

KIMO Klinische praktijkrichtlijn Antibioticumgebruik in de mondzorg

Module 2. Behandeling

Uitgangsvraag 2a. Bij welke patiënten is therapeutisch antibioticumgebruik geïndiceerd in de algemene mondzorg?

Uitwerking in PICO:

- P Patiënten in de algemene mondzorgpraktijk met:
- a. Parodontitis
 - b. Peri-implantitis
 - c. Dentogene infecties
 - d. Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis
 - e. Abces
- I Therapeutisch antibioticumgebruik (systemisch)
- C Geen therapeutisch antibioticumgebruik
- O a. Genezing van de infectie
b. Klinisch succes van de therapie

Aanbeveling

De ROC adviseert het volgende beleid t.a.v. therapeutische antibiotica:

Parodontitis

Geef **geen** antibiotica ten behoeve van de behandeling van parodontitis.

Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis

Geef **geen** antibiotica ten behoeve van de behandeling van peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis.

Peri-implantitis

Geef **geen** antibiotica ten behoeve van de behandeling van peri-implantitis.

Dentogene infecties

Geef **geen** antibiotica ten behoeve van de behandeling van dentogene infecties, tenzij er sprake is van een klinische indicatie (uitbreidend infiltraat, niet te ontlasten abces of alarmsymptomen (zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise)).

Abces

Geef **geen** antibiotica ten behoeve van de behandeling van een abces, tenzij er sprake is van een abces dat niet volledig gedraineerd kan worden of de aanwezigheid van alarmsymptomen, zoals koorts, problemen met slikken, trismus en algehele malaise.

Overwegingen

De evidence voor wat betreft deze uitgangsvraag is beperkt, zowel qua beantwoording van gedeelten van de uitgangsvraag, als qua kwaliteit. Behalve de evidence is daarom ook klinische ervaring en expertise van evident belang.

De voor- en nadelen van het al dan niet therapeutisch gebruik van antibiotica moeten worden afgewogen. Nadelen van het gebruik van antibiotica staan beschreven in de tekst 'Algemene principes van rationeel antibioticumgebruik' en betreffen vooral het optreden van bijwerkingen en allergieën bij de patiënt alsook het ontstaan van resistentie (dit is een probleem voor zowel de patiënt als de samenleving). Voordelen van therapeutische behandeling met antibiotica in de

27 mondzorg betreffen een (mogelijk snellere) genezing van de infectie en klinisch succes van een
28 behandeling. Het uitgangspunt van de ROC is om zo min mogelijk antibiotica zonder gerichte indi-
29 catie voor te schrijven (conform het beleid in Nederland betreffende *Antimicrobial Stewardship*),
30 vanwege de nadelen ervan.(1) Zie hiervoor ook 'Algemene principes van rationeel antibioticumge-
31 bruik'.

32 Uit Nederlands onderzoek over voorschrijfgedrag door tandartsen blijken er knelpunten te zijn in
33 het voorschrijven van antibiotica voor therapeutische doeleinden.(2) Daarbij bleek 20% van 367
34 respondenten het lastig te vinden de indicatie voor een ontstekingsremmer te stellen en ook om
35 een afweging te maken tussen een NSAID (non-steroid anti-inflammatory drug) of antibiotica. Bij
36 beoordeling van 11 fictieve casus met de vraag of antibiotica geïndiceerd zou zijn, beoordeelde
37 11% alle casus juist. Bij 39% was er sprake van onderbehandeling, bij 24% van overbehandeling en
38 bij 26% van zowel over- als onderbehandeling.

39 Parodontitis

40 Parodontitis is een multifactoriële ontsteking, waarbij naast bacteriën ook andere factoren een
41 oorzakelijke rol spelen.

42 In de wetenschappelijke literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen agressieve en chronische
43 parodontitis. Recentelijk heeft de European Federation of Periodontology (EFP) samen met de
44 American Academy of Periodontology (AAP) een nieuwe classificatie voor parodontitis vast ge-
45 steld.{Papapanou, 2018 #1523} Hierdoor, vervalt de onderscheid tussen agressieve en chronische
46 parodontitis.De evidence laat enig, klinisch voordeel zien van het gebruik van antibiotica bij de
47 behandeling van parodontitis. Echter, dit voordeel is beperkt tot maar enkele maanden na behan-
48 deling. Er is een gebrek aan bewijs voor een betere stabiliteit van het parodontium na één jaar.
49 Daarnaast is er geen bewijs gevonden dat het gebruik van antibiotica effectief is ter voorkoming
50 van verlies van gebitselementen. In lijn met de richtlijn van de EFP raadt de ROC raadt het routi-
51 nematisch gebruik van antibiotica voor de behandeling van parodontitis dan ook af.{Sanz, 2020
52 #1524} De richtlijn van de EFP overweegt eventueel het gebruik van antibiotica in zeer specifieke
53 gevallen. Gezien de complexiteit van parodontitis, is de ROC van mening dat deze beslissing in de
54 anderhalve (parodontoloog) en tweede lijn genomen zou moeten worden.

55 In de evidence zijn artikelen opgenomen over behandeling met doxycycline, azithromycine en spi-
56 ramycine. Dit zijn bacteriostatische middelen, daarom worden deze in de basis niet geschikt ge-
57 acht voor de behandeling van een chronische biofilm infectie zoals parodontitis.

58 De ROC heeft het standpunt dat toepassing van antibiotica alleen moet worden uitgevoerd vol-
59 gens de principes zoals die in de geneeskunde gebruikelijk zijn.(1) Deze zijn gebaseerd op uit-
60 gangspunten van *antimicrobial stewardship* (zie ook de module Algemene principes van rationeel
61 antibioticumgebruik). Daarbij is de eerste vraag of een antibioticum geïndiceerd is. Indien een
62 antibioticum voorgeschreven dient te worden, kan er onderscheid gemaakt worden tussen een
63 smalle gerichte therapie en een empirische behandeling. Met empirische therapie wordt bedoeld
64 dat een brede antibiotische behandeling wordt gestart voordat een causaal micro-organisme ge-
65 identificeerd kan worden. Empirische therapie betreft meestal een behandeling met één middel,
66 gericht op de meest voorkomende, te verwachten, verwekkers met hun bijbehorende resistentie-
67 patroon. Het te verwachten resistentiepatroon is gebaseerd op basis van surveillance data. Bin-
68 nen de Geneeskunde wordt deze verkregen door jaarlijks het resistentiepercentage voor verschil-
69 lende antibiotica in kaart te brengen. De uitkomst hiervan bepaalt de aanbevolen empirische
70 keuze. Binnen de Geneeskunde wordt empirische combinatietherapie soms toegepast om het anti-
71 biotische spectrum te verbreden. Een dergelijke brede behandeling heeft veelal tot doel om een
72 ernstig zieke patiënt door de kritische fase van ziek zijn (sepsis) heen te helpen. Vervolgens
73 wordt de therapie versmald op basis van de gevonden verwekker.

74 Binnen de tandheelkunde wordt de combinatie amoxicilline met metronidazol veelvuldig ingezet
75 voor de empirische behandeling van chronische biofilm-infecties, zoals bij parodontitis en peri-
76 implantitis het geval is. Dit is niet conform de uitgangspunten van *antimicrobial stewardship*. De
77 combinatietherapie van amoxicilline met metronidazol is van oorsprong gericht op de behandeling
78 van *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.). Dit is vervolgens vertaald naar een empiri-
79 sche therapie voor parodontitis in het algemeen. Deze therapie heeft tot doel om zoveel mogelijk
80 (pathogene) bacteriën te elimineren en goede bacteriën uit te laten groeien. Deze brede benade-
81 ring induceert resistentie en bovendien is er geen wetenschappelijk bewijs dat deze therapie op
82 de langere termijn klinisch relevant resultaat oplevert. Eveneens is het bewijs voor het inzetten
83 van deze combinatietherapie bij de behandeling van A.a. beperkt.

84 Bij de behandeling van parodontitis is het huidige routinematig uitgevoerde **microbiologisch on-**
85 **derzoek niet geïndiceerd**. Redenen hiervoor zijn:

- 86 1. Er is geen indicatie voor behandeling met antibiotica. Microbiologisch onderzoek heeft dan
87 ook geen consequenties voor het behandelbeleid.
- 88 2. Het huidige microbiologisch onderzoek in het kader van parodontitisbehandeling is gericht
89 op *relative abundance* (hoe vaak komt een bepaalde soort voor) of het aantonen van groe-
90 pen/clusters van pathogenen; hierbij wordt geen resistentiebepaling gedaan.

91 Necrotiserende parodontale aandoeningen (NPA) kunnen met succes zonder antibiotica behandeld
92 worden. Bij NPA met heftige symptomen (bijvoorbeeld in combinatie met hevige pijn, koorts en
93 algehele malaise) ontstaat de kans van misdiagnose van NPA; dit valt buiten de kaders van deze
94 richtlijn. Dit is een spoedindicatie voor verwijzing naar een tandarts-parodontoloog of MKA-chi-
95 rurg.

96 Peri-implantitis

97 Voor de behandeling van peri-implantaire infecties is een [KIMO-richtlijn](#) (2018) beschikbaar. In de
98 betreffende richtlijn staat het volgende opgenomen: ‘Het is tot op heden niet bekend of het
99 voorschrijven van systemische antibiotica bij de niet-chirurgische en/of chirurgische behandeling
100 van peri-implantitis toegevoegde waarde heeft.’ De ROC ‘Antibioticumgebruik in de mondzorg’
101 heeft geconstateerd dat deze bevinding nog steeds valide is maar merkt daarbij op dat gelet op
102 de huidige inzichten met betrekking tot *antimicrobial stewardship* (zie ook module ‘Algemene
103 principes van rationeel antibioticumgebruik) er derhalve in eerste aanleg geen reden is om antibi-
104 otica voor te schrijven ten behoeve van de behandeling van peri-implantitis.

105 Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis

106 Een peri-apicaal granuloom wordt ook wel parodontitis apicalis genoemd. Dit kan therapeutisch
107 behandeld worden met een endodontische (her-)behandeling n eventueel aanvullend een apicale
108 chirurgie. Een alternatief is extractie.

109 (Dentogene) infecties en absces

110 De ROC definieert dentogene infecties als een verzamelbegrip van infecties die kunnen leiden tot
111 een infiltraat, absces of een chronische ontsteking. (Dentogene) infecties die behandeld kunnen
112 worden met technisch handelen, zijn geen reden tot het voorschrijven van antibiotica. Een uit-
113 zondering wordt gemaakt voor situaties waarbij sprake is van alarmsymptomen. Het gaat dan bij-
114 voorbeeld om een uitbreidend infiltraat. Ook bij deze patiënten dienen eerst andere interventies
115 te worden uitgevoerd.

116 Een absces wordt therapeutisch behandeld met drainage, tenzij dit niet (geheel) kan (vanwege on-
117 bereikbaarheid of aanwezige schotvorming). Als een absces niet volledig gedraineerd kan worden,
118 dan dient de patiënt verwezen te worden naar de tweede lijn. Aldaar kan uitgebreide invasieve
119 behandeling eventueel aangevuld met een antibioticum geïndiceerd zijn. Bij het draineren van
120 een absces is het belangrijk de genezing te controleren tot het absces niet meer productief is.

121 Bij alarmsymptomen (hierbij valt te denken aan bij voorbeeld koorts, problemen met slikken,
122 trismus en algehele malaise) en bij twijfel, is overleg met, dan wel verwijzing naar de MKA-chi-
123 rurg geïndiceerd. Een dergelijke situatie kan anders snel tot klinische verslechtering leiden.

124 Indien antibiotica wordt voorgeschreven, wordt starten met 5 dagen 3 dd amoxicilline 500 mg
125 aanbevolen. Bij allergie voor amoxicilline kan 5 dagen 3 dd 600 mg clindamycine gegeven worden.

126 *Onderbouwing*

127 *Literatuursearch en -selectie*

128 Voor deze uitgangsvraag is op 12 mei 2020 in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Daar-
129 bij is gezocht naar literatuur over de verschillende ingrepen in de mondzorg in combinatie met
130 termen voor antibioticumgebruik alsook behandeling van een infectie. Hierbij is een combinatie
131 van vrije tekst zoektermen en MeSH-headings gebruikt. Vervolgens is een systematisch review fil-
132 ter toegepast en is geselecteerd op studies verschenen vanaf 2000 in de Engelse, Nederlandse of
133 Duitse taal.

134 De literatuursearch leverde 228 artikelen op, die vervolgens zijn beoordeeld op het voldoen aan
135 de PICO en de overige vooraf gestelde criteria (systematische review, abstract aanwezig). Hieruit
136 bleek dat voor het deelonderwerp peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis nog geen resultaat
137 was verkregen. Daarom is op 29 mei 2020 aanvullend gezocht naar randomised controlled trials
138 (met ten minste 20 personen per onderzoekarm) voor dit vraagonderdeel (zie *bijlage 1* voor de
139 zoekverantwoording). Hierbij werden 43 aanvullende artikelen gevonden. Na bespreking in de
140 ROC is opnieuw naar aanvullende literatuur gezocht op 5 januari 2021 (zie *bijlage 1* voor de zoek-
141 verantwoording). In deze search werden 28 aanvullende artikelen gevonden.

142 Toepassen van de selectiecriteria op de referenties verkregen uit de eerste zoekactie leidde tot
143 voorlopige inclusie van 46 artikelen.(4-49) Hiervan waren drie artikelen niet beschikbaar in de
144 volledige tekst én kon op basis van het abstract ook geen data-extractie worden gedaan.(18, 19,
145 45) Toepassen van de selectiecriteria op de referenties verkregen uit de aanvullende zoekactie
146 leidde tot voorlopige inclusie van zeven artikelen.(10, 50-55) Na ontdebelling was het totale re-
147 sultaat 50 artikelen.(4-17, 20-44, 46-56) Deze artikelen werden beoordeeld aan de hand van de
148 eerder genoemde selectiecriteria. Dit leidde tot exclusie van 44 artikelen.(4-7, 9, 11-16, 20, 21,
149 23-25, 27-34, 36-41, 44, 46-48, 50-56) Toepassen van de selectiecriteria op de referenties uit de
150 2^e aanvullende zoekactie leidde tot voorlopige inclusie van 5 aanvullende artikelen.(32, 57-60) Bij
151 bestudering van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen vielen 2 artikelen af.(58, 59)
152 Na bespreking in de ROC werd nog een systematische review toegevoegd.(61)

153 Een verantwoording van de literatuurselectie is weergegeven in *bijlage 2*. Studies die op basis van
154 de analyse van de volledige tekst zijn geëxcludeerd zijn opgenomen in *bijlage 3*.

