP: azitromycine: 2,2 (1,5-2,7), placebo: 2,1 (1,6-2,4)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low

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

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	antibiotica	geen antibiotica/placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Afname van de pocketdiepte bij diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden												
18	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	627	578	-	MD **1,06 mm meer** (0,78 meer tot 1,34 meer)	⊕⊕⊕◯ Redelijk	CRUCIAAL
Aantal diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[b]	ernstig[c]	niet gevonden	263	164	-	MD **6,67 minder** (3,86 minder tot 9,49 minder)	⊕⊕◯◯ Laag	CRUCIAAL
Totaal pocketdiepte ≥ 6 maanden												
31	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	984	864	-	MD **0,43 mm minder** (0,34 minder tot 0,51 minder)	⊕⊕⊕◯ Redelijk	BELANGRIJK
Clinical attachment level overall ≥ 6 maanden												
29	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	901	781	-	MD **0,35 mm hoger** (0,27 hoger tot 0,43 hoger)	⊕⊕⊕◯ Redelijk	BELANGRIJK
Clinical attachment level diepe pockets (≥5 mm) ≥ 6 maanden												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	413	370	-	MD **0,85 mm meer** (0,65 meer tot 1,06 meer)	⊕⊕⊕◯ Redelijk	BELANGRIJK

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 antibioticumgebruik – peri-implantitis

Uitgangsvraag

Is therapeutisch antibioticumgebruik 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.

Therapeutisch antibioticumgebruik – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis

Uitgangsvraag

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

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor periapicaal granuloom/parodontitis apicalis
Interventie	Aanvullend systemisch antibioticumgebruik
Controle	Geen antibioticumgebruik 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.(231, 232) 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 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.(233, 234) Na verschijnen van de systematische reviews zijn 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*.

Tabel 2. GRADE Summary of findings – periapicaal granuloom/parodontitis apicalis

Antibioticum versus geen antibioticum/placebo bij patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis

Patiënten of populatie: patiënten met periapicaal granuloom/parodontitis apicalis
Setting: Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk
Interventie: antibioticum
Controle: geen antibioticum/placebo

Uitkomsten	Aantal deelnemers (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relatief effect (95% BI)	Absolute effecten Risico verschil met antibioticum
Pijn Scale from: 0 tot 3 follow up: 48 uur	61 (2 RCT's)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a]	-	MD **0,32 hoger** (0,22 lager tot 0,86 hoger)
Zwelling follow up: 48 uur	61 (2 RCT's)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a]	-	SMD **.04 SD hoger** (0,47 lager tot 0,55 hoger)
Endodontische opvlamming	19 (1 RCT)	⊕◯◯◯ Zeer 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 niveau's vanwege het zéér lage aantal patiënten in het onderzoek

Conclusie

⊕◯◯◯ ZEER LAAG	Systemische behandeling met een antibioticum 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. *Cope, 2018;(231) Tampi, 2019(232)*

Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste effecten

Behandeling met een antibioticum lijkt geen voordelige effecten te hebben bij patiënten met een periapicaal granuloom/parodontitis apicalis.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie 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 *antimicrobial stewardship*. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van

routinematig antibioticumgebruik 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 antibioticumgebruik.

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

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

Aanvaardbaarheid

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). Dit heeft consequenties voor het antibioticumgebruik. 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in het voorschrijven van een antibioticum 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 een antibioticum. Bij beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of een antibioticum 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 betrokken partijen moeten hebben.

Aanbeveling

Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van periapicaal granuloom/parodontitis apicalis is niet geïndiceerd.

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 periapicaal granuloom/parodontitis apicalis)

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 (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	1.190.200	Zoekblok therapeutisch antibioticumgebruik

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

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

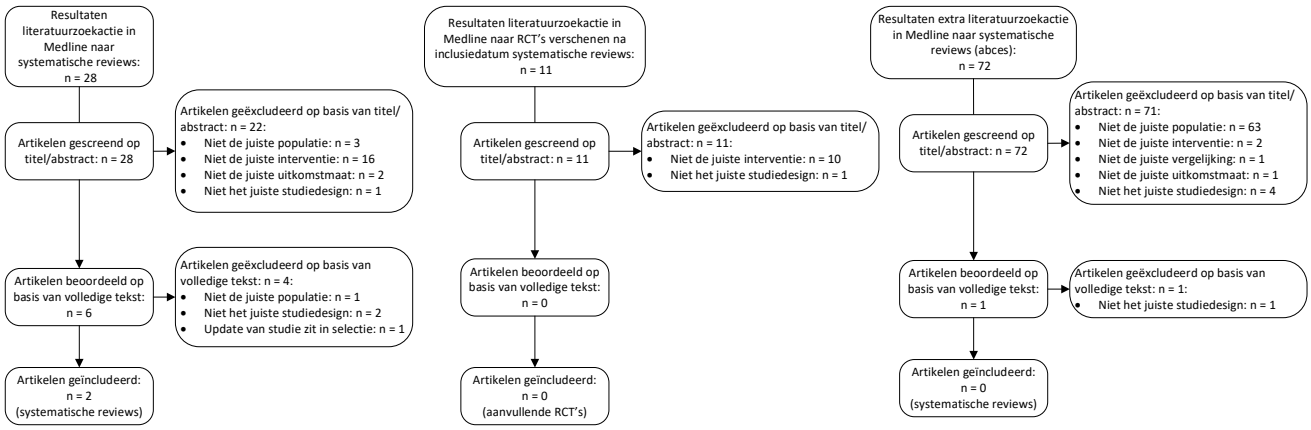
Search number	Query	Results	Toelichting
6	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German, from 2000 - 2022	72	#5 met aanvullend tijdfilter
5	#1 and #2 and #3; Filter Abstract, Humans, Dutch, English, German	73	Combinatie met filters: talen, human en abstract
4	#1 and #2 and #3	73	Combinatie
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 (dentoalveolar)) 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	1.190.370	Zoekblok therapeutisch antibioticagebruik

