

KIMO Klinische praktijkrichtlijn Antibioticumgebruik in de mondzorg

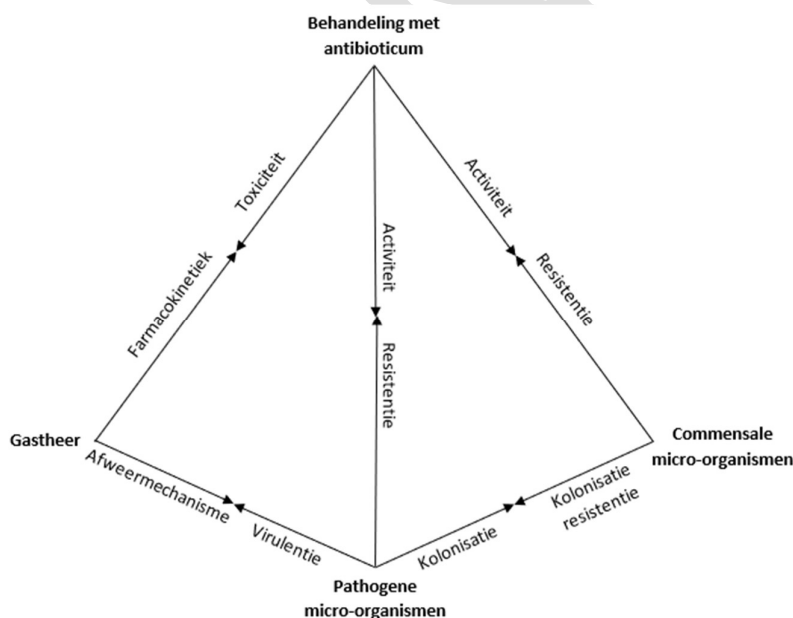
Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik

Achtergrond

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

Overwegingen bij het voorschrijven van antibiotica

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



Figuur 1. Interactie tussen antibioticum, gastheer en pathogene en commensale micro-organismen [bewerking van Pulcini et al, 2013(2)]

Criteria die de keuze voor een antibioticum bepalen:

- het antibioticum dient werkzaam te zijn tegen de te verwachten pathogenen;
- het antibioticum dient een voldoende concentratie te bereiken op de plek van infectie. Ter plaatse dient gedurende voldoende tijd een adequate spiegel aanwezig te zijn;
- het antibiotisch spectrum dient zo smal mogelijk te zijn;
- de toedieningsvorm dient geschikt te zijn voor het gekozen antibioticum (bijv. sommige antibiotica kunnen alleen intraveneus worden toegediend);
- uit de antibiotica die in aanmerking komen, dient een middel met de minste toxiciteit te worden geselecteerd;
- als verschillende antibiotica voor toediening in aanmerking komen, dan dient het middel met de minste kosten te worden geselecteerd.

Antibiotica worden dikwijls in overmaat en incorrect voorgeschreven, 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. bacteriostatisch middel bij biofilm-infecties), te lage dosering (bijv. als de behandelaar kiest voor een lagere dosering om bijwerkingen te voorkomen), inadequate duur van therapie (bijv. te kort of juist te lang). Tevens kunnen zorgverleners antibiotica voorschrijven uit angst voor therapiefalen, gebrek aan kennis, het ervaren van een 'quick-win' of op basis van verwachtingen van de patiënt (bijv. voorschrijven van een antibioticum bij pulpitis-achtige klachten). (3-5)

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. (6)

Indicatie voor antibiotica

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

Profylaxe

Antibiotische profylaxe kan gegeven worden om het risico op postoperatieve infecties te verkleinen. Bij het voorschrijven van profylaxe dient dit voordeel afgewogen te worden tegen de mogelijke nadelen. Hierbij valt te denken aan bijwerkingen en de ontwikkeling van resistentie. Voor verdere achtergrond over profylaxe verwijzen wij naar de landelijke SWAB (Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid) richtlijn '[Peri-operatieve profylaxe](#)'. In deze richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen schone ingrepen (risico op wondinfecties <5%), schoon-besmette ingrepen (risico op wondinfecties 5-10%), besmette ingrepen (risico op wondinfecties 10-20%) en vuile ingrepen (risico op wondinfecties >20%). Deze categorieën zijn leidend bij het bepalen van noodzaak voor peri-operatieve profylaxe.