155 *Literatuurbeoordeling*

156 *Beschrijving van de studies*

157 Parodontitis:

158 Voor het deelonderwerp parodontitis waren vijf systematische reviews beschikbaar.(17, 22, 26,
159 35, 42) In al deze reviews werd bij mensen met parodontitis gekeken naar het effect van antibio-
160 tica toegevoegd aan scaling en root planing in vergelijking met uitsluitend scaling en root planing.
161 Het onderzoek van Grellman et al. includeerde 13 RCT's bij > 395 mensen (precieze aantal niet
162 vermeld) met diabetes mellitus.(17) In het onderzoek van Herrera et al. werden 23 RCT's en twee
163 CCT's (controlled clinical trials) geïnccludeerd met in totaal 1489 patiënten met chronische paro-
164 dontitis.(22) Keestra et al. includeerden 43 (veelal dubbelblinde) RCT's, eveneens over mensen
165 met chronische parodontitis; het totaal aantal geïnccludeerde patiënten is niet beschreven, maar
166 bedraagt voor de uitkomstmaten CAL en pocketdiepte 1506.(26) CAL en pocketdiepte zijn hierbij
167 door de ROC geïnterpreteerd als relevante uitkomstmaten voor genezing van parodontitis en

168 klinisch succes van de therapie. Rabelo et al. bestudeerden de invloed van antibiotica in 11 RCT's
169 met in totaal 388 patiënten met agressieve parodontitis. (35) Smiley et al. ten slotte bestudeer-
170 den eveneens aanvullende maatregelen naar scaling en root planing bij patiënten met chronische
171 parodontitis. Voor het onderdeel doxycycline (20 mg 2dd) includeerden zij 11 RCT's met in totaal
172 813 patiënten; voor het deel over overige systemische antibiotica includeerden zij 24 RCT's met
173 1086 patiënten. (42) In alle reviews werd naar verschillende soorten antibiotica gekeken. Daarbij
174 werd vergeleken met de afwezigheid van antibiotica (derhalve niet geblindeerd) of placebo (ge-
175 blindeerd). Na het aanvullende literatuuronderzoek werd nog een extra systematische review ge-
176 includeerd. (32) Hierin werden 5 RCT's geanalyseerd met in totaal 280 patiënten met parodontitis
177 (agressief en chronisch). In deze studies werd het gebruik van antibiotica vergeleken met pla-
178 cebo, ook in relatie tot microbiologie (Aggregatibacter actinomycetemcomitans). Er werd geke-
179 ken naar verandering in CAL en pocketdiepte na 6 maanden. Ook werden aanvullend nog twee
180 RCT's gevonden. Buchmann et al. onderzochten de toegevoegde waarde van amoxicilline en me-
181 tronidazol aan scaling en root planing (vergelijking met placebo) bij 68 patiënten met agressieve
182 parodontitis. De auteurs bestudeerden CAL en pocketdiepte (57) Mombelli et al. onderzochten
183 eveneens de toegevoegde waarde van amoxicilline en metronidazol aan scaling en root planing
184 (vergelijking met placebo) bij 82 patiënten met onbehandelde matig tot ernstige parodontitis. Als
185 maat voor follow-up bestudeerden zij, na 3 maanden, gingivale index, pocketdiepte, recessie,
186 bloeding en aanwezigheid van pus bij sonderen. (60) Voor de deelonderwerpen peri-implantitis en
187 dentogene infecties werden na selectie geen relevante studies geïncludeerd.

188 Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis

189 Voor het deelonderwerp peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis was een systematische re-
190 view beschikbaar (Cope et al.). (10) In deze systematische review werden twee RCT's geïnclu-
191 deerd met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces of peri-apicale zwelling met peri-
192 apicale radiolucentie. Hierin werd penicilline als aanvulling op endodontische behandeling met of
193 zonder drainage vergeleken met placebo.

194 De artikelen zijn samengevat in *bijlage 4*.

195 **Kwaliteit van het bewijs**

196 In *bijlage 4* is de *risk of bias* aangegeven.

197 Voor het deelonderwerp parodontitis was de kwaliteit van bewijs was zowel voor de uitkomst-
198 maat CAL als voor pocketdiepte laag. Dit was vooral te wijten aan forse risk of bias in de systema-
199 tische reviews en de daarin geïncludeerde studies, en de imprecisie van de gevonden resultaten.

200 Voor het deelonderwerp peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis/abces was de kwaliteit van
201 bewijs zeer laag. Dit was vooral te wijten aan het beperkte aantal patiënten in de onderzoeken in
202 de systematische review, in combinatie met imprecisie van de resultaten.

203 **Resultaat**

204 Uitgebreide kwantitatieve resultaten zijn weergegeven in *bijlage 4* en *bijlage 5*.

205 **Parodontitis:**

206 In het onderzoek van Nibali et al. is in de resultaten geen onderscheid gemaakt tussen patiënten
207 met chronische parodontitis en patiënten met agressieve parodontitis. Er is met name gekeken
208 naar het effect van amoxicilline en metronidazol bij patiënten mét en patiënten zonder Aggrega-
209 tibacter actinomycetemcomitans. Alle gevonden resultaten (CAL, pocketdiepte) hierin zijn niet
210 statistisch significant. (32)

211 Ook in het onderzoek van Mombelli is niet bekend of het gaat om patiënten met chronische paro-
212 dontitis of patiënten met agressieve parodontitis. Precieze kwantitatieve data voor vergelijking
213 van patiënten die amoxicilline en metronidazol hebben gebruikt en patiënten met placebo zijn

214 niet gerapporteerd. Wel geven de auteurs aan dat er voor de uitkomstmaten pocketdiepte en
215 bloeden bij sonderen statistisch significante verschillen zijn na een follow-up van drie maanden.
216 Voor de uitkomstmaten recessie en gingivale index was er geen statistisch significant verschil.(59)

217 *Chronische parodontitis:*

218 In deze evidence review is met name gekeken naar de effectiviteit van metronidazol en metroni-
219 dazol in combinatie met amoxicilline. Daarbij zijn voor de studie van Keestra et al. subanalyses
220 gemaakt voor wat betreft pocketdiepte en is waar mogelijk een subanalyse gemaakt voor Euro-
221 pese versus niet-Europese studies (i.v.m. mogelijke verschillen in resistentieproblematiek tussen
222 Europese en niet-Europese landen). Kwantitatieve data zijn uitgebreid opgenomen in bijlage 5.

223 Bij gebruik van metronidazol ten opzichte van geen antibiotica of placebo worden voor reductie
224 van pocketdiepte statistisch significante verschillen gerapporteerd na 3 (gem. verschil 0,15 mm),
225 6 (gem. verschil 0,21 mm) en 12 maanden (gem. verschil 0,18 mm), ook bij verschillende pocket-
226 dieptes. Voor de uitkomstmaat toename van CAL werden na 3 (gem. verschil 0,10 mm), na 6
227 (gem. verschil 0,18 mm) en na 12 maanden (gem. verschil 0,21 mm) statistisch significante ver-
228 schillen gerapporteerd. Voor de uitkomstmaat bloeding bij sonderen wordt na 3 en 12 maanden
229 geen statistisch significant verschil gezien, maar wel bij 6 (gem. verschil 5,0%) maanden follow-
230 up. Het gevonden verschil wordt niet klinisch relevant geacht. De studies over gebruik van metro-
231 nidazol werden alle buiten Europa uitgevoerd.

232 Bij gebruik van metronidazol in combinatie met amoxicilline ten opzichte van geen antibiotica of
233 placebo worden voor reductie van pocketdiepte statistisch significante verschillen gerapporteerd
234 na 3 (gem. verschil 0,26 mm), 6 (gem. verschil 0,24 mm) en 12 maanden (gem. 0,53 mm), ook bij
235 verschillende pocketdieptes. In een deel van de vergelijkingen werden Europese studies geïnclu-
236 deerd. Wanneer alleen naar de Europese studies werd gekeken, was het resultaat afwezig. De ge-
237 vonden verschillen worden door de ROC niet van klinisch relevant belang geacht. Voor de uit-
238 komstmaat toename van CAL werd wél een statistisch significant verschil gevonden na 3 maanden
239 follow-up (gem. verschil 0,16 mm), maar niet na 6 en 12 maanden. Wanneer alleen naar Europese
240 studies werd gekeken, werd ook na 3 maanden follow-up geen statistisch significant verschil ge-
241 vonden. Wanneer separaat werd gekeken naar diepe, dan wel ondiepe pockets werden vergelijk-
242 bare resultaten gevonden. Voor de uitkomstmaat bloeding bij sonderen werd na 3 (gem. verschil
243 9,2%) en 6 maanden (gem. verschil 10,6%) follow-up wel een statistisch significant verschil gevon-
244 den, dat beperkter was wanneer alleen naar Europese studies werd gekeken. Bij een follow-up
245 van 12 maanden werd geen verschil gevonden.(26) Grellman et al. vinden geen statistisch signifi-
246 cant effect van antibiotica.(17) In het onderzoek van Herrera et al. wordt geen effect van spi-
247 ramycine gezien op de CAL, maar wel op pocketdiepte (gem. verschil 0,41 mm); bij toepassen van
248 amoxicilline/metronidazol wordt bij een pocketdiepte >6 mm wél (gem. verschil 0,45 mm) en bij
249 een pocketdiepte van 4-6 mm géén verschil gezien met geen antibiotica, wanneer gekeken wordt
250 naar de CAL.(22) Bij gebruik van metronidazol alleen wordt eveneens geen effect gezien. Smiley
251 et al. vonden een statistisch significant verschil in de CAL bij gebruik van doxycycline (gem. ver-
252 schil 0,35 mm) en bij overige systemische antibiotica (gem. verschil 0,35 mm).(42) Alle gevonden
253 resultaten waren klinisch niet relevant (verschil in CAL of pocketdiepte < 1 mm).

254 *Agressieve parodontitis:*

255 In de review van Keestra et al. werd gevonden dat metronidazol geen statistisch significant ver-
256 schil liet zien ten opzichte van geen behandeling met antibiotica of placebo voor wat betreft de
257 uitkomstmaten reductie van pocketdiepte, toename van CAL en bloeding bij sonderen. Bij combi-
258 natie van metronidazol met amoxicilline werd een statistisch significant resultaat gezien wanneer
259 gekeken werd naar reductie pocketdiepte na 3 (gem. verschil 0,34 mm), 6 (0,51 mm) en 12 maan-
260 den (0,52 mm). Voor de uitkomstmaat CAL waren er eveneens statistisch significante verschillen
261 na 3 (gem. verschil 0,48 mm), 6 (gem. verschil 0,35 mm) en 12 maanden (gem. verschil 0,43 mm).

262 Voor de uitkomstmaat bloeding bij sonderen waren er statistisch significante resultaten na 3
 263 (gem. verschil 7,0%), 6 (gem. verschil 9%) en 12 maanden (gem. verschil 13%). Wanneer alleen de
 264 Europese studies geïnccludeerd werden, was het verschil nog kleiner. De grootste resultaten wer-
 265 den gevonden in niet-Europese studies. De toepasbaarheid van deze resultaten in de Nederlandse
 266 situatie lijkt beperkt. De combinatie van amoxicilline en metronidazol die in veel van de geïnc-
 267 cludeerde studies wordt gebruikt, is oorspronkelijk bedoeld om één specifieke bacterie (*Actinobacil-*
 268 *lus actinomycetemcomitans*, ook wel A.a.) te bestrijden. Echter, A.a. komt weinig voor bij paro-
 269 dontitis. Combinatie van twee soorten antibiotica is bovendien niet in lijn met de uitgangspunten
 270 van antibiotic stewardship.