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

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Populatie: Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor periapicaal granuloom/parodontitis apicalis of een abces	-
Interventie: Systemisch antibioticumgebruik	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik
Controle: Geen antibioticumgebruik 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(235)	Update van dit artikel zit in selectie
Veitz-Keinan, 2014(236)	Niet het juiste studiedesign
Lockhart, 2019(237)	Niet het juiste studiedesign
Sutherland, 2003(238)	Niet de juiste populatie
Leroy, 2021(239)	Niet het juiste studiedesign

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

Systematische reviews

Eerste auteur	Jaar-tal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuur-search	Exclusie studies verant-woord	Risk of bias per individu-ele studie bepaald	Meta-analyse ade-quaat	Risk of bias geïn-terpre-teerd	Publica-tiebias beoor-deeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review
Cope (231)	2018	2 RCT's met in totaal 79 patienten met een acuut apicaal abces, periapicale zwelling of tandpijn met periapicale radiolucentie	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: RR: 0,27 (95%BI: 0,01-4,90)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data
Tampi (232)	2019	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(231), zie voor resultaten aldaar					Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data

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% BI)	Absoluut (95% BI)		
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 antibioticumgebruik – dentogene infecties en/of abces

Uitgangsvraag

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

Tabel 1. PICO

Populatie	Patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die behandeld worden voor dentogene infecties en/of een abces
Interventie	Systemisch antibioticumgebruik
Controle	Geen antibioticumgebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	Cruciaal: - 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.(231, 240-242) 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 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.(233, 234) Na verschijnen van de systematische reviews zijn geen nieuwe relevante RCT's gepubliceerd. Er zijn geen studies gevonden naar het effect van antibioticumbehandeling 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

Antibioticum versus geen antibioticum/placebo bij patiënten met een abces

Patiënten of populatie: patiënten met een abces
Setting: Algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk
Interventie: antibioticum
Controle: geen antibioticum/placebo

Uitkomsten	Aantal deelnemers (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relatief effect (95% BI)	Absolute effecten Risico verschil met antibioticum
Pijn Scale from: 0 tot 3 follow up: 48 uur	61 (2 RCT's)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a]	-	MD **0,32 hoger** (0,22 lager tot 0,86 hoger)
Zwelling follow up: 48 uur	61 (2 RCT's)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a]	-	SMD **0,04 SD hoger** (0,47 lager tot 0,55 hoger)
Exacerbatie na endodontische behandeling	19 (1 RCT)	⊕◯◯◯ Zeer 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 een antibioticum lijkt geen effect te hebben op pijn, zwelling en exacerbatie na endodontische behandeling bij patiënten met een abces, maar de *evidence* is zeer onzeker. *Cope, 2018;(231) Tampi, 2019;(241) Matthews, 2003(240); Leroy, 2021(242)*

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

Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste effecten

Het is niet bekend of er gunstige effecten zijn van antibioticumgebruik bij dentogene infecties. Behandeling met een antibioticum lijkt geen voordelige effecten te hebben bij patiënten met een abces.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie 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 *antimicrobial stewardship*. De ROC deelt de bezorgdheid over de nadelige effecten van routinematig antibioticumgebruik voor de publieke gezondheid en vindt dan ook dat bij de behandeling van dentogene infecties en/of abcessen geen plaats is voor routinematig antibioticumgebruik. (Dentogene) infecties en/of abcessen die behandeld kunnen worden met technisch handelen, zijn geen reden tot het voorschrijven van een antibioticum. 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 een antibioticum 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.(186)

Economische overwegingen en kosteneffectiviteit

Deze lijken geen belangrijke rol te spelen.

Gelijkheid (health equity)

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

Aanvaardbaarheid

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). Dit heeft consequenties voor het antibioticumgebruik. 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in het voorschrijven van een antibioticum 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 een antibioticum. Bij beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of een antibioticum 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 betrokken partijen moeten hebben.

Aanbeveling

Routinematig voorschrijven van een antibioticum voor de behandeling van dentogene infecties en/of een abces is niet geïndiceerd.

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

Als besloten wordt behandeling met een antibioticum, 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, human en abstract
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 (((((102rnidaz*) OR (abces*)) OR (cellulit*)) OR (phlegmon*)) and (((((((dental) OR (dentist*)) OR (oral)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (mouth)) OR (dentoalveolar)) 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 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	1.194.454	Zoekblok therapeutisch antibioticumgebruik