Indien profylaxe wordt gegeven, dan dient het antibioticum werkzaam te zijn tegen de meest voorkomende verwekkers van een postoperatieve wondinfectie. Bij het voorschrijven van profylaxe is het van belang dat er tijdens de start van de chirurgische ingreep een adequate antibiotische weefselspiegel wordt bereikt. Om deze reden dienen de meeste antibiotica 60 minuten voor de ingreep gegeven te worden. Als de ingreep langer duurt dan tweemaal de halfwaardetijd van het gebruikte antibioticum, dan zal deze opnieuw toegediend moeten worden. Dit om een adequate weefselspiegel tot het einde van de ingreep, het sluiten van de wond, te kunnen

garanderen. Voor het aansluitend continueren van de antibiotica ('extended profylaxe' of ook wel verlengde profylaxe genoemd) is over het algemeen geen indicatie. Dit is niet effectiever, leidt juist tot onnodige bijwerkingen en bevordert de resistentie-ontwikkeling.(7, 8)

In een uitgebreide systematische review is gekeken naar de effecten van verlengde profylaxe in vergelijking met eenmalige profylaxe. Er werd geen voordeel gevonden voor verlengde profylaxe.(9) In een observationele studie onder patiënten die cardiale chirurgie ondergingen, werd gevonden dat verlengde antibioticaprofylaxe (>48 uur) in vergelijking met korte antibioticumprofylaxe (<48 uur) geassocieerd is met het meer optreden van antimicrobiële resistentie.(10)

Empirische therapie

Empirische therapie is een therapie die gericht is tegen de te verwachten pathogenen. In de mondzorg zal deze manier van gebruik van antibiotica het vaakst voorkomen. De empirische therapie houdt rekening met de te verwachten verwekkers (in de mondholte zijn dit vaak streptokokken en verschillende anaerobe bacteriën) en hun gevoeligheid voor antibiotica. Lokale regionale antimicrobiële surveillancedata (het 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 antibiotica hebben plaatsgevonden (zie figuur 2); of de patiënt is gekoloniseerd geraakt met een resistente bacterie die in het ziekenhuis voor komt ('ziekenhuisbacterie').

Gerichte antibiotische behandeling ('targeted approach')

Dit betreft therapie die aangepast is aan een gevonden verwekker. Het uitgangspunt is dat vóór aangaande aan start van de empirische antibiotische therapie een microbiële kweek wordt afgenomen zodat de therapie zo spoedig mogelijk aangepast kan worden. Dit dient plaats te vinden op basis van de microbiologische kweekuitslag. Vragen die daarbij gesteld kunnen worden zijn: is het gevonden micro-organisme ook daadwerkelijk de verwachte verwekker? Kunnen er nog meerdere micro-organismen bij betrokken zijn? Hoe kan op basis van het resistentiepatroon van de verwekker versmald worden naar een gerichte, therapie? In de ziekenhuizen wordt, in het kader van '*antimicrobial stewardship*' elk antibiotisch beleid geëvalueerd en zo nodig aangepast.

Overwegingen bij het juist gebruik van antibiotica

Therapeutisch effect ter plaatse van de infectie

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

Een andere mogelijkheid voor falen van de behandeling is dat de empirische antibiotische keuze niet aansluit bij de microbiële verwekker(s) en hun antibiotische gevoeligheid. In de praktijk dient een kweek afgenomen te worden om de bacteriële verwekker(s) en hun antibiotische

gevoeligheid in kaart te brengen. De antibiotische therapie kan daarna gericht versmald worden op basis van de kweekbevindingen. In de eerstelijns mondzorgpraktijk is de logistiek rondom kweken meestal niet ingericht, in de tweede lijn wel.