271 In het onderzoek van Rabelo et al. werd gevonden dat azithromycine geen effect had op de CAL
 272 na 6 maanden, maar wel na 12 maanden (gem. verschil 0,71 mm), op de pocketdiepte werd even-
 273 eens geen effect gezien na 6 maanden en wel na 12 maanden (gem. verschil 1,03 mm). Bij doxy-
 274 cycline werd geen effect gezien. Gebruik van metronidazol had een statistisch significant effect
 275 op zowel CAL (gem. verschil 1,08 mm) als pocketdiepte (gem. verschil 1,05 mm); net als de com-
 276 binatie van metronidazol en amoxicilline (CAL gem. verschil 0,45 mm; pocketdiepte gem. verschil
 277 0,53 mm) (follow-up 6 maanden).(35)

278 Buchmann et al. vonden geen statistisch significant verschil in pocketdiepte en CAL bij toevoeging
 279 van amoxicilline en metronidazol aan scaling en root planing bij patiënten met agressieve paro-
 280 dontitis.(57)

281 Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis: In de review van Cope et al. werd geen verschil ge-
 282 zien tussen penicilline en placebo wanneer werd gekeken naar pijn en zwelling of het optreden
 283 van klachten die aanvullende behandeling behoeven na een endodontische behandeling ('endo-
 284 dontische flare-up').(10)

285 *Conclusies*

GRADE LAAG	<u>Chronische parodontitis: uitkomstmaat Clinical Attachment Level (CAL)</u> Gebruik van antibiotica leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbe- tering van de 'Clinical Attachment Level' bij patiënten met chronische parodon- titis. <i>Grellman, 2016; Herrera, 2002; Keestra, 2015; Smiley, 2015(17, 22, 26, 42)</i>
---------------	---

286

GRADE LAAG	<u>Chronische parodontitis: uitkomstmaat pocketdiepte</u> Gebruik van antibiotica leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbe- tering van de pocketdiepte bij patiënten met chronische parodontitis. <i>Grellman, 2016; Keestra, 2015(17, 26)</i>
---------------	---

287

GRADE LAAG	<u>Agressieve parodontitis: uitkomstmaat Clinical Attachment Level (CAL)</u> Gebruik van antibiotica leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbe- tering van de 'Clinical Attachment Level' bij patiënten met agressieve parodonti- tis. <i>Keestra, 2015; Buchmann, 2010; Rabelo, 2015(35, 57, 61)</i>
---------------	--

288

GRADE LAAG	<u>Agressieve parodontitis: uitkomstmaat pocketdiepte</u> Gebruik van antibiotica leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbe- tering van de pocketdiepte bij patiënten met agressieve parodontitis. <i>Keestra, 2015; Buchmann, 2010; Rabelo, 2015(35, 57, 61)</i>
---------------	---

289

GEEN GRADERING	<u>Peri-implantitis</u> Hiervoor wordt verwezen naar de klinische praktijkrichtlijn Peri-implantaire infecties .
-------------------	---

290

GEEN GRADERING	<u>Dentogene infecties</u> Er zijn geen studies gevonden die deze deelvraag beantwoorden.
-------------------	--

291

GRADE ZEER LAAG	<u>Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis</u> Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs, om het effect van antibiotica op pijn en zwelling aan te tonen bij patiënten met een peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis. <i>Cope, 2018(10)</i>
--------------------	---

292

CONCEPT

293 Bijlage 1. Literatuursearch

294 Initiële search

295 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 11, 2020>

296 Search Strategy:

297

-
- 298 1 "antibiotica behandeling mondzorgpraktijk".ti. (0)
 - 299 2 exp Oral Surgical Procedures/ (68111)
 - 300 3 exp Surgery, Oral/ (8251)
 - 301 4 exp Dentistry, Operative/ (36426)
 - 302 5 Dental Implants/ (21437)
 - 303 6 Bone Transplantation/ (30817)
 - 304 7 Sinus Floor Augmentation/ (1103)
 - 305 8 exp endodontics/ or apicoectomy/ or dental implantation, endosseous, endodontic/ or re-
306 generative endodontics/ or exp "root canal therapy"/ (28124)
 - 307 9 ((oral or tooth or teeth) adj5 (surg\$ or extract\$ or restor\$ or invas\$ or scale or scaling or
308 polish\$ or endodontic\$ or "root canal" or apicectom\$ or apicoectom\$)).tw,kw. (55659)
 - 309 10 (dental or dentist\$).tw,kw. (257695)
 - 310 11 Oral Hygiene/ (12816)
 - 311 12 Oral Health/ (16302)
 - 312 13 or/2-12 (414524)
 - 313 14 "setting mondzorgpraktijk".ti. (0)
 - 314 15 *Bacterial Infections/pc (4530)
 - 315 16 Antibiotic Prophylaxis/ (13776)
 - 316 17 (antibiotic* or anti?biotic* or antimicrobial* or anti?microbial*).tw,kw. (461156)
 - 317 18 exp Anti-Bacterial Agents/ (722325)
 - 318 19 (antibiotic? or (antimicrobial adj2 (treat* or therap*))).tw,kw. (348514)
 - 319 20 *Bacterial Infections/pc (4530)
 - 320 21 exp Amoxicillin/ (11194)
 - 321 22 exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ (2553)
 - 322 23 augmentin*.tw,kw. (13408)
 - 323 24 Clindamycin/ (5687)
 - 324 25 exp Anti-Bacterial Agents/ (722325)
 - 325 26 Cefazolin/ (2822)
 - 326 27 Metronidazole/ (12701)
 - 327 28 or/21-27 (735038)
 - 328 29 pc.fs. (1273401)

329 30 (prophyla* or prevent*).tw,kw. (1518297)
330 31 29 or 30 (2376471)
331 32 28 and 31 (85169)
332 33 15 or 16 or 32 (95209)
333 34 13 and 33 (3216)
334 35 "Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to pre-
335 vent complications".fc_titl. (3)
336 36 "Lindeboom \$".fc_auts. and "2005".fc_pubyr. (19)
337 37 from 36 keep 4 (1)
338 38 "segura\$".fc_auts. and "2018".fc_pubyr. and "20".fc_pg. (2)
339 39 from 38 keep 2 (1)
340 40 37 or 39 (2)
341 41 34 and 40 (2)
342 42 from 35 keep 1 (1)
343 43 "Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and
344 neck".fc_titl. (1)
345 44 42 or 43 (2)
346 45 34 and 44 (1)
347 46 34 (3216)
348 47 limit 46 to yr="2000 -Current" (1958)
349 48 (dutch or english or german).la. (27254882)
350 49 47 and 48 (1836)
351 50 "filter systematic reviews".ti. (0)
352 51 meta analysis.pt. (114447)
353 52 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (172811)
354 53 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9248)
355 54 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (187935)
356 55 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (11771)
357 56 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (74)
358 57 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (19180)
359 58 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (76)
360 59 medline.tw. and review.pt. (78447)
361 60 (pooled adj3 analy*).tw. (19494)
362 61 (pooled adj3 analy*).kf. (252)
363 62 "cochrane\$".fc_jour. (14819)
364 63 or/51-62 (351089)

365 64 "medline rct filter".ti. (0)
366 65 controlled-clinical-trial.pt. (93661)
367 66 randomized-controlled-trial.pt. (505342)
368 67 randomized controlled trial/ (505342)
369 68 randomi?ed controlled trial?.tw. (174258)
370 69 randomi?ed controlled trial?.kf. (10718)
371 70 random-allocation.tw,kf. (1675)
372 71 double-blind-method.tw,kf. (492)
373 72 single-blind-method.tw,kf. (87)
374 73 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (45322)
375 74 random*.tw,kf. (1130607)
376 75 or/65-74 (1339102)
377 76 comparative study/ (1860907)
378 77 exp case-control studies/ (1076069)
379 **78 49 and 63 (116)+ vraag 1a SR**
380 79 from 78 keep 1-116 (116)
381 80 exp Periodontitis/ (30357)
382 81 exp Periodontal Diseases/ (86898)
383 82 (Necroti* adj2 ulcerati* adj2 (gingivitis or parodontitis)).tw,kw. (277)
384 83 Peri-Implantitis.tw,kw. (2220)
385 84 (Odontogenic adj2 (infect* or inflamma*)).tw,kw. (1205)
386 85 ((Periapical adj2 Granuloma) or (Dental adj3 granuloma)).tw,kw. (210)
387 86 periapical abscess/ or periodontal abscess/ (2366)
388 87 cellulitis.kw. (559)
389 88 10 and 87 (16)
390 89 Abscess/ (27480)
391 90 exp Dentistry/ (402698)
392 91 exp Dental Staff/ (2455)
393 92 Oral Health/ (16302)
394 93 (oral or tooth or teeth or dental or dentist\$).tw,kw. (900038)
395 94 90 or 91 or 92 or 93 (1097532)
396 95 (abscess* or cellulitis or phlegmon* or (odontogenic adj2 infecti*) or dentoalveolar).tw,kw.
397 (86388)
398 96 ((Necrotizing adj2 gingivitis) or periodontitis or periodomtotis or stomatitis).tw,kw. (41182)
399 97 (deep adj2 neck adj2 space adj2 infect*).tw,kw. (146)

400 98 (infect* adj2 hematoma).tw,kw. (1293)
401 99 95 or 96 or 97 or 98 (128345)
402 100 94 and 99 (26498)
403 101 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 (89268)
404 102 100 or 101 (101989)
405 103 17 or 18 or 19 or 21 or 22 or 23 or 24 or 26 or 27 (959706)
406 104 exp Anti-Bacterial Agents/tu (250091)
407 105 103 or 104 (959706)
408 106 89 and 94 (1204)
409 107 102 or 106 (102227)
410 108 105 and 107 (9705)
411 109 108 and 63 (287)
412 110 109 and 48 (284)
413 111 110 (284)
414 112 limit 111 to yr="2000 -Current" (276)
415 113 112 (276)
416 **114 limit 113 to abstracts (272)**
417 115 exp Comment/ (846953)
418 116 editorial/ (527903)
419 117 Animals/ (6600449)
420 118 115 or 116 or 117 (7703545)
421 119 114 not 118 (249)
422 **120 94 and 114 (228)= vraag 2a KPR antibiotica 20200512 SR**

423 **Aanvullende search**

424 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 22, 2020>

425 Search Strategy:

426 -----

427 1 "antibiotica behandeling mondzorgpraktijk".ti. (0)
428 2 exp Oral Surgical Procedures/ (68139)
429 3 exp Surgery, Oral/ (8257)
430 4 exp Dentistry, Operative/ (36444)
431 5 Dental Implants/ (21473)
432 6 Bone Transplantation/ (30842)
433 7 Sinus Floor Augmentation/ (1107)
434 8 exp endodontics/ or apicoectomy/ or dental implantation, endosseous, endodontic/ or re-
435 generative endodontics/ or exp "root canal therapy"/ (28142)

436 9 ((oral or tooth or teeth) adj5 (surg\$ or extract\$ or restor\$ or invas\$ or scale or scaling or
 437 polish\$ or endodontic\$ or "root canal" or apicectom\$ or apicoectom\$)).tw,kw. (55795)
 438 10 (dental or dentist\$).tw,kw. (258121)
 439 11 Oral Hygiene/ (12822)
 440 12 Oral Health/ (16337)
 441 13 or/2-12 (415106)
 442 14 "setting mondzorgpraktijk".ti. (0)
 443 15 *Bacterial Infections/pc (4534)
 444 16 Antibiotic Prophylaxis/ (13800)
 445 17 (antibiotic* or anti?biotic* or antimicrobial* or anti?microbial*).tw,kw. (462413)
 446 18 exp Anti-Bacterial Agents/ (723134)
 447 19 (antibiotic? or (antimicrobial adj2 (treat* or therap*))).tw,kw. (349380)
 448 20 *Bacterial Infections/pc (4534)
 449 21 exp Amoxicillin/ (11203)
 450 22 exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ (2558)
 451 23 augmentin*.tw,kw. (13434)
 452 24 Clindamycin/ (5693)
 453 25 exp Anti-Bacterial Agents/ (723134)
 454 26 Cefazolin/ (2825)
 455 27 Metronidazole/ (12708)
 456 28 or/21-27 (735872)
 457 29 pc.fs. (1275147)
 458 30 (prophyla* or prevent*).tw,kw. (1521889)
 459 31 29 or 30 (2381105)
 460 32 28 and 31 (85274)
 461 33 15 or 16 or 32 (95328)
 462 34 13 and 33 (3218)
 463 35 "Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to pre-
 464 vent complications".fc_titl. (3)
 465 36 "Lindeboom \$".fc_auts. and "2005".fc_pubyr. (19)
 466 37 from 36 keep 4 (1)
 467 38 "segura\$".fc_auts. and "2018".fc_pubyr. and "20".fc_pg. (2)
 468 39 from 38 keep 2 (1)
 469 40 37 or 39 (2)
 470 41 34 and 40 (2)
 471 42 from 35 keep 1 (1)

472 43 "Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and
 473 neck ".fc_titl. (1)
 474 44 42 or 43 (2)
 475 45 34 and 44 (1)
 476 46 34 (3218)
 477 47 limit 46 to yr="2000 -Current" (1960)
 478 48 (dutch or english or german).la. (27301626)
 479 49 47 and 48 (1838)
 480 50 "filter systematic reviews".ti. (0)
 481 51 meta analysis.pt. (114990)
 482 52 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (173702)
 483 53 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9286)
 484 54 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (189033)
 485 55 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (11795)
 486 56 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (76)
 487 57 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (19347)
 488 58 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (77)
 489 59 medline.tw. and review.pt. (78580)
 490 60 (pooled adj3 analy*).tw. (19596)
 491 61 (pooled adj3 analy*).kf. (255)
 492 62 "cochrane\$".fc_jour. (14835)
 493 63 or/51-62 (352671)
 494 64 "medline rct filter".ti. (0)
 495 65 controlled-clinical-trial.pt. (93684)
 496 66 randomized-controlled-trial.pt. (506131)
 497 67 randomized controlled trial/ (506131)
 498 68 randomi?ed controlled trial?.tw. (174915)
 499 69 randomi?ed controlled trial?.kf. (10787)
 500 70 random-allocation.tw,kf. (1678)
 501 71 double-blind-method.tw,kf. (492)
 502 72 single-blind-method.tw,kf. (88)
 503 73 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (45381)
 504 74 random*.tw,kf. (1133469)
 505 75 or/65-74 (1342094)
 506 76 comparative study/ (1861855)

507 77 exp case-control studies/ (1078701)
 508 78 49 and 63 (116)
 509 79 from 78 keep 1-116 (116)
 510 80 exp Periodontitis/ (30378)
 511 81 exp Periodontal Diseases/ (86945)
 512 82 (Necroti* adj2 ulcerati* adj2 (gingivitis or parodontitis)).tw,kw. (277)
 513 83 Peri-Implantitis.tw,kw. (2237)
 514 84 (Odontogenic adj2 (infect* or inflamma*)).tw,kw. (1208)
 515 85 ((Periapical adj2 Granuloma) or (Dental adj3 granuloma)).tw,kw. (210)
 516 86 periapical abscess/ or periodontal abscess/ (2366)
 517 87 cellulitis.kw. (562)
 518 88 10 and 87 (16)
 519 89 Abscess/ (27494)
 520 90 exp Dentistry/ (402922)
 521 91 exp Dental Staff/ (2455)
 522 92 Oral Health/ (16337)
 523 93 (oral or tooth or teeth or dental or dentist\$).tw,kw. (901571)
 524 94 90 or 91 or 92 or 93 (1099128)
 525 95 (abscess* or cellulitis or phlegmon* or (odontogenic adj2 infecti*) or dentoalveolar).tw,kw.
 526 (86519)
 527 96 ((Necrotizing adj2 gingivitis) or periodontitis or periodontitis or stomatitis).tw,kw. (41277)
 528 97 (deep adj2 neck adj2 space adj2 infect*).tw,kw. (146)
 529 98 (infect* adj2 hematoma).tw,kw. (1294)
 530 99 95 or 96 or 97 or 98 (128572)
 531 100 94 and 99 (26564)
 532 101 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 (89336)
 533 102 100 or 101 (102102)
 534 103 17 or 18 or 19 or 21 or 22 or 23 or 24 or 26 or 27 (961410)
 535 104 exp Anti-Bacterial Agents/tu (250351)
 536 105 103 or 104 (961410)
 537 106 89 and 94 (1205)
 538 107 102 or 106 (102340)
 539 108 105 and 107 (9720)
 540 109 108 and 63 (287)
 541 110 109 and 48 (284)