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

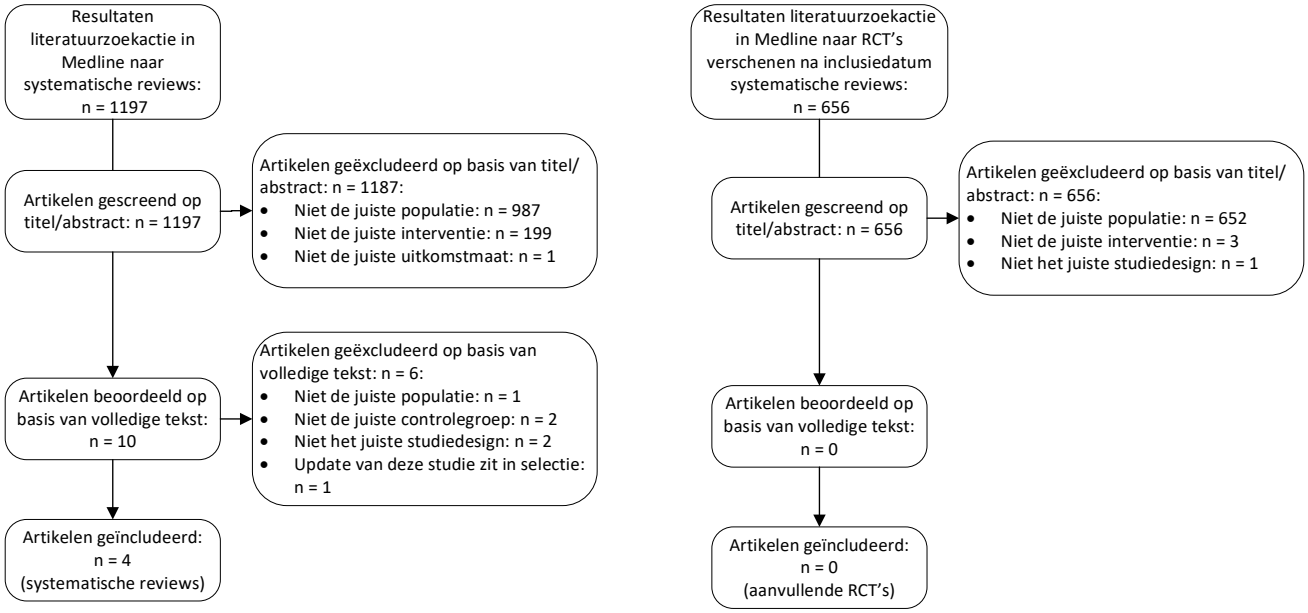
5	#3 OR #4	280.708	Dentogene infecties of abces
4	(((“Abscess”[Mesh]) OR “Cellulitis”[Mesh]) and ((“Oral Health”[Mesh]) OR “Dentistry”[Mesh])) or (((((103rnidaz*) OR (abces*)) OR (cellulit*)) OR (phlegmon*)) and (((((((dental) OR (dentist*)) OR (oral)) OR (tooth)) OR (teeth)) OR (mouth)) OR (dentoalveolar)) 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 "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	1.195.404	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 die behandeld worden voor dentogene infecties en/of een abces	-
Interventie: Aanvullend systemisch antibioticumgebruik	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik
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(235)	Update van dit artikel zit in selectie
Flynn, 2011(243)	Niet de juiste controle
Leroy, 2022(244)	Niet de juiste populatie
Lockhart, 2019(237)	Niet het juiste studiedesign
Martins, 2017(245)	Niet de juiste controle
Veitz-Keinan, 2014(236)	Niet het juiste studiedesign

1

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

Systematische reviews

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)							
		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
Cope(231)	2018	2 RCT's met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces, periapicale zwelling of tandpijn met periapicale radiolucentie	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: RR: 0,27 (95%BI: 0,01-4,90)	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	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
Leroy(242)	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(232)	2019	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(231), zie voor resultaten aldaar					Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data
Matthews(240)	2003	Inclusie van dezelfde studies als bij Cope, 2018(231), zie voor resultaten aldaar					Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	-

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

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	antibiotica	geen antibiotica/placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Pijn (follow up: 48 uur; Scale from: 0 tot 3)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig[a]	niet gevonden	29	32	-	MD **0,32 hoger** (0,22 lager tot 0,86 hoger)	⨁◯◯◯ Zeer laag	CRUCIAAL
Zwelling (follow up: 48 uur)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig[a]	niet gevonden	29	32	-	SMD **0,04 SD hoger** (0,47 lager tot 0,55 hoger)	⨁◯◯◯ Zeer laag	CRUCIAAL
Exacerbatie na endodontische behandeling												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	extreem ernstig[a]	niet gevonden	0/8 (0.0%)	2/11 (18.2%)	**RR 0.27** (0.01 tot 4.90)	**133 minder per 1.000** (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

Preventie van MRONJ – patiënten met botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers

Uitgangsvraag

Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd ter preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ) bij patiënten die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers 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 die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers nu of in het verleden*
Interventie	Systemisch profylactisch antibioticumgebruik
Controle	Geen antibioticumgebruik of placebo
Uitkomstmaten (Outcome)	Cruciaal: 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.(246)

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 angiogeneseremmers (zie *bijlage 1*)
- Geen eerdere radiotherapie in het hoofdhalsgebied en uitsluiting dat er sprake is van een maligne proces(247)

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.

Angiogeneseremmers (bijv. sunitinib) worden 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 patienten)
- Bij gebruik van intraveneuze bisfosfonaten: 0-0,19%
- Bij gebruik van zoledroninezuur[3]: 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 angiogeneseremmers: 0,2%(248)

MRONJ blijkt met name te worden gezien bij patiënten die(247, 249-252):
- 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 1 jaar 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.(253, 254) 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.(255, 256)

Tijdelijk staken van bisfosfonaten of denosumab (‘*drug holiday*’) voorafgaand aan een extractie lijkt het risico op MRONJ niet te verlagen.(257) Het is bekend dat onvoldoende mondhygiëne, roken en gebruik van corticosteroïden het risico op MRONJ kan verhogen.(258)

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*.

[3] Met name toegepast bij de behandeling van multipele myelomen

Resultaten

Literatuursearch en -selectie

In totaal 2 artikelen met systematische reviews voldeden aan de selectiecriteria.(259, 260) 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 die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan.(259, 260)

Conclusie

	Het is niet bekend of antibioticaprofylaxe effectief is in het voorkómen van MRONJ bij patiënten in de algemene of tandarts-specialistische mondzorgpraktijk die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan. *Beth-Tasdogan, 2017;(260) Cabras, 2021(259)*

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 die botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers gebruiken of hebben gebruikt en die een invasieve ingreep moeten ondergaan.

Ongewenste effecten

Zie hiervoor de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*. Met name het ontstaan van resistentie is een probleem (zowel voor de individuele patiënt als samenleving). Verder kan gebruik van een antibioticum ook bijwerkingen geven en kan een overgevoeligheid en allergie 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 sponsen.

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.(261)

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 antibioticaprofylaxe. 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.(247, 251, 262) 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

Antimicrobial stewardship is in ziekenhuizen en bij de huisartsen inmiddels gemeengoed geworden (zie ook de module *Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik*). Dit heeft consequenties voor het antibioticumgebruik. 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 een antibioticum.