Ook zijn niet alle tandheelkundige infecties hetzelfde. Bij parodontitis en peri-implantitis is er sprake van de aanwezigheid van een biofilm. Dit is een driedimensionale structuur van bacteriën die zich in een polysacchariden-matrix bevinden. Hierdoor kunnen antibiotica minder goed doordringen. In vitro- en in vivo-experimenten tonen aan dat de minimale concentratie van een antibioticum om werkzaam te kunnen zijn, vele malen hoger ligt dan bij bijvoorbeeld een 'standaard' weke delen-infectie. Tevens bevinden bacteriën in zo'n biofilm zich in een status van verminderde metabole activiteit en delen daardoor langzamer. (11, 12) De activiteit van bepaalde antibiotica die bijvoorbeeld specifiek werkzaam zijn tegen actief, delende, bacteriën is daardoor beperkt. Biofilm infecties zijn dan ook lastiger te behandelen infecties.

Het ontstaan van resistentie

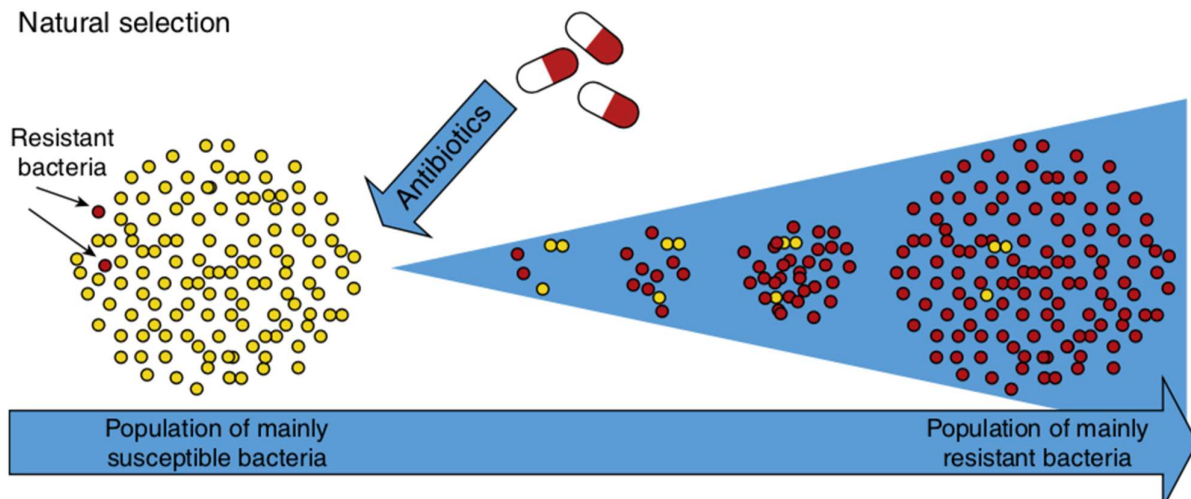
Behalve dat sommige bacteriën al van nature (intrinsiek) resistent zijn voor bepaalde antibiotica kan resistentie zich ook ontwikkelen. Dit is op verschillende manieren mogelijk: resistentie kan ontstaan door een chromosomale mutatie bij een specifieke bacterie, of doordat een bacterie genetisch materiaal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

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

De selectie van resistente stammen is ook afhankelijk van het type microbiota waarin de initiële resistente stam zich bevindt. Zo blijkt uit onderzoek dat de orale microbiota zich na antibiotische blootstelling relatief snel herstelt. De microbiota van de darm daarentegen herstelt zich veel minder voorspoedig en zelfs 12 maanden na de antibiotische toediening kunnen er nog resistentiegenen in de feces worden gevonden. (13) Via de ontlasting kunnen resistente stammen ook in het milieu terecht komen, hetgeen resulteert in verdere verspreiding.

Ook kan antibioticagebruik leiden tot een (langdurige) disbalans van de microbiota (dysbiose). Verstoring van de microbiota in de tractus gastro-intestinalis kan resulteren in pathologie. Zo is het gebruik van clindamycine meer geassocieerd met overgroei van *Clostridium difficile* dan smal-spectrum penicillines. Daarnaast geldt dat hoe langer een antibioticum wordt gebruikt, hoe

groter dit risico is. Toxinen van *Clostridium difficile* kunnen diarree veroorzaken en in sommige gevallen resulteren in een (levensbedreigende) pseudomembraneuze colitis.