542 111 110 (284)
543 112 limit 111 to yr="2000 -Current" (276)
544 113 112 (276)
545 114 limit 113 to abstracts (272)
546 115 exp Comment/ (849710)
547 116 editorial/ (529259)
548 117 Animals/ (6606977)
549 118 115 or 116 or 117 (7713344)
550 119 114 not 118 (249)
551 120 94 and 114 (228)
552 121 103 (961410)
553 122 microbiological techniques/ or bacteriological techniques/ or exp bacterial typing tech-
554 niques/ or exp microbial sensitivity tests/ (222103)
555 123 bacterial load/ (5993)
556 124 Microbiota/ (16241)
557 125 ((microb* or bacter*) adj2 test*).tw,kw. (15085)
558 126 ((microb* or bact*) adj2 profil*).tw,kw. (6199)
559 127 ((bacter* adj2 load) or microbiota).tw,kw. (47705)
560 128 molecular diagnostic techniques/ or specimen handling/ (38529)
561 129 exp Culture Media/ (159716)
562 130 nucleic acid amplification techniques/ or exp polymerase chain reaction/ (454394)
563 131 polymerase chain reaction?.tw,kw. (242713)
564 132 Cell Culture Techniques/ (47774)
565 133 (checkerboard adj3 hybridization).tw,kw. (361)
566 134 nucleic acid probes/ or dna probes/ or exp dna, complementary/ (94820)
567 135 limit 133 to medline (345)
568 136 mi.fs. (758549)
569 137 ((microb* or bacter*) adj2 techniq*).tw,kw. (3261)
570 138 (bacter* adj2 load).tw,kw. (4686)
571 139 (microbiota or (culture adj2 media)).tw,kw. (63066)
572 140 pcr.tw,kw. (502870)
573 141 (nucleic adj2 acid adj2 probe?).tw,kw. (1401)
574 142 or/122-134 (1129235)
575 143 or/137-141 (569694)
576 144 drug resistance, microbial/ or exp drug resistance, bacterial/ (143467)

577 145 142 or 143 or 144 (1448270)
578 146 103 and 145 (232394)
579 147 "diagnose filter".ti. (0)
580 148 exp "Sensitivity and Specificity"/ (580056)
581 149 sensitivity.tw. (790507)
582 150 sensitivity.kf. (16754)
583 151 specificity.tw. (458008)
584 152 specificity.kf. (7379)
585 153 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (2193)
586 154 ((pre-test or pretest) adj probability).kf. (64)
587 155 ((post-test or posttest) adj probability).tw. (871)
588 156 ((post-test or posttest) adj probability).kf. (16)
589 157 predictive value\$.tw. (107369)
590 158 predictive value\$.kf. (1252)
591 159 likelihood ratio\$.tw. (15384)
592 160 likelihood ratio\$.kf. (564)
593 161 or/148-160 (1467098)
594 162 107 and 145 (7663)
595 163 63 and 162 (80)
596 164 136 and 162 (4602)
597 165 "nibali\$".fc_auts. and "2019".fc_pubyr. (16)
598 166 from 165 keep 11 (1)
599 167 163 and 166 (1)
600 168 145 and 166 (1)
601 169 "Eick\$".fc_auts. and "2018".fc_pubyr. (247)
602 170 63 and 145 and 107 (80)
603 171 170 and 48 (80)
604 172 171 (80)
605 173 limit 172 to yr="1990 -Current" (79)
606 174 "eick \$".fc_auts. and "2018".fc_pubyr. and "3031".fc_pg. (1)
607 175 "Preus \$".fc_auts. and "2013".fc_pubyr. and "1075".fc_pg. (1)
608 176 "Ardila \$".fc_auts. and "2015".fc_pubyr. and "160".fc_pg. (1)
609 177 174 or 175 or 176 (3)
610 178 145 and 107 and 177 (3)
611 179 145 and 107 (7663)

612 180 "medline rct filter".ti. (0)
613 181 controlled-clinical-trial.pt. (93684)
614 182 randomized-controlled-trial.pt. (506131)
615 183 randomized controlled trial/ (506131)
616 184 randomi?ed controlled trial?.tw. (174915)
617 185 randomi?ed controlled trial?.kf. (10787)
618 186 random-allocation.tw,kf. (1678)
619 187 double-blind-method.tw,kf. (492)
620 188 single-blind-method.tw,kf. (88)
621 189 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (45381)
622 190 random*.tw,kf. (1133469)
623 191 or/181-190 (1342094)
624 192 179 and 191 (726)
625 193 136 and 192 (484)
626 194 178 and 193 (2)
627 195 193 (484)
628 196 limit 195 to yr="1990 -Current" (467)
629 197 13 and 196 (168)
630 198 Sinus Floor Augmentation/ (1107)
631 199 (sinus adj2 floor adj augme*).tw,kw. (509)
632 200 (sinus adj2 floor adj (augme* or elevat*)).tw,kw. (1111)
633 201 (sinus adj2 augment* adj therap*).tw,kw. (8)
634 202 or/198-201 (1697)
635 203 202 and 33 (11)
636 204 Maxillary Sinus/ (10048)
637 205 Bone Transplantation/ (30842)
638 206 204 and 205 (1012)
639 207 (sinus adj5 graft*).tw,kw. (1294)
640 208 202 or 206 or 207 (2823)
641 209 **208 and 33 (17) = aanvulling 1c**
642 210 apicoectomy/ (1555)
643 211 (apicectom\$ or apicoectom\$ or (apical adj2 (surg* or resect* or remov*))).tw,kw. (1457)
644 212 210 or 211 (2381)
645 213 212 and 33 (10)
646 214 *"Periapical Periodontitis"/ (1790)

647 215 37 and 33 (1)
648 216 213 and 37 (1)
649 217 213 and 38 (0)
650 218 *"Periapical Periodontitis"/su (153)
651 219 212 or 218 (2477)
652 220 33 and 219 (11)= aanvulling vr1f
653 221 (85 or 86) and 105 (546)
654 222 221 and (75 or 76 or 77) (86)
655 223 222 and 48 (74)
656 224 223 (74)
657 225 limit 224 to yr="2000 -Current" (43)= aanvulling vr 2a
658
659 2^e aanvullende search
660 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 04, 2021>
661 Search Strategy:
662 -----
663 1 "Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy
664 in a randomized controlled crossover clinical ".fc_titl. (1)
665 2 "mombelli\$.fc_auts. and "2013".fc_pubyr. and "715".fc_pg. (1)
666 3 "mombelli\$.fc_auts. and "2016".fc_pubyr. and "539".fc_pg. (1)
667 4 "mombelli1\$.fc_auts. and "2019".fc_pubyr. and "188".fc_pg. (0)
668 5 "mombelli\$.fc_auts. and "2019".fc_pubyr. (14)
669 6 from 5 keep 12 (1)
670 7 1 or 2 or 3 or 6 (4)
671 8 from 7 keep 1-4 (4)
672 9 guided tissue regeneration/ or guided tissue regeneration, periodontal/ (5853)
673 10 bone regeneration/ or osseointegration/ (24996)
674 11 ((bone adj2 regenerat*) or (guided adj2 tissue adj2 regenerat*)).tw,kw. (17367)
675 12 (bone adj2 transplant*).tw,kw. (36187)
676 13 Bone Transplantation/ (31278)
677 14 exp Surgical Flaps/ (62237)
678 15 exp Oral Surgical Procedures, Preprosthetic/ (27027)
679 16 (surgical adj2 flap?).tw,kw. (767)
680 17 exp Periodontics/ (25708)
681 18 (periodontic? or periodont*).tw,kw. (79335)

682 19 (scaling or (root adj2 planing) or gingivectom*or gingivoplas* or (subgingival adj2 cu-
 683 rett*).tw,kw. (53729)
 684 20 or/9-19 (306601)
 685 21 *Bacterial Infections/pc (4593)
 686 22 Antibiotic Prophylaxis/ (14168)
 687 23 (antibiotic* or anti?biotic* or antimicrobial* or anti?microbial*).tw,kw. (484868)
 688 24 exp Anti-Bacterial Agents/ (737301)
 689 25 (antibiotic? or (antimicrobial adj2 (treat* or therap*))).tw,kw. (364854)
 690 26 *Bacterial Infections/pc (4593)
 691 27 exp Amoxicillin/ (11414)
 692 28 exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ (2607)
 693 29 augmentin*.tw,kw. (14113)
 694 30 Clindamycin/ (5752)
 695 31 exp Anti-Bacterial Agents/ (737301)
 696 32 Cefazolin/ (2887)
 697 33 Metronidazole/ (12881)
 698 34 or/27-33 (750706)
 699 35 pc.fs. (1312212)
 700 36 (prophyla* or prevent* or premedicat* or perioperativ*).tw,kw. (1687315)
 701 37 35 or 36 (2560622)
 702 38 34 and 37 (88194)
 703 39 Antibiotic Prophylaxis/ (14168)
 704 40 (antibiotic* or anti?biotic* or antimicrobial* or anti?microbial*).tw,kw. (484868)
 705 41 38 or 39 or 40 (540902)
 706 42 20 and 41 (8499)
 707 43 exp Oral Surgical Procedures/ (69563)
 708 44 exp Surgery, Oral/ (8492)
 709 45 exp Dentistry, Operative/ (36810)
 710 46 Dental Implants/ (22424)
 711 47 Sinus Floor Augmentation/ (1188)
 712 48 exp endodontics/ or apicoectomy/ or dental implantation, endosseous, endodontic/ or re-
 713 generative endodontics/ or exp "root canal therapy"/ (28586)
 714 49 ((oral or tooth or teeth) adj5 (surg\$ or extract\$ or restor\$ or invas\$ or scale or scaling or
 715 polish\$ or endodontic\$ or "root canal" or apicectom\$ or apicoectom\$)).tw,kw. (58101)
 716 50 (dental or dentist\$).tw,kw. (266532)
 717 51 Oral Hygiene/ (13047)

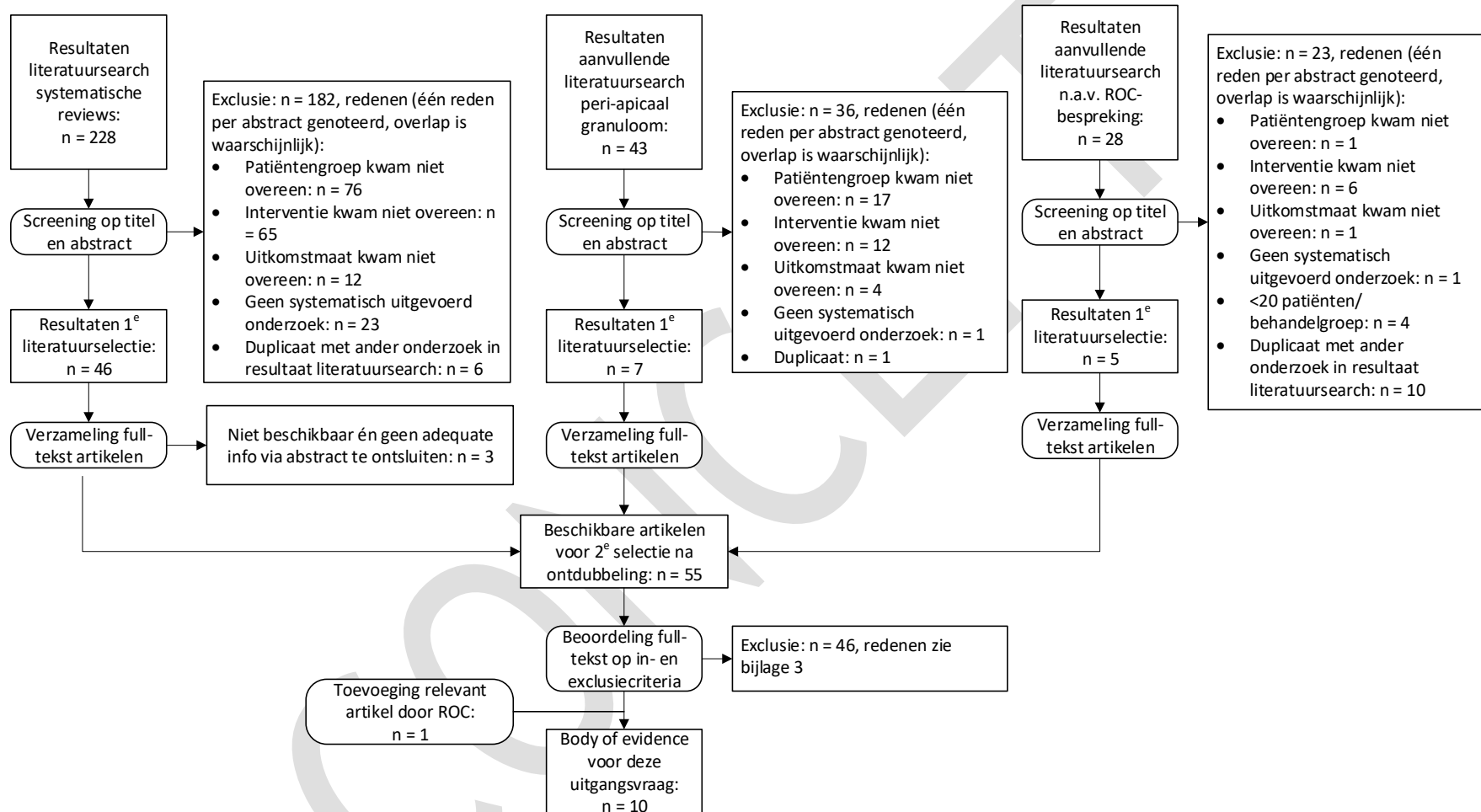
718 52 Oral Health/ (17095)
719 53 or/43-52 (402304)=setting mondzorg
720 54 42 and 53 (2298)
721 55 (dutch or english or german).la. (28240160)
722 56 54 and 55 (2182)
723 57 56 (2182)
724 58 limit 57 to yr="2000 -Current" (1703)
725 59 "filter systematic reviews".ti. (0)
726 60 meta analysis.pt. (124443)
727 61 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (192594)
728 62 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10032)
729 63 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (212872)
730 64 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (12618)
731 65 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (80)
732 66 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (22901)
733 67 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (81)
734 68 medline.tw. and review.pt. (81336)
735 69 (pooled adj3 analy*).tw. (21439)
736 70 (pooled adj3 analy*).kf. (293)
737 71 "cochrane\$".fc_jour. (15154)
738 72 or/60-71 (385675)
739 73 "medline rct filter".ti. (0)
740 74 controlled-clinical-trial.pt. (93997)
741 75 randomized-controlled-trial.pt. (519987)
742 76 randomized controlled trial/ (519987)
743 77 randomi?ed controlled trial?.tw. (189189)
744 78 randomi?ed controlled trial?.kf. (12407)
745 79 random-allocation.tw,kf. (1771)
746 80 double-blind-method.tw,kf. (502)
747 81 single-blind-method.tw,kf. (90)
748 82 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (46802)
749 83 random*.tw,kf. (1191499)
750 84 or/74-83 (1402182)
751 85 58 and 72 (121)=vraag 1 SR= talen + setting mondzorg + antibiotica prophylaxe of peri-
752 operatief + SR filter