Haalbaarheid

Het voorschrijfgedrag van Nederlandse tandartsen, MKA-chirurgen en implantologen in Nederland met betrekking tot antibioticaprofylaxe bij implantaatchirurgie bij gezonde patiënten is onderzocht.(101) 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.(102) Hieruit bleek dat 55% routinematig antibioticaprofylaxe gaf voor implantologische ingrepen, 32% soms en 13% nooit. Implementatie van de aanbeveling zal aandacht van de verschillende betrokken partijen 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 medicatie (voor behandeling van osteoporose en bepaalde vormen van kanker) en angiogeneseremmers (voor behandeling van bepaalde vormen van kanker) nu en 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 die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers nu of in het verleden geldt het volgende beleid:

- Bij endodontische of parodontale behandeling zonder botmanipulatie is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd;
- 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 korter dan 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe niet geïndiceerd;
  - Bij patiënten die nu of in het verleden 24-36 maanden orale botafbraakremmende medicatie gebruiken of hebben gebruikt is antibioticaprofylaxe geïndiceerd;
  - Bij patiënten die nu of in het verleden:
    - Ten minste 36 maanden orale botafbraakremmende medicatie, OF;
    - Ten minste 1 jaar intraveneuze botafbraakremmende medicatie, OF;
    - Angiogeneseremmers;

    gebruiken of 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 en is antibioticaprofylaxe geïndiceerd.

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 medicatie en angiogeneseremmers (bekend met bijwerking MRONJ)* (behorend bij module preventie van MRONJ)

* Bron: Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd op 20 april 2023

Geneesmiddelengroep		Stofnaam	Handelsnaam	Toedieningswijze*
Botafbraakremmende medicatie	*Bisfosfonaten*	Alendroninezuur	Bonasol	p.o.
			Fosamax	p.o.
		Alendroninezuur/colecalciferol	Adrovance	p.o.
			Fosavance	p.o.
			Vantavo	p.o.
		Clodroninezuur	Bonefos	p.o.
			Ostac	p.o.
		Ibandroninezuur	Bondronat	p.o.
			Bonviva	p.o.
		Pamidroninezuur	APD	i.v.
			Pamidronaat	i.v.
			Pamipro	i.v.
		Risedroninezuur	Actonel	p.o.
		Risedroninezuur/calciumcarbonaat		p.o.
		Zoledroninezuur	Aclasta	i.v.
			Zometa	i.v.
	Overige	Denosumab	Prolia	s.c.
			Xgeva	s.c.
Angiogeneseremmers		Bevacizumab	Alymsys	i.v.
			Avastin	i.v.
			Aybintio	i.v.
			Mvasi	i.v.
			Oyavas	i.v.
			Vegzelma	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

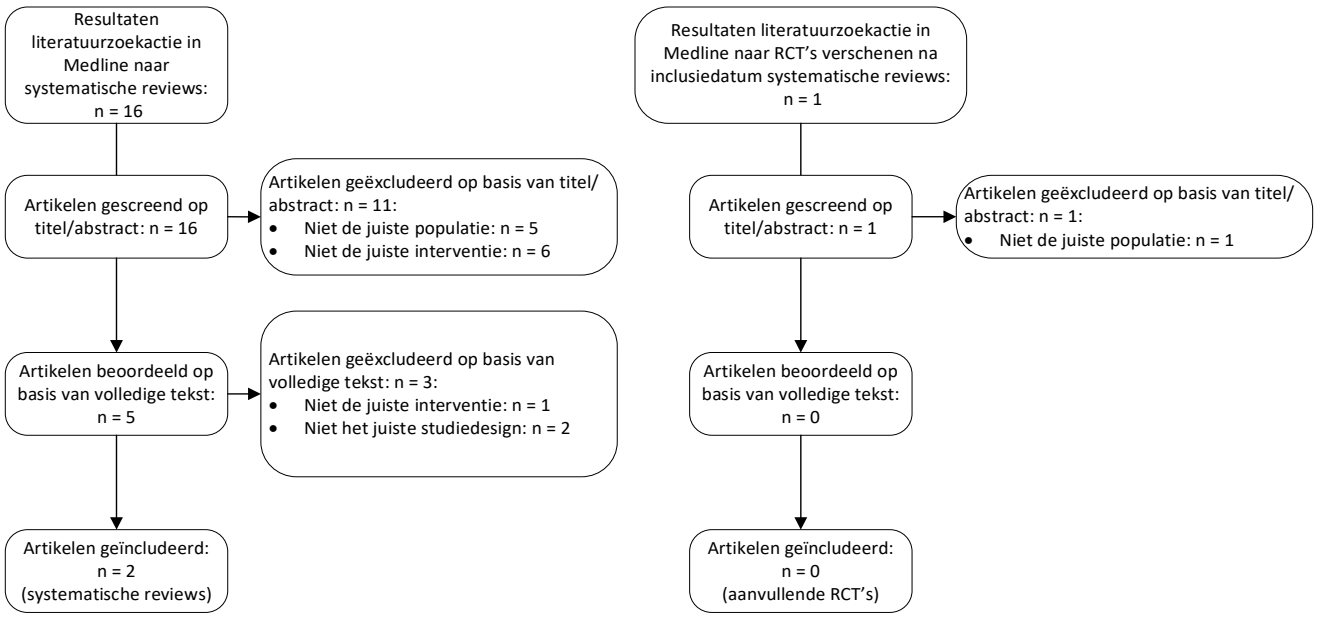
	("angiogenes*"[Title/Abstract] AND "inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("bevacizumab*"[Title/Abstract] OR "palbociclib*"[Title/Abstract] OR "sunitinib*"[Title/Abstract]) OR ("bevacizumab*"[Title/Abstract] OR "palbociclib*"[Title/Abstract] OR "sunitinib*"[Title/Abstract])) OR ("Diphosphonates"[MeSH Terms] 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 die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan en die een verhoogd risico op medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak hebben vanwege gebruik van botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers nu of in het verleden	Populatie: - Patiënten met status na radiotherapie in het hoofd-halsgebied - Immuungecompromitteerde patiënten - Patiënten voor wie endocarditisprofylaxe is geïndiceerd
Interventie: Systemisch profylactisch antibioticumgebruik	Interventie: - Lokaal antibioticumgebruik - Antibioticumgebruik bij vastgestelde infectie
Controle: geen antibioticumgebruik 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(263)	Geen systematisch uitgevoerd onderzoek
Krueger, 2007(264)	Studie niet gericht op onderzoeken effectiviteit antibiotica
Napeñas, 2015(265)	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(266)	2017	Systematische review van 5 RCT's (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 antibioticaprofylaxe	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
Cabras(259)	2021	Systematische review van 17 artikelen bij patiënten die behandeld werden met botafbraakremmende medicatie of angiogeneseremmers en die een extractie moesten ondergaan	Systemische antibiotica	Geen behandeling met antibiotica, placebo of een ander AB	Optreden van MRONJ	Geen trials gevonden over gebruik van antibioticaprofylaxe	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Ja	Nee	Hoog	Er zijn geen gecontroleerde vergelijkende studies over de effectiviteit van antibioticaprofylaxe bij patiënten met verhoogd risico op MRONJ, die een extractie van een element moeten ondergaan.