Figuur 2. Schematische weergave van het ontstaan van antibioticaresistentie door natuurlijke selectie. In dit voorbeeld is het startpunt een grote bacteriepopulatie die voornamelijk bestaat uit bacteriën die gevoelig zijn voor het antibioticum en een aantal bacteriën die hier toevallig resistent tegen zijn. Na blootstelling aan het antibioticum zullen de meeste gevoelige antibiotica gedood worden. Doordat de kolonisatieweerstand minder wordt en er ruimte ontstaat om uit te groeien, zal het aandeel van de resistente stammen in de populatie toenemen. Het eindresultaat zal een populatie zijn die voornamelijk bestaat uit resistente bacteriën (Figuur overgenomen van website met toestemming van de ReAct group (14)).

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. (8)

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

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

handvatten voor het omgaan met knelpunten rondom antibiotica-allergie worden uitgewerkt in de SWAB-richtlijn 'Handelswijze bij vermoede antibiotica-allergie', [t.z.t. [link opnemen](#)] waarvan de publicatie eind 2021 verwacht wordt.

Antimicrobial stewardship

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

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

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

Ook in de huisartspraktijk wordt *antimicrobial stewardship* toegepast. Dit aangezien de meeste antibiotica (80%) in de Nederlandse gezondheidszorg in de eerste lijn (inclusief mondzorg) worden voorgeschreven. De eerste lijn heeft dan ook een sleutelpositie in het voorkómen van antibioticumresistentie.⁽¹⁵⁾ Een voorbeeld hiervan is het geven van spiegelinformatie aan de huisartsen. Zo wordt jaarlijks landelijk het antibiotisch voorschrijfgedrag van huisartsen in kaart gebracht. Deze data zijn 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 het organiseren van Farmacotherapeutische overleggen (FTO) en Diagnostische Toets Overleggen (DTO) behoort tot het *antimicrobial stewardship* in de eerste lijn. Dit zijn regionale en periodieke overlegmomenten waarbij in een veilige omgeving het antibiotisch voorschrijfgedrag van de verschillende huisartsenpraktijken wordt besproken. 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.

Literatuur

1. Kengetallen SF. Tandartsen schrijven voor antibiotica en NSAID's voor. Pharmaceutisch Weekblad. 2019;44.
2. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. Virulence. 2013;4(2):192-202. Epub 2013/01/31. doi: 10.4161/viru.23706. PubMed PMID: 23361336; PMCID: PMC3654620.
3. Cecchini ML, J.; Slawomirski, L. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond. Economic issues, policies and options for action. 2015.
4. Organization WH. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. 2012.
5. 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.

6. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, Burden of AMRCG. 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. Epub 2018/11/10. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. PubMed PMID: 30409683; PMCID: PMC6300481.
7. 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. Epub 2019/04/25. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0569. PubMed PMID: 31017647; PMCID: PMC6487902.
8. Oppelaar MC, Zijtveld C, Kuipers S, Ten Oever J, Honings J, Weijs W, Wertheim HFL. 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. Epub 2019/05/10. doi: 10.1001/jamaoto.2019.0879. PubMed PMID: 31070697; PMCID: PMC6512286.
9. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, Allegranzi B, Boermeester MA. 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. Epub 2020/05/30. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30084-0. PubMed PMID: 32470329.
10. 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. Epub 2000/06/28. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2916. PubMed PMID: 10869263.
11. Macia MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):981-90. Epub 2014/04/29. doi: 10.1111/1469-0691.12651. PubMed PMID: 24766583.
12. 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. Epub 2014/12/17. doi: 10.1038/ijos.2014.65. PubMed PMID: 25504208; PMCID: PMC4817533.
13. Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MP, Rashid MU, Weintraub A, Nord CE, Savell A, Hu Y, Coates AR, Hubank M, Spratt DA, Wilson M, Keijser BJ, Crielaard W. 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. Epub 2015/11/12. doi: 10.1128/mBio.01693-15. PubMed PMID: 26556275; PMCID: PMC4659469.
14. ReAct. Mutation and selection [cited 2021 04/15]. Available from: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/mutation-and-selection/>.
15. 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.