753 86 (58 and 84) not 72 (245)=vraag 1 rct
 754 87 Aggregatibacter actinomycetemcomitans/ (2853)
 755 88 aggregatibacter*.tw,kw. (1897)
 756 89 87 or 88 (3805)
 757 90 27 or 28 or 33 (22655)
 758 91 metromidazol*.tw,kw. (4)
 759 92 90 or 91 (22657)
 760 93 exp Periodontitis/ (31067)
 761 94 exp Periodontal Diseases/ (88399)
 762 95 (Necroti* adj2 ulcerati* adj2 (gingivitis or parodontitis)).tw,kw. (279)
 763 96 ((Necrotizing adj2 gingivitis) or periodontitis or periodontitis or stomatitis).tw,kw. (43146)
 764 97 (deep adj2 neck adj2 space adj2 infect*).tw,kw. (156)
 765 98 (infect* adj2 hematoma).tw,kw. (1374)
 766 99 ((Necrotizing adj2 gingivitis) or periodontitis or periodontitis).tw,kw. (28241)
 767 100 93 or 94 or 95 or 97 or 98 or 99 (98029)
 768 101 gingivitis/ or gingival pocket/ or gingivitis, necrotizing ulcerative/ (11479)
 769 102 100 or 101 (98029)
 770 103 92 and 102 (938)
 771 104 89 and 103 (121)
 772 105 55 and 104 (121)
 773 106 105 (121)
 774 107 limit 106 to yr="2000 -Current" (75)
 775 108 107 and (84 or 72) (28)=vraag 2=talen + aggregatibacter + specifieke antibiotica + P
 776 vraag 2 (=set 102)
 777 109 from 108 keep 1-28 (28)
 778 110 96 or 101 (52222)
 779 111 (Necroti* adj2 ulcerati* adj2 (gingivitis or parodontitis)).tw,kw. (279)
 780 112 110 or 111 (52230)
 781 113 gingivitis, necrotizing ulcerative/ (1129)
 782 114 99 or 111 or 113 (29091)
 783 115 gingivitis, necrotizing ulcerative/mi (113)
 784 116 mi.fs. (776823)
 785 117 114 and 116 (6085)
 786 118 115 or 117 (6085)
 787 119 Peri-Implantitis.tw,kw. (2483)

788 120 periapical abscess/ or periodontal abscess/ (2367)
 789 121 Abscess/ (27736)
 790 122 abscess*.tw,kw. (77384)
 791 123 102 or 119 or 120 or 121 or 122 (182123)
 792 124 microbiological techniques/ or bacteriological techniques/ or exp bacterial typing tech-
 793 niques/ or exp microbial sensitivity tests/ (227459)
 794 125 bacterial load/ (6205)
 795 126 Microbiota/ (19286)
 796 127 ((microb* or bacter*) adj2 test*).tw,kw. (15737)
 797 128 ((microb* or bact*) adj2 profil*).tw,kw. (7027)
 798 129 ((bacter* adj2 load) or microbiota).tw,kw. (54768)
 799 130 molecular diagnostic techniques/ or specimen handling/ (39892)
 800 131 exp Culture Media/ (162017)
 801 132 nucleic acid amplification techniques/ or exp polymerase chain reaction/ (459997)
 802 133 polymerase chain reaction?.tw,kw. (252158)
 803 134 Cell Culture Techniques/ (49074)
 804 135 (checkerboard adj3 hybridization).tw,kw. (376)
 805 136 nucleic acid probes/ or dna probes/ or exp dna, complementary/ (95209)
 806 137 ((microb* or bacter*) adj2 techniq*).tw,kw. (3378)
 807 138 (bacter* adj2 load).tw,kw. (5016)
 808 139 (microbiota or (culture adj2 media)).tw,kw. (70458)
 809 140 pcr.tw,kw. (526084)
 810 141 (nucleic adj2 acid adj2 probe?).tw,kw. (1429)
 811 142 or/124-141 (1414997)
 812 143 116 or 142 (1967444)
 813 144 102 or 111 or 113 or 123 (182123)
 814 145 143 and 144 (33504)
 815 146 2 and 145 (1)
 816 147 84 and 145 (1706)
 817 148 55 and 147 (1627)
 818 149 148 (1627)
 819 150 limit 149 to yr="2000 -Current" (1207)
 820 151 mi.fs. (776823)
 821 152 150 and 151 (918)
 822 153 152 (918)

823 154 limit 153 to (abstracts and humans) (836)
824 155 limit 154 to dentistry journals (564)
825 156 *"Anti-Bacterial Agents"/ (216564)
826 157 155 and 156 (102)
827 158 *Bacterial Infections/dt (12727)
828 **159 23 or 24 or 25 or 158 (978612)=antibiotica**
829 160 155 and 159 (206)
830 161 148 and 159 and 151 (601)=talen + microbiologisch onderzoek + microbiology + rct + P
831 **thk met ingrepen of gingivitis**
832 162 161 (601)
833 163 limit 162 to yr="1990 -Current" (528)
834 164 163 (528)
835 165 limit 164 to (abstracts and humans) (483)
836 **166 limit 165 to dentistry journals (303)= vraag 3**

Bijlage 2. Literatuurselectie



Bijlage 3. Lijst met geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen zijn mogelijk)
Al-Nawas, 2009(50)	<20 patiënten per studie-arm
Angaji, 2010(4)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Assem, 2017(5)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Blatt, 2019(6)	Zeer algemeen overzichtsartikel
Bonito, 2005(7)	Geen systemische antibiotica
Bono, 2010(8)	Geen vergelijking tussen wel en geen antibioticumgebruik
Chambrone, 2016(9)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Del Fabbro, 2016(11)	Geen therapeutische antibiotica
Dufty, 2017(12)	Geen systematisch onderzoek over effect antibiotica
Esposito, 2010(13)	Gaat niet over antibiotica
Faggion, 2014(14)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Fritoli, 2015(15)	Geen vergelijking met geen antibioticum
Garcia Canas, 2015(16)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Guerrero, 2014(58)	Dubbeling met eerder geïncludeerde studies
Herrera, 2012(21)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Herrera, 2008(20)	Gaat niet over effect antibiotica
Herrera, 2000(51)	Geen vergelijking met geen antibioticum
Jagannathan, 2019(23)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Javed, 2013(24)	Review bevatte geen RCT's over systemische behandeling met antibiotica
John, 2017(25)	Geen vergelijking met geen antibioticum
Kilnge, 2002(27)	Review bevatte één relevante RCT over systemische behandeling met antibiotica bij peri-implantitis; hierin <20 patiënten per studie-arm
Kolakovic, 2014(28)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Kotsovilis, 2008(29)	Gaat niet over antibiotica
Kuriyama, 2005(52)	Geen systematische review of RCT
Martins, 2017(30)	Geen vergelijking met geen antibioticum
Matijevic, 2009(53)	Effect antibiotica niet te bepalen vanwege aanvullende interventie
Matthews, 2003(31)	Geïncludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Mombelli, 2015	Geen vergelijking met geen antibiotica/placebo
O'Rourke, 2017(33)	Systematische review van te lage kwaliteit
Piacentini, 2019(56)	Niet de juiste patiëntengroep
Pretzl, 2019(34)	Consensus rapport
Rajendra, 2016(36)	Geen systematisch onderzoek

Santos, 2015(37)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Sgolastra, 2014(41)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Sgolastra, 2012(40)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Sgolastra, 2012(38)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Sgolastra, 2011(39)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Souto, 2018(43)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Sutherland, 2003(44)	Gaat niet over parodontitis
Veitz-Keenan, 2014(54)	Geen systematisch onderzoek
Warnke, 2008(55)	Geen vergelijking met geen antibioticum
Yap, 2019(46)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Zandbergen, 2013(47)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Zandbergen, 2016(48)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit
Zhang, 2016(49)	Geïnccludeerde relevante studies ook opgenomen in uitgebreidere review die in selectie zit

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken

Parodontitis (incl. NUG, NUP, gingivitis, periodontitis)

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		
Grellmann (17)	2016	13 RCT's bij >395 (bij een aantal studies is het aantal patiënten niet vermeld) met diabetes en chronische parodontitis	Systemische antibiotica (amoxicilline + clavulaanzuur of doxycycline of azithromycine of amoxicilline + metronidazol) (waarschijnlijk naast scaling en root planing)	Geen antibioticum of placebo (naast scaling en root planing)	- Verandering in CAL (Clinical Attachment Level) - Verandering in PD (probe depth) - Verandering in BOP (bleeding on probing) - Ontsteking gingiva	Antibiotica vs geen antibiotica: - CAL: WMD (weighted mean difference): -0,24 (95%BI: -0,47 tot -0,02) - PD: WMD: -0,19 (95%BI: -0,31 tot -0,07) - BOP: WMD -1,91 (95%BI: -6,32 tot 2,51) - Ontsteking gingiva: geen kwantitatieve resultaten; geen significant verschil	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Matig	Behoorlijke risk of bias in de geïncludeerde studies, weinig info over meta-analyse	
Herrera (22)	2002	23 RCT's en 2 CCT's met 1489 patiënten met chronische en agressieve parodontitis	Antibiotica in verschillende regimes in combinatie met scaling en root planing	Scaling en root planing zonder antibiotica of met placebo	- Verandering in CAL - Verandering in PD	Resultaten alleen voor chronische parodontitis: Spiramycine: - CAL (bij PD>6 mm): 0,26 (95%BI: -0,04 tot 0,57) - PD: 0,41 (95%BI: 0,08 tot 0,73) Amoxicilline/metronidazol:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Matig	Forse risk of bias in de geïncludeerde studies Beperkte weergave resultaten	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)									Opmerkingen
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuurssearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review		
						<ul style="list-style-type: none"> - CAL (bij PD>6 mm): 0,45 (95%BI: 0,19 tot 0,71) - CAL (bij PD 4-6mm): 0,15 (95%BI: -0,17 tot 0,48) Metronidazol: CAL (bij PD>6 mm): : 0,55 (95%BI: -0,02 tot 1,12) 										
Keestra(26)	2015	43 (veelal dubbelblinde) RCT's met chronische parodontitis (totaal aantal niet duidelijk; voor uitkomstmaten CAL en PD 1506)	Antibiotica in verschillende regimes + scaling en root planing	Geen antibiotica of placebo + scaling en root planing	<ul style="list-style-type: none"> - Verandering in CAL - Verandering in PD - Bloeding bij sonderen 	Zie bijlage 5	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk		
Rabelo(35)	2015	11 RCT's met in totaal 388 patiënten met agressive parodontitis	Antibiotica in verschillende regimes + scaling en root planing	Geen antibiotica of placebo + scaling en root planing	<ul style="list-style-type: none"> - Verandering in CAL - Verandering in PD 	<p>Azithromycine vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAL: WMD: 0,51 mm (95%BI: 0,06 tot 0,96) - PD: WMD: 0,67 mm (95%BI: -0,08 tot 1,41) <p>Doxycycline vs geen antibiotica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAL: WMD: 0,51 mm (95%BI: -0,11 tot 1,14) 	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk	Forse risk of bias in de geïncludeerde studies	

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		
						<ul style="list-style-type: none"> - PD: WMD: 0,24 mm (95%BI: -0,21 tot 0,70) Metronidazol vs geen antibiotica: - CAL: WMD: 1,08 mm (95%BI: 0,54 tot 1,62) - PD: WMD: 1,05 mm (95%BI: 0,62 tot 1,48) Metronidazol + amoxicilline vs geen antibioticum of placebo: - CAL: WMD: 0,45 mm (95%BI: 0,33 tot 0,56) - PD: WMD: 0,53 mm (95%BI: 0,45 tot 0,61) 										
Smiley(42)	2015	Systematische review over aanvullende maatregelen naast scaling en root planing bij patiënten met chronische parodontitis. Voor deel over doxycycline (20 mg 2dd): 11	Antibiotica in verschillende regimes + scaling en root planing	Geen antibiotica of placebo + scaling en root planing	- Verandering in CAL	<ul style="list-style-type: none"> - Doxycycline: CAL: MD: 0,35 (95%BI: 0,15 tot 0,56) - Overige systemische antibiotica: MD: 0,35 (95%BI: 0,20 tot 0,51); forse heterogeniteit v.d. data; beste resultaat voor clarithromycine 	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Redelijk	Mogelijk forse risk of bias in de geïnccludeerde studies Heterogeniteit v.d. data	