Literatuur

1. Stichting_Farmaceutische_Kengetallen. Tandartsen schrijven vooral 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. Cope AL, Francis NA, Wood F, Chestnutt IG. Antibiotic prescribing in UK general dental practice: a cross-sectional study. Community Dent Oral Epidemiol. 2016;44(2):145-53.
5. Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershow RC, et al. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. JAMA Netw Open. 2019;2(5):e193909.
6. 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.
7. 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.
8. Felipe BB, Buzetto SC, Cabral AM, Mayrink G. Knowlegde of dental studentsin relation to local anesthetics and associated complications. Int J Med Surg Sci. 2015;2:461-7.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Vijayalakshmi B, Santhosh Kumar MP. Knowledge of students about local anaesthetics used during oral surgical procedures. J Pharm Sci Res. 2015;7:1011-4.
13. 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.
14. 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.
15. Araghi S, Sharifi R, Ahmadi G, Esfehani M, Rezaei F. The Study of Prescribing Errors Among General Dentists. Glob J Health Sci. 2015;8(4):32-43.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ogunbodede EO, Fatusi OA, Folayan MO, Olayiwola G. Retrospective survey of antibiotic prescriptions in dentistry. J Contemp Dent Pract. 2005;6(2):64-71.
22. 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.
23. 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.
24. Adviesgroep_Kwaliteitsstandaarden. AQUA-Leidraad 2021 [Available from: https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/ontwikkeltools-ontwikkelen/aqua-leidraad.pdf.
25. 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.
26. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg 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.
27. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Schünemann H, Brozek JL, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook 2013 [Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pmof2.
34. Langendam MW, Kuijpers T. Toepassen GRADE voor interventies: tool 2022 [Available from: https://nl.gradeworkinggroup.org/docs/Tool_GRADE_voor_interventies_juni2022_final.pdf.
35. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. Virulence. 2013;4(2):192-202.
36. Teoh L, Thompson W, Suda K. Antimicrobial stewardship in dental practice. J Am Dent Assoc. 2020;151(8):589-95.
37. 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.
38. Koyuncuoglu CZ, Aydin M, Kirmizi NI, Aydin V, Aksoy M, Isli F, et al. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(8):1027-32.
39. Teoh L, Hopcraft M, McCullough M, Manski-Nankervis JA, Biezen R. Exploring the appropriateness of antibiotic prescribing for dental presentations in Australian general practice-A pilot study. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(5):1554-9.
40. Stein K, Farmer J, Singhal S, Marra F, Sutherland S, Quinonez C. The use and misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review. J Am Dent Assoc. 2018;149(10):869-84 e5.
41. Cope AL, Barnes E, Howells EP, Rockey AM, Karki AJ, Wilson MJ, et al. Antimicrobial prescribing by dentists in Wales, UK: findings of the first cycle of a clinical audit. Br Dent J. 2016;221(1):25-30.
42. Cecchini ML, J.; Slawomirski, L. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond. Economic issues, policies and options for action.; 2015.
43. World_Health_Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Otions for action. 2012 [Available from: https://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/.
44. 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.
45. Al-Khatib A, Almohammad RA. Dentists' Habits of Antibiotic Prescribing May be Influenced by Patient Requests for Prescriptions. Int J Dent. 2022;2022.
46. Ashworth M, White P, Jongsma H, Schofield P, Armstrong D. Antibiotic prescribing and patient satisfaction in primary care in England: cross-sectional analysis of national patient survey data and prescribing data. Br J Gen Pract. 2016;66(642):e40-6.
47. 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.

48. 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.
49. Oppelaar MC, Zijtveld 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.
50. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(3):195-283.
51. 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.
52. 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.
53. SWAB. SWAB Richtlijn Peri-operatieve profylaxe. 2019.
54. Ten Oever J, Gyssens IC. Chapter 4 - General Principles of Antimicrobial Therapy. In: Temesgen T, Baddour LM, Rizza S, editors. A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases A Manual for House Officers and Other Non-Infectious Diseases Clinicians: Elsevier; 2022.
55. Macia MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. Clin Microbiol Infect. 2014;20(10):981-90.
56. 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.
57. Jiao Y, Tay FR, Niu LN, Chen JH. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. Int J Oral Sci. 2019;11(3):28.
58. Kanwar I, Sah AK, Suresh PK. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies. Curr Pharm Des. 2017;23(14):2084-95.
59. Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. Oral Microbiol Immunol. 2007;22(5):333-9.
60. Kim SM, Kim HC, Lee SW. Characterization of antibiotic resistance determinants in oral biofilms. J Microbiol. 2011;49(4):595-602.
61. Kuang X, Chen V, Xu X. Novel Approaches to the Control of Oral Microbial Biofilms. Biomed Res Int. 2018;2018.
62. Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. Rambam Maimonides Med J. 2021;12(1).
63. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J. 2007;1(1):56-66.
64. Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJ, Crielaard W, Nord CE, et al. Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. Clin Infect Dis. 2015;60 Suppl 2:S77-84.
65. 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.
66. ReAct. Mutation and selection [Available from: https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/mutation-and-selection/.
67. 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.
68. Thompson W, Teoh L, Pulcini C, Sanderson S, Williams D, Carter V, et al. International Consensus on a Dental Antibiotic Stewardship Core Outcome Set. Int Dent J. 2023.
69. Thompson W, Williams D, Pulcini C, Sanderson S, Calfon P, Verma M. The essential role of the dental team in reducing antibiotic resistance. Geneva; 2020.
70. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Ata-Ali F. Do antibiotics decrease implant failure and postoperative infections? A systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(1):68-74.
71. Braun RS, Chambrone L, Khouly I. Prophylactic antibiotic regimens in dental implant failure: A systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2019;150(6):e61-e91.
72. Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, Guazzo R, Laino L, Caiazzo A, et al. The Use of Antibiotics in Implant Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis on Early Implant Failure. Int J Oral Maxillofac Implants. 2020;35(3):485-94.
73. Chen Z, Chen D, Zhang S, Tang L, Li Q. Antibiotic prophylaxis for preventing dental implant failure and postoperative infection: A systematic review of randomized controlled trials. Am J Dent. 2017;30(2):89-95.

74. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Prophylactic antibiotic regimen and dental implant failure: a meta-analysis. J Oral Rehabil. 2014;41(12):941-56.
75. Esposito M, Coulthard P, Oliver R, Thomsen P, Worthington HV. Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2003(3):Cd004152.
76. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. The efficacy of antibiotic prophylaxis at placement of dental implants: a Cochrane systematic review of randomised controlled clinical trials. Eur J Oral Implantol. 2008;9 Suppl 1(2):95-103.
77. Esposito M, Grusovin MG, Loli V, Coulthard P, Worthington HV. Does antibiotic prophylaxis at implant placement decrease early implant failures? A Cochrane systematic review. Eur J Oral Implantol. 2010;3(2):101-10.
78. Esposito M, Grusovin MG, Talati M, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):Cd004152.
79. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(7):Cd004152.
80. Esposito M, Worthington HV, Loli V, Coulthard P, Grusovin MG. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):Cd004152.
81. Khouly I, Braun RS, Chambrone L. Antibiotic prophylaxis may not be indicated for prevention of dental implant infections in healthy patients. A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2019;23(4):1525-53.
82. Khouly I, Braun RS, Silvestre T, Musa W, Miron RJ, Demyati A. Efficacy of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020;49(2):250-63.
83. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. Br Dent J. 2020;228(12):943-51.
84. Lund B, Hultin M, Tranaeus S, Naimi-Akbar A, Klinge B. Complex systematic review - Perioperative antibiotics in conjunction with dental implant placement. Clin Oral Implants Res. 2015;26 Suppl 11:1-14.
85. Moreno-Drada JA, García-Perdomo HA. Effectiveness of Antimicrobial Prophylaxis in Preventing the Spread of Infection as a Result of Oral Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(7):1313-21.
86. Park J, Tennant M, Walsh LJ, Kruger E. Is there a consensus on antibiotic usage for dental implant placement in healthy patients? Aust Dent J. 2018;63(1):25-33.
87. Rodríguez Sánchez F, Rodríguez Andrés C, Arteagoitia I. Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. J Craniomaxillofac Surg. 2018;46(4):722-36.
88. Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, D'Ambrosio M, Laforí A, et al. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. J Clin Periodontol. 2019;46(3):382-95.
89. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. Medicina (Kaunas). 2018;54(6).
90. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al. Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2010;3(2):135-43.
91. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2008;1(1):23-31.
92. Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N. The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2014;25(2):252-9.
93. Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Roman P, et al. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. Eur J Oral Implantol. 2009;2(4):283-92.
94. Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnami F. A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery. J Oral Implantol. 2011;37(6):691-6.
95. Lindeboom JA, van den Akker HP. A prospective placebo-controlled double-blind trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96(6):669-72.

96. Momand P, Becktor JP, Naimi-Akbar A, Tobin G, Götrick B. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery: A multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2022;24(1):116-24.
97. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early implant failure rate. A randomized clinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2019;21(2):278-83.
98. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. Clin Plast Surg. 2003;30(1):37-45.
99. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. Clin Microbiol Infect. 2016;22(11):949 e1- e4.
100. Larsson Wexell C, Ryberg H, Sjoberg Andersson WA, Blomqvist S, Colin P, Van Bocxlaer J, et al. Antimicrobial Effect of a Single Dose of Amoxicillin on the Oral Microbiota. Clin Implant Dent Relat Res. 2016;18(4):699-706.
101. Rodriguez Sanchez F, Arteagoitia I, Rodriguez Andres C, Bruers J. Antibiotic prophylaxis prescribing habits in oral implant surgery in the Netherlands: a cross-sectional survey. BMC Oral Health. 2019;19(1):281.
102. Williams RGM. Antibiotic prophylaxis during dental implant placement in the UK. Br Dent J. 2020;229(12):787-92.
103. Abd-Elwahab Radi I, Hassaan A. Which is the best antibiotic prophylaxis protocol to prevent early implant failures? Evid Based Dent. 2019;20(4):105-6.
104. Azher S, Patel A. Antibiotics in Dentoalveolar Surgery, a Closer Look at Infection, Alveolar Osteitis and Adverse Drug Reaction. J Oral Maxillofac Surg. 2021;79(11):2203-14.
105. Bafail AS, Alamri AM, Spivakovsky S. Effect of antibiotics on implant failure and postoperative infection. Evid Based Dent. 2014;15(2):58.
106. Keenan JR, Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants. Evid Based Dent. 2016;17(1):4-5.
107. Klinge A, Khalil D, Klinge B, Lund B, Naimi-Akbar A, Tranaeus S, et al. Prophylactic antibiotics for staged bone augmentation in implant dentistry. Acta Odontol Scand. 2020;78(1):64-73.
108. Milic T, Raidoo P, Gebauer D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2021;59(6):633-42.
109. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, Rodríguez Andrés C, Quirynen M. Antibiotic dosage prescribed in oral implant surgery: A meta-analysis of cross-sectional surveys. PLoS One. 2020;15(8):e0236981.
110. Salgado-Peralvo AO, Mateos-Moreno MV, Velasco-Ortega E, Peña-Cardelles JF, Kewalramani N. Preventive antibiotic therapy in bone augmentation procedures in oral implantology: A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022;123(1):74-80.
111. Veitz-Keenan A, Keenan JR. Antibiotic use at dental implant placement. Evid Based Dent. 2015;16(2):50-1.
112. Wagner J, Spille JH, Wiltfang J, Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. Int J Implant Dent. 2022;8(1):1.
113. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early implant failure rate. A randomized clinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2019;21(2):278-83.
114. Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, Tsesis I, Rosen E, Lolato A, et al. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):Cd005511.
115. Lindeboom JA, Frenken JW, Valkenburg P, van den Akker HP. The role of preoperative prophylactic antibiotic administration in periapical endodontic surgery: a randomized, prospective double-blind placebo-controlled study. Int Endod J. 2005;38(12):877-81.
116. Verduijn MM, De Jongh E. NHG-Behandelrichtlijn Endocarditisprofylaxe Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2016 [Available from: https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/endocarditisprofylaxe#volledige-tekst.
117. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. Int Endod J. 2009;42(12):1112-7.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.