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		
		RCT's met in totaal 815 patiënten Voor deel over overige systemische antibiotica: 24 RCT's met 1086 patiënten														
Nibaldi(32)	2019	5 RCT's met in totaal 280 patiënten met parodontitis (agresief, dan wel chronisch)	Antibiotica in verschillende regimes	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Verandering in clinical attachment level (CAL) na 6 mnd - Verandering in probe diepte (PD) na 6 mnd - in relatie tot uitkomst microbiologisch onderzoek, waarbij met name gekeken is naar Aggregatibacter actinomycetemcomitans 	<p>Relatie met uitkomst test A.actinomycetemcomitans: Verandering in CAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bij patiënten met PD 4-6 mm initieel: MD: -0,08 (95%BI: -0,39 tot 0,23) - Bij patiënten met PD ≥ 7 mm initieel: MD: -0,38 (95%BI: -1,03 tot 0,27) <p>Verandering in PD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bij patiënten met PD 4-6 mm initieel: MD: -0,28 (95%BI: -1,06 tot 0,50) - Bij patiënten met PD ≥ 7 mm initieel: MD: 1,16 (95%BI: -5,37 tot 7,68) 	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Groot		

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		
Keestra(61)	2015	14 RCT's bij patiënten met agresieve parodontitis; 386 patiënten voor uitkomstmaten pocketdiepte en clinical attachment level	Antibiotica in verschillende regimes + scaling en root planing	Geen antibiotica of placebo + scaling en root planing	- Verandering in CAL - Verandering in PD - Bloeding bij sonderen	Zie bijlage 5	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Redelijk		

PD: pocketdiepte

RCT's

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		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	
Buchmann(57)	2010	Dubbelblinde RCT	Priveklinik, Duitsland	68 patiënten met agresieve parodontitis (gem. lft 42) pocketdiepte	Scaling en root planing met 3 x 500 mg amoxicilline + 3 x	Scaling en root planing met placebo	- Pocketdiepte - Clinical Attachment Level (CAL)	Vershil na 3 weken follow-up: - Pocketdiepte: o Antibiotica: 2,4 mm (sd 0,6) o Placebo: 1,7 (sd 0,7) o Niet significant verschil - CAL: o Antibiotica: 2,1 mm (sd 0,7) o Placebo: 1,3 (sd 0,5) o Niet significant verschil	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias		Zeeronduidelijke rapportage

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (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	
				>5 mm, destructie parodontaal weefsel, mobiliteit van elementen (29 patiënten met chronische parodontitis zijn buiten beschouwing gelaten in deze review; bij deze groep werd niet vergeleken met een groep zonder	250 mg metronidazol 7 dagen											

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud						Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen																																																																																	
		Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (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																																																																																
				antibiotica/placebo)																																																																																												
Mombelli(60)	2013	Dubbelblinde placebo-geduceerde RCT	Universitaire tandheelkundige kliniek, Zwitserland	82 verder gezonde patiënten met onbehandelde matig tot ernstige parodontitis; 38% vrouw, gem. lft. 49 jr	Scaling en root planning met antibiotica: 375 amoxicilline + 500 mg metronidazol 3dd 7 dagen (AB)	Scaling en root planning met placebo	Na 3 maanden: - Gingivale index - Pocketdiepte - Recessie - Bloeden bij sonderen - Pusafvoer Daarbij is steeds onderscheid gemaakt o.b.v. microbiologie-status: Aggregatibacter	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Test</th> <th rowspan="2">P Value† (placebo versus test)</th> <th rowspan="2">P Value‡ (Aa+ versus Aa-)</th> </tr> <tr> <th>Aa+</th> <th>Aa-</th> <th>Aa+</th> <th>Aa-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>22</td> <td>22</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD (mm)*</td> <td>3.2 ± 1.2</td> <td>3.3 ± 1.0</td> <td>2.7 ± 0.9</td> <td>3.1 ± 0.7</td> <td><0.01</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>REC (mm)*</td> <td>1.3 ± 1.3</td> <td>1.3 ± 1.2</td> <td>1.0 ± 1.0</td> <td>1.7 ± 1.4</td> <td>1.00</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>BOP (%)*</td> <td>35.5 ± 47.9</td> <td>26.4 ± 44.1</td> <td>26.6 ± 44.2</td> <td>19.9 ± 39.9</td> <td>0.04</td> <td>0.14</td> </tr> <tr> <td>GI score*</td> <td>0.2 ± 0.4</td> <td>0.3 ± 0.4</td> <td>0.2 ± 0.4</td> <td>0.3 ± 0.5</td> <td>0.71</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>PS (%)*</td> <td>34.6 ± 47.6</td> <td>26.1 ± 43.9</td> <td>38.5 ± 48.7</td> <td>31.2 ± 46.3</td> <td>0.54</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>PD >4 and BOP+ (number of sites)*</td> <td>6.7 ± 8.7</td> <td>4.7 ± 6.6</td> <td>2.6 ± 4.7</td> <td>1.6 ± 2.5</td> <td><0.01</td> <td>0.27</td> </tr> <tr> <td>PD >4 and BOP+ (% sites at diseased teeth)*</td> <td>8.9 ± 28.5</td> <td>5.7 ± 23.2</td> <td>3.2 ± 17.7</td> <td>2.0 ± 14.1</td> <td><0.001</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Achieved 10-fold reduction of PD >4 and BOP+ (n) (%)</td> <td>6 (31.6)</td> <td>10 (52.6)</td> <td>17 (77.3)</td> <td>18 (81.8)</td> <td><0.001</td> <td>0.26</td> </tr> <tr> <td>Achieved ≤5% PD >4 and BOP+ at diseased teeth (n) (%)</td> <td>10 (52.6)</td> <td>13 (68.4)</td> <td>18 (81.8)</td> <td>19 (86.4)</td> <td>0.02</td> <td>0.32</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Data are mean ± SD values. † Difference between placebo and test groups irrespective of microbiologic status. ‡ Difference between Aa+ and Aa- irrespective of treatment group.</p>	Parameters	Placebo		Test		P Value† (placebo versus test)	P Value‡ (Aa+ versus Aa-)	Aa+	Aa-	Aa+	Aa-	n	19	19	22	22			PD (mm)*	3.2 ± 1.2	3.3 ± 1.0	2.7 ± 0.9	3.1 ± 0.7	<0.01	<0.001	REC (mm)*	1.3 ± 1.3	1.3 ± 1.2	1.0 ± 1.0	1.7 ± 1.4	1.00	0.03	BOP (%)*	35.5 ± 47.9	26.4 ± 44.1	26.6 ± 44.2	19.9 ± 39.9	0.04	0.14	GI score*	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.71	0.003	PS (%)*	34.6 ± 47.6	26.1 ± 43.9	38.5 ± 48.7	31.2 ± 46.3	0.54	0.10	PD >4 and BOP+ (number of sites)*	6.7 ± 8.7	4.7 ± 6.6	2.6 ± 4.7	1.6 ± 2.5	<0.01	0.27	PD >4 and BOP+ (% sites at diseased teeth)*	8.9 ± 28.5	5.7 ± 23.2	3.2 ± 17.7	2.0 ± 14.1	<0.001	0.15	Achieved 10-fold reduction of PD >4 and BOP+ (n) (%)	6 (31.6)	10 (52.6)	17 (77.3)	18 (81.8)	<0.001	0.26	Achieved ≤5% PD >4 and BOP+ at diseased teeth (n) (%)	10 (52.6)	13 (68.4)	18 (81.8)	19 (86.4)	0.02	0.32	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	-	
Parameters	Placebo		Test		P Value† (placebo versus test)	P Value‡ (Aa+ versus Aa-)																																																																																										
	Aa+	Aa-	Aa+	Aa-																																																																																												
n	19	19	22	22																																																																																												
PD (mm)*	3.2 ± 1.2	3.3 ± 1.0	2.7 ± 0.9	3.1 ± 0.7	<0.01	<0.001																																																																																										
REC (mm)*	1.3 ± 1.3	1.3 ± 1.2	1.0 ± 1.0	1.7 ± 1.4	1.00	0.03																																																																																										
BOP (%)*	35.5 ± 47.9	26.4 ± 44.1	26.6 ± 44.2	19.9 ± 39.9	0.04	0.14																																																																																										
GI score*	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.71	0.003																																																																																										
PS (%)*	34.6 ± 47.6	26.1 ± 43.9	38.5 ± 48.7	31.2 ± 46.3	0.54	0.10																																																																																										
PD >4 and BOP+ (number of sites)*	6.7 ± 8.7	4.7 ± 6.6	2.6 ± 4.7	1.6 ± 2.5	<0.01	0.27																																																																																										
PD >4 and BOP+ (% sites at diseased teeth)*	8.9 ± 28.5	5.7 ± 23.2	3.2 ± 17.7	2.0 ± 14.1	<0.001	0.15																																																																																										
Achieved 10-fold reduction of PD >4 and BOP+ (n) (%)	6 (31.6)	10 (52.6)	17 (77.3)	18 (81.8)	<0.001	0.26																																																																																										
Achieved ≤5% PD >4 and BOP+ at diseased teeth (n) (%)	10 (52.6)	13 (68.4)	18 (81.8)	19 (86.4)	0.02	0.32																																																																																										

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		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	
							actinomycescomitans (Aa) + of -									

Peri-implantitis

Geen relevante studies beschikbaar.

Dentogene infecties

Geen relevante studies beschikbaar.

Peri-apicaal granuloom/parodontitis apicalis/Abces

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		
Cope(10)	2018	2 RCT's met in totaal 79 patiënten met een acuut apicaal abces, peri-apicale zwelling of tandpijn met peri-apicale radioluentie	Penicilline 500 mg elke 6 uur 7 dagen + chirurgisch ingrijpen	Placebo + chirurgisch ingrijpen	- Pijn - Zwelling - Incidentie endodontische 'flare up'	Penicilline vs placebo: Pijn: - Na 24 uur: MD: -0,03 (95%BI: -0,53 tot 0,47) - Na 48 uur: MD: 0,32 (95%BI: -0,22 tot 0,86)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Goede review, maar beperkte data	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)									Opmerkingen	
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studie-protocol gebruikt	Adequate literatuursuche	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geselecteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algemeen vertrouwen in resultaten review			
						<ul style="list-style-type: none"> - 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) 											

Bijlage 5. Meta-analyses antibiotica bij parodontitis

ANTIBIOTICA BIJ PARODONTITIS	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
CHRONISCHE PARODONTITIS	39
<i>Metronidazol vs placebo/geen antibiotica</i>	40
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte	40
Follow-up 3 maanden	40
Follow-up 6 maanden	40
Follow-up 12 maanden	40
Uitkomstmaat: Pocketdiepte reductie moderate pockets (4-6 mm)	40
Follow-up 3 maanden	40
Follow-up 6 maanden	40
Follow-up 12 maanden	40
Uitkomstmaat: Pocketdiepte reductie diepe pockets (> 6 mm)	41
Follow-up 3 maanden	41
Follow-up 6 maanden	41
Follow-up 12 maanden	41
Uitkomstmaat: CAL gain	41
Follow-up 3 maanden	41
Follow-up 6 maanden	41
Follow-up 12 maanden	41
Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)	41
Follow-up 3 maanden	41
Follow-up 6 maanden	42
Follow-up 12 maanden	42
Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)	42
Follow-up 3 maanden	42
Follow-up 6 maanden	42
Follow-up 12 maanden	42
Uitkomstmaat: Bleeding on probing	42
Follow-up 3 maanden	42
Follow-up 6 maanden	42
Follow-up 12 maanden	43
<i>Metronidazol + amoxicilline vs placebo/geen antibiotica</i>	43
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte	43
Follow-up 3 maanden	43
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	43
Follow-up 6 maanden	43
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	43
Follow-up 12 maanden	44
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	44
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte moderate pockets (4-6 mm)	44
Follow-up 3 maanden	44
Follow-up 6 maanden	44
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	44
Follow-up 12 maanden	44
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte diepe pockets (>6 mm)	45
Follow-up 3 maanden	45
Follow-up 6 maanden	45
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	45
Follow-up 12 maanden	45
Uitkomstmaat: CAL gain	45
Follow-up 3 maanden	45
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	45
Follow-up 6 maanden	46
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	46
Follow-up 12 maanden	46
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	46
Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)	46
Follow-up 3 maanden	46

Follow-up 6 maanden.....	47
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	47
Follow-up 12 maanden	47
Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)	47
Follow-up 3 maanden.....	47
Follow-up 6 maanden.....	47
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	47
Follow-up 12 maanden	48
Uitkomstmaat: Bleeding on probing	48
Follow-up 3 maanden.....	48
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	48
Follow-up 6 maanden.....	48
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	48
Follow-up 12 maanden	49
<i>Azithromycine vs placebo/geen antibiotica..... Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</i>	
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Follow-up 3 maanden.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Follow-up 6 maanden.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Follow-up 12 maanden	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
AGRESSIEVE PARODONTITIS	49
<i>Metronidazol vs placebo/geen antibiotica</i>	50
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte	50
Follow-up 3 maanden.....	50
Uitkomstmaat: CAL gain.....	50
Follow-up 3 maanden.....	50
Follow-up 6 maanden.....	50
Uitkomstmaat: Bleeding on probing	50
Follow-up 3 maanden.....	50
Follow-up 6 maanden.....	50
<i>Metronidazol + amoxicilline vs placebo/geen antibiotica</i>	50
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte	50
Follow-up 3 maanden.....	50
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	50
Follow-up 6 maanden.....	51
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	51
Follow-up 12 maanden	51
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte moderate pockets (4-6 mm)	51
Follow-up 3 maanden.....	51
Follow-up 6 maanden.....	51
Follow-up 12 maanden	52
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte diepe pockets (>6 mm)	52
Follow-up 3 maanden.....	52
Follow-up 6 maanden.....	52
Follow-up 12 maanden	52
Uitkomstmaat: CAL gain.....	52
Follow-up 3 maanden.....	52
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	52
Follow-up 6 maanden.....	53
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	53
Follow-up 12 maanden	53
Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)	53
Follow-up 3 maanden.....	53
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	53
Follow-up 6 maanden.....	54
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	54
Follow-up 12 maanden	54
Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)	54

Follow-up 3 maanden.....	54
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	54
Follow-up 6 maanden.....	54
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	55
Follow-up 12 maanden	55
Uitkomstmaat: Bleeding on probing	55
Follow-up 3 maanden.....	55
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	55
Follow-up 6 maanden.....	55
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies	56
Follow-up 12 maanden	56

Chronische parodontitis

Relevante studies uit *Keestra J Periodont Res 2015; 50: 294-314*

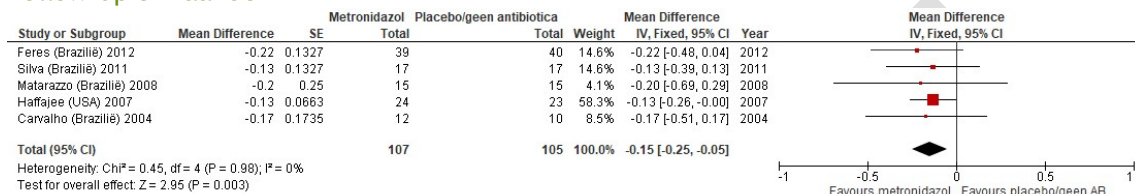
Studie id	Land	Rokers geïncludeerd
Metronidazol		
Feres, 2012	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Silva, 2011	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Matarazzo, 2008	Brazilië	Rokers: ten minste 10 sigaretten/dag de laatste 5 jaar
Haffajee, 2007	USA	9/98 patiënten rokers
Carvalho, 2004	Brazilië	12/44 patiënten rokers
Rooney, 2002	UK	Geen info over rookgedrag
Palmer, 1998	UK	Geen info bekend (artikel niet full-tekst beschikbaar)
Metronidazol + amoxicilline		
Feres, 2012	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Goodson, 2012	USA	75/187 patiënten rokers
Silva, 2011	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Ribeiro, 2009	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Cionca, 2009	Zwitserland	16/47 patiënten rokers
Matarazzo, 2008	Brazilië	Rokers: ten minste 10 sigaretten/dag de laatste 5 jaar
Ehmke, 2005	Duitsland	3/35 patiënten rokers
Carvalho, 2004	Brazilië	12/44 patiënten rokers
Rooney, 2002	UK	Geen info over rookgedrag
Winkel, 2001	Nederland	32/49 patiënten rokers
Berglundh, 1998	Zweden	Geen info over rookgedrag
Azithromycine		
Han, 2012	Turkije	13/28 patiënten rokers
Sampaio, 2011	Brazilië	10/40 patiënten rokers
Oteo, 2010	Spanje	8/15 patiënten rokers
Yashima, 2009	Japan	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria

Gomi, 2007	Japan	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria
Haffajee, 2007	USA	9/98 patiënten rokers
Mascarenhas, 2005	USA	Rokers: ten minste 1 pakje sigaretten/dag de laatste 5 jaar
Smith, 2002	UK	10/44 patiënten rokers

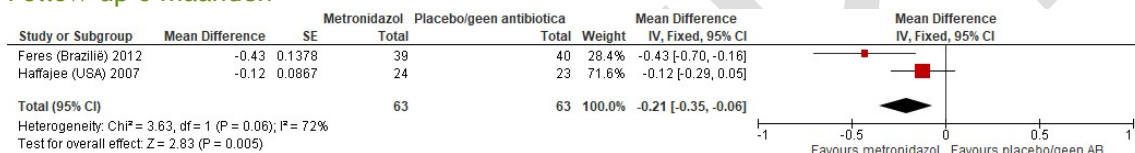
Metronidazol vs placebo/geen antibiotica

Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte

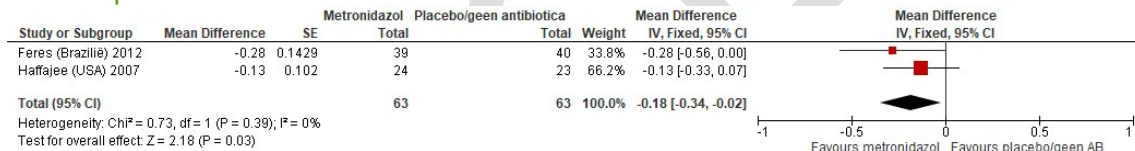
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

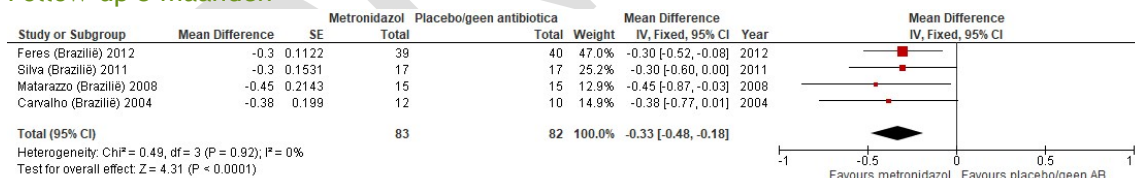


Follow-up 12 maanden

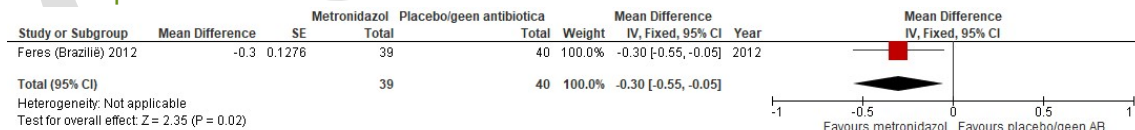


Uitkomstmaat: Pocketdiepte reductie moderate pockets (4-6 mm)

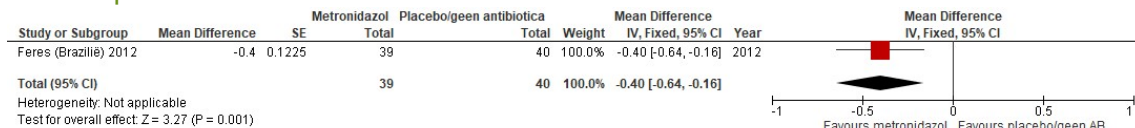
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

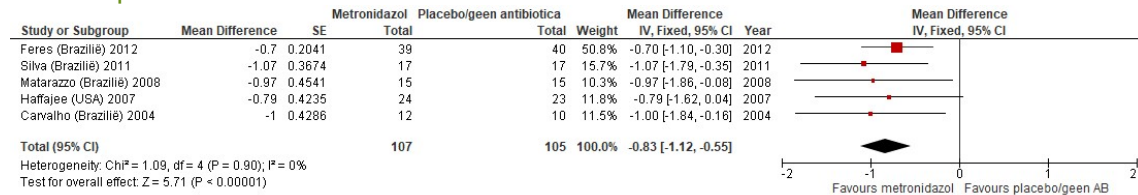


Follow-up 12 maanden

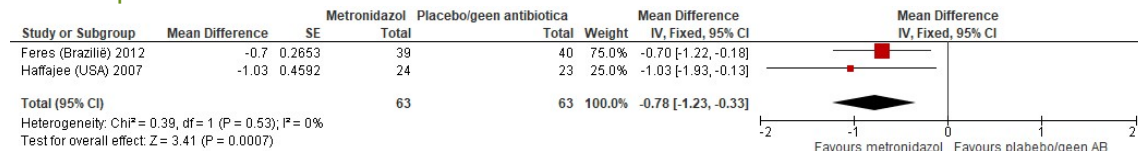


Uitkomstmaat: Pocketdiepte reductie diepe pockets (> 6 mm)

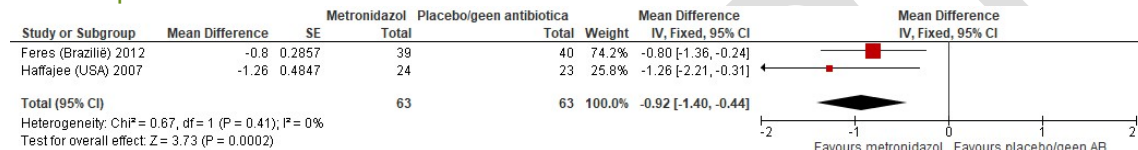
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

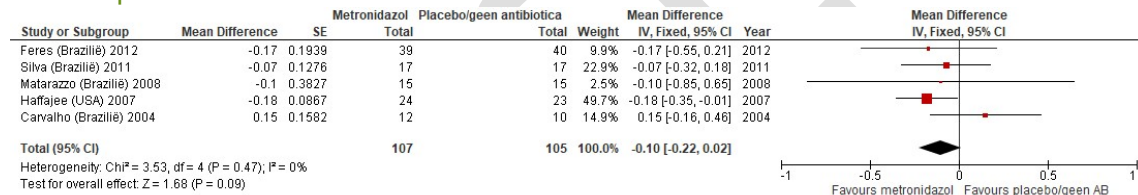


Follow-up 12 maanden

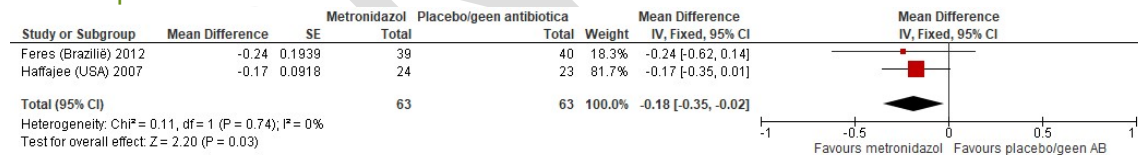


Uitkomstmaat: CAL gain

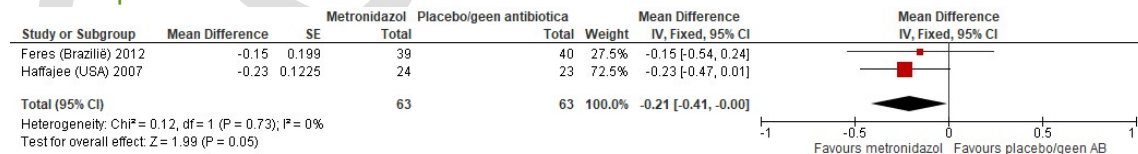
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

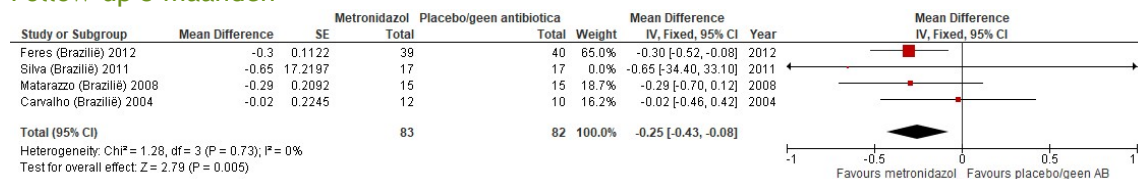


Follow-up 12 maanden

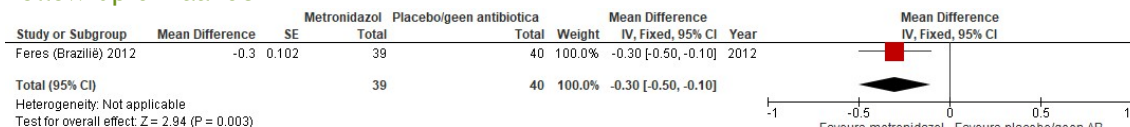


Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)

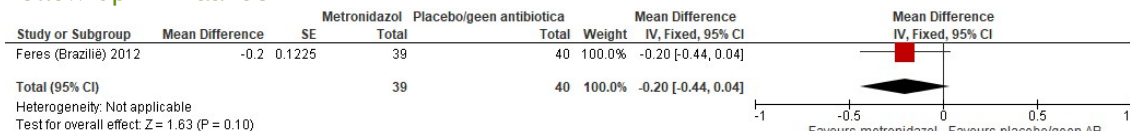
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

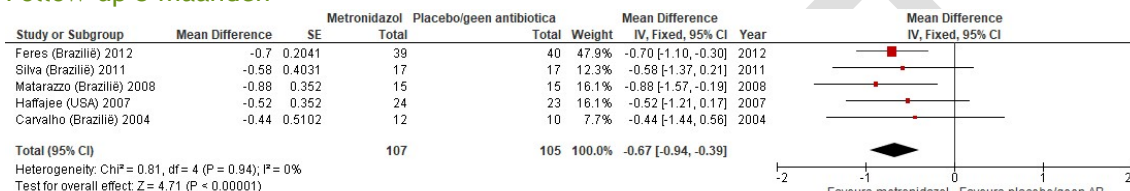


Follow-up 12 maanden

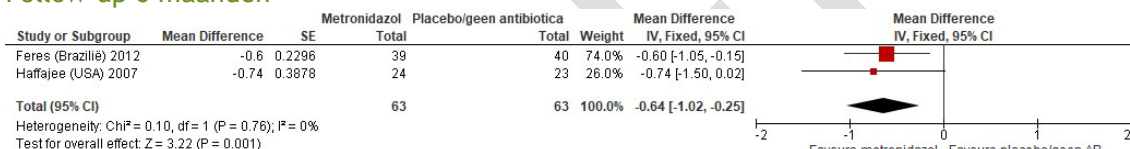


Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)

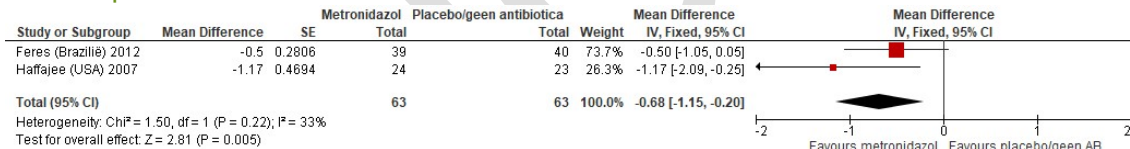
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