143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie 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.
150. Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Goncalves 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2008;35(8):696-704.
160. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. J Clin Periodontol. 2007;34(3):243-53.
161. Han B, Emingil G, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. J Periodontol. 2012;83(12):1480-91.
162. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, et al. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. J Clin Periodontol. 2015;42(9):832-42.

163. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: a 6-month RCT. J Clin Periodontol. 2011;38(4):355-64.
164. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Naik SB, Suke DK, et al. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of Aggregatibacter actinomycetemcomitans associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Investig Clin Dent. 2016;7(1):72-80.
165. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, et al. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. J Periodontol. 2005;76(3):426-36.
166. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2012;39(10):955-61.
167. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2014;41(9):890-9.
168. Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C, et al. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. J Appl Oral Sci. 2018;26:e20170075.
169. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. J Clin Periodontol. 2010;37(11):1005-15.
170. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol. 1999;26(3):158-63.
171. Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjermo P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. J Periodontol. 2013;84(8):1075-86.
172. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA, et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(9):838-46.
173. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol. 2001;72(3):275-83.
174. Soder PO, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engstrom PE, Rubin B, et al. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. J Periodontol. 1990;61(5):281-8.
175. Taiete T, Casati MZ, Ribeiro Edel P, Sallum EA, Nociti Junior FH, Casarin RC. Amoxicillin/metronidazole associated with nonsurgical therapy did not promote additional benefits in immunologic parameters in generalized aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. Quintessence Int. 2016;47(4):281-92.
176. Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, et al. Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. J Periodontol. 2009;80(8):1254-64.
177. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. J Clin Periodontol. 2002;29(4):342-50.
178. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA, Timmerman MF, van der Velden U. Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 1999;26(7):461-8.
179. Mugri MH. Efficacy of Systemic Amoxicillin-Metronidazole in Periodontitis Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Medicina (Kaunas). 2022;58(11).
180. Bizzarro S, Van der Velden U, Loos BG. Local disinfection with sodium hypochlorite as adjunct to basic periodontal therapy: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2016;43(9):778-88.
181. Ardila CM, Flórez-Flórez J, Castañeda-Parra LD, Guzmán IC, Bedoya-García JA. Moxifloxacin versus amoxicillin plus metronidazole as adjunctive therapy for generalized aggressive periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 2020;51(8):612-21.

182. Collins JR, Ogando G, González R, Figuero E, Marín MJ, Sanz M, et al. Adjunctive efficacy of systemic metronidazole in the surgical treatment of periodontitis: a double-blind parallel randomized clinical trial. Clinical oral investigations. 2022;26(5):4195-207.
183. Čuk K, Povšič K, Milavec S, Seme K, Gašperšič R. Influence of adjunctive azithromycin on microbiological and clinical outcomes in periodontitis patients: 6-month results of randomized controlled clinical trial. BMC oral health. 2020;20(1):241.
184. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020;47 Suppl 22:4-60.
185. van Strydonck DAC, Katsamakis S, van der Weijden GA. Richtlijn Parodontale screening, diagnostiek en behandeling in de algemene praktijk Eenrum: Nederlandse Vereniging voor Parodontologie; 2020 [Available from: https://congressus-nvvp.s3-eu-west-1.amazonaws.com/files/76fda55ce78a4385aca3ff5322b7471d.pdf?Signature=sk3HAIE3zWusyc8oyob799ExRZE%3D&Expires=1660740965&AWSAccessKeyId=AKIAIUTTQ23AZYZKILZQ&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3D2._MC_Richtlijn_Parodontale_Screening_met_PDF.pdf.
186. European_Committee_on_Antimicrobial_Susceptibility_Testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics - Dosing table: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST); 2022 [Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf.
187. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekeredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study. J Clin Periodontol. 2021;48(9):1216-27.
188. Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. Anaerobe. 2019;55:40-53.
189. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. Microbiologyopen. 2022;11(1):e1260.
190. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. Nat Rev Microbiol. 2011;9(4):233-43.
191. Assem NZ, Alves MLF, Lopes AB, Gualberto ECJ, Garcia VG, Theodoro LH. Antibiotic therapy as an adjunct to scaling and root planing in smokers: a systematic review and meta-analysis. Brazilian oral research. 2017;31:e67.
192. Bashir NZ, Sharma P. Clarithromycin as an adjunct to periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. International journal of dental hygiene. 2022;20(1):75-86.
193. Fritoli A, Gonçalves C, Faveri M, Figueiredo LC, Pérez-Chaparro PJ, Fermiano D, et al. The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. Journal of applied oral science : revista FOB. 2015;23(3):249-54.
194. Greenstein G. Efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of periodontal diseases: a critical evaluation. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2004;24(6):528-43.
195. Gunsolley JC, Al-Abedalla K, Shaqman M, Ioannidou E. Unusual Findings in Trials Evaluating Adjuncts to Scaling and Root Planing: Meta-analysis (Part 1). JDR clinical and translational research. 2022;7(3):234-41.
196. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. Ann Periodontol. 2003;8(1):115-81.
197. Heitz-Mayfield LJ. Systemic antibiotics in periodontal therapy. Australian dental journal. 2009;54:S96-101.
198. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. Journal of clinical periodontology. 2008;35(8):45-66.
199. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. The journal of evidence-based dental practice. 2012;12(3):50-60.
200. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. J Clin Periodontol. 2002;29(11):975-86.
201. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. Periodontol 2000. 2016;71(1):82-112.
202. Kaufmann ME, Lenherr P, Walter C, Wiedemeier DB, Attin T, Schmidlin PR. Systemically administered amoxicillin/ metronidazole versus azithromycin as adjuncts to subgingival instrumentation during non-surgical periodontal therapy. A systematic review. Swiss dental journal. 2020;130(7):572-83.
203. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;1(1):CD009376.
204. Martín-Cabezas R, Huck O. No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months. Evidence-based dentistry. 2019;20(1):16-7.

205. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Journal of clinical periodontology. 1 ed. United States2018. p. 56-67.
206. Munasur SL, Turawa EB, Chikte UME, Musekiwa A. Mechanical Debridement with Antibiotics in the Treatment of Chronic Periodontitis: Effect on Systemic Biomarkers-A Systematic Review. International journal of environmental research and public health. 2020;17(15).
207. Muniz FW, de Oliveira CC, de Sousa Carvalho R, Moreira MM, de Moraes ME, Martins RS. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. European journal of pharmacology. 2013;705(1):135-9.
208. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. Australian dental journal. 2017;62(1):14-22.
209. Preshaw PM. Systemic antibiotics in the management of chronic periodontitis. The European journal of prosthodontics and restorative dentistry. 2004;12(2):63-9.
210. Romo SA, Martinez-Morales F, Aragon-Martinez OH. Do fluoroquinolone agents produce therapeutic benefits or harmful effects in patients with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. Dental and medical problems. 2021;58(2):253-66.
211. Santos RS, Macedo RF, Souza EA, Soares RS, Feitosa DS, Sarmento CF. The use of systemic antibiotics in the treatment of refractory periodontitis: A systematic review. Journal of the American Dental Association (1939). 2016;147(7):577-85.
212. Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical periodontology. United States2015. p. S202-13.
213. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. Journal of periodontology. 2011;82(11):1570-81.
214. Shelswell J. The clinical benefit of adjunctive antibiotics alongside non-surgical periodontal therapy with respect to periodontopathogenic bacteria? Evid Based Dent. 2019;20(4):121-2.
215. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. Journal of the American Dental Association (1939). 2015;146(7):508-24.e5.
216. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. The Annals of pharmacotherapy. 2005;39(1):86-94.
217. Wang JC. The Use of Amoxicillin (500 Mg) Plus Metronidazole (500 Mg) for 7 Days Adds Adjunctive Benefits for Nonsurgical Periodontal Therapy, but Limited Evidence Supports Higher/Longer Dose. The journal of evidence-based dental practice. 2018;18(3):249-51.
218. Yap KCH, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. BMC oral health. 2019;19(1):209.
219. Ardila CM, Hernández-Casas C, Bedoya-García JA. Effects on clinical outcomes of adjunctive moxifloxacin versus amoxicillin plus metronidazole in periodontitis patients harboring Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Tannerella forsythia: exploratory analyses from a clinical trial. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985). 2021;52(1):20-9.
220. Boia S, Boariu M, Baderca F, Rusu D, Muntean D, Horhat F, et al. Clinical, microbiological and oxidative stress evaluation of periodontitis patients treated with two regimens of systemic antibiotics, adjunctive to non-surgical therapy: A placebo-controlled randomized clinical trial. Exp Ther Med. 2019;18(6):5001-15.
221. Cosgarea R, Eick S, Jepsen S, Arweiler NB, Juncar R, Tristiu R, et al. Microbiological and host-derived biomarker evaluation following non-surgical periodontal therapy with short-term administration of systemic antimicrobials: secondary outcomes of an RCT. Scientific reports. 2020;10(1):16322.
222. Cruz DFD, Duarte PM, Figueiredo LC, da Silva HDP, Retamal-Valdes B, Feres M, et al. Metronidazole and amoxicillin for patients with periodontitis and diabetes mellitus: 5-year secondary analysis of a randomized controlled trial. Journal of periodontology. 2021;92(4):479-87.
223. Faveri M, Retamal-Valdes B, Mestnik MJ, de Figueiredo LC, Barão VAR, Souza JGS, et al. Microbiological effects of amoxicillin plus metronidazole in the treatment of young patients with stages III and IV periodontitis: a secondary analysis from a 1-year double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. J Periodontol. 2022.
224. 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.

225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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 States2012. p. 731-43.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. Veitz-Keenan A, De Bartolo AM. Insufficient evidence of the effect of systemic antibiotics on adults with symptomatic apical periodontitis or acute apical abscess. England2014 2014-12. 104-5 p.
237. 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.
238. 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.
239. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Carvalho JC, Eloot 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.
240. 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.
241. 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.
242. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Carvalho JC, Eloot 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. J Oral Biosci. 2019;61(2):99-104.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. Adamo V, Caristi N, Sacca MM, Ferraro G, Arcana C, Maisano R, et al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(8):1351-61.
264. 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.
265. Napenas JJ, Kujan O, Arduino PG, Sukumar S, Galvin S, Baricevic M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: Controversies regarding dental management of medically complex patients: assessment of current recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;120(2):207-26.
266. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10:CD012432.