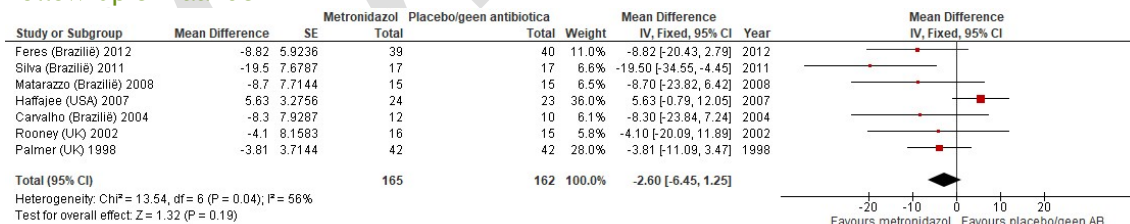


Follow-up 12 maanden

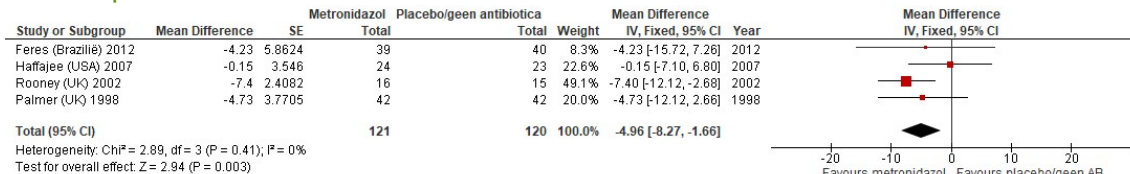


Uitkomstmaat: Bleeding on probing

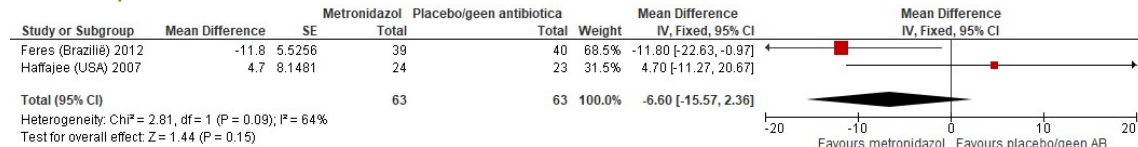
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden



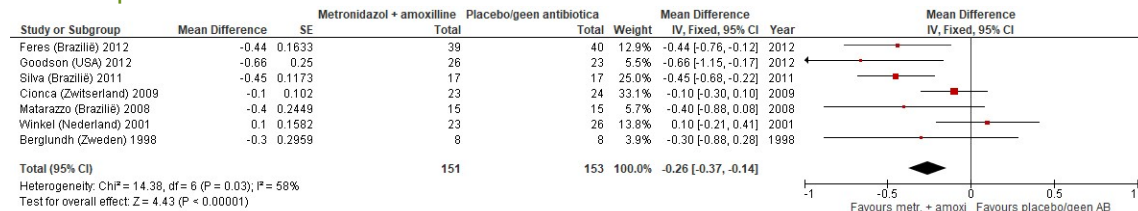
Follow-up 12 maanden



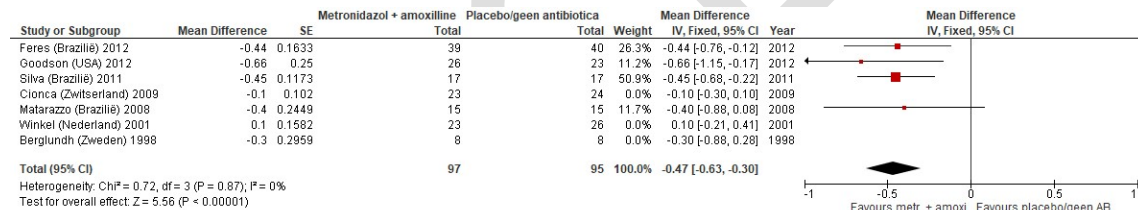
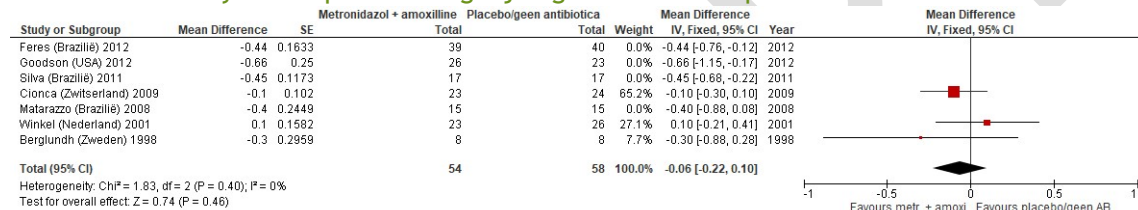
Metronidazol + amoxicilline vs placebo/geen antibiotica

Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte

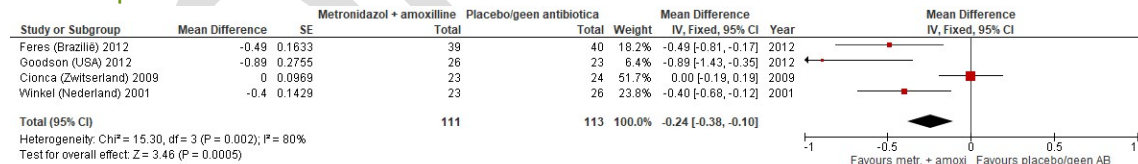
Follow-up 3 maanden



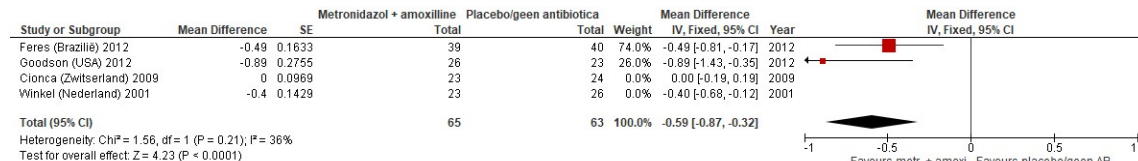
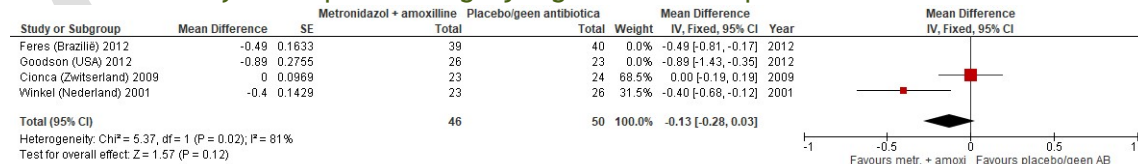
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



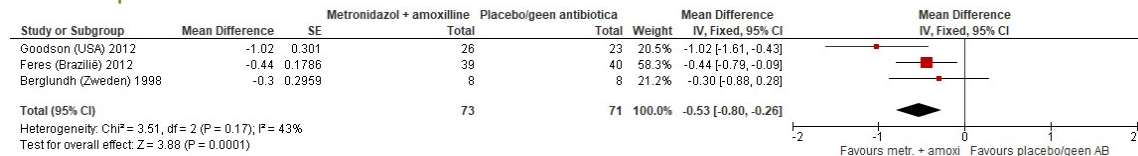
Follow-up 6 maanden



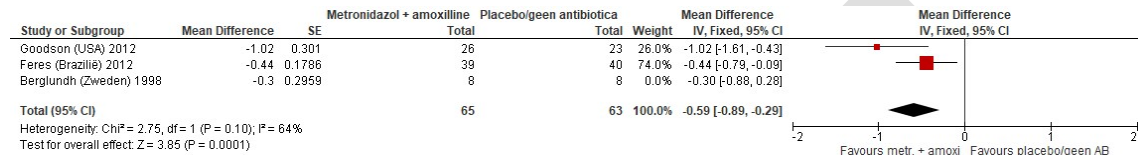
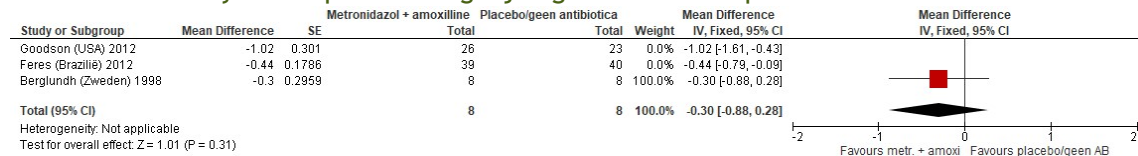
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



Follow-up 12 maanden

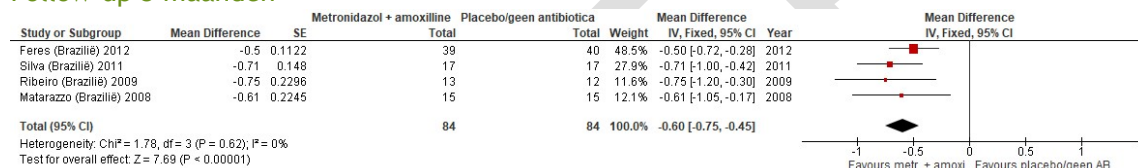


Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

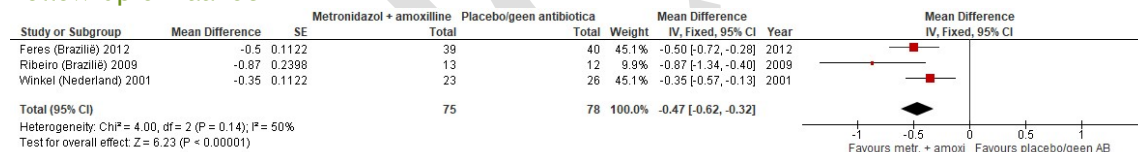


Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte moderate pockets (4-6 mm)

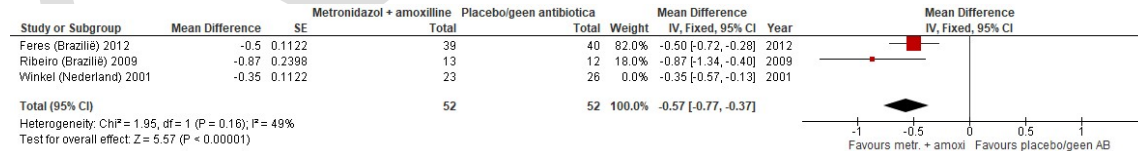
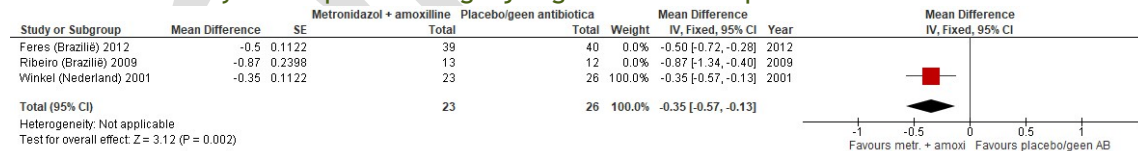
Follow-up 3 maanden



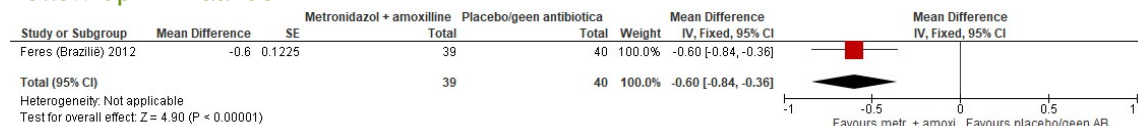
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

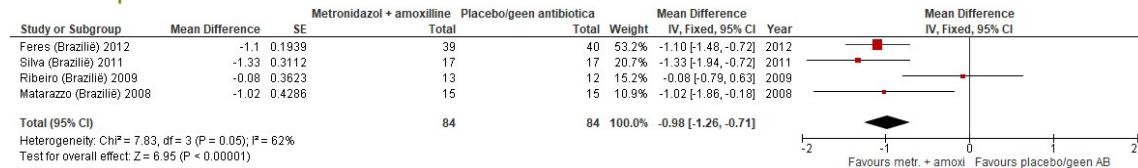


Follow-up 12 maanden

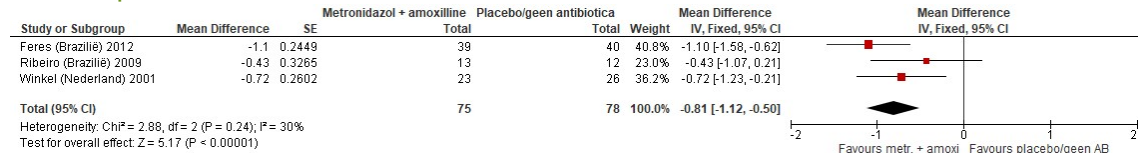


Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte diepe pockets (>6 mm)

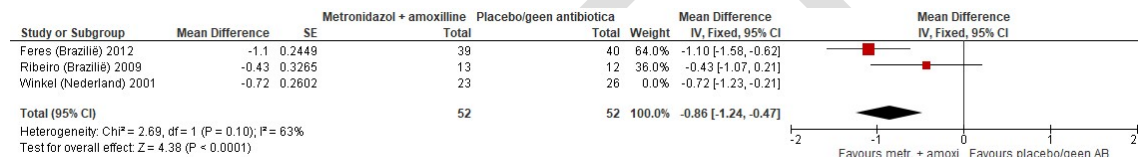
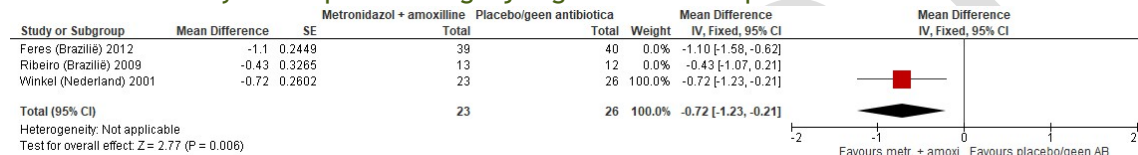
Follow-up 3 maanden



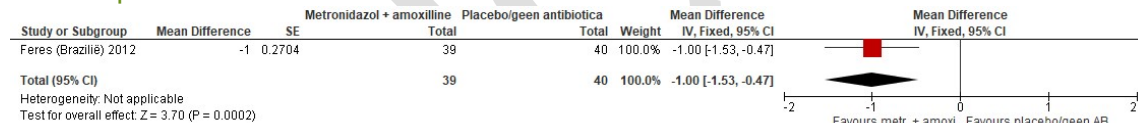
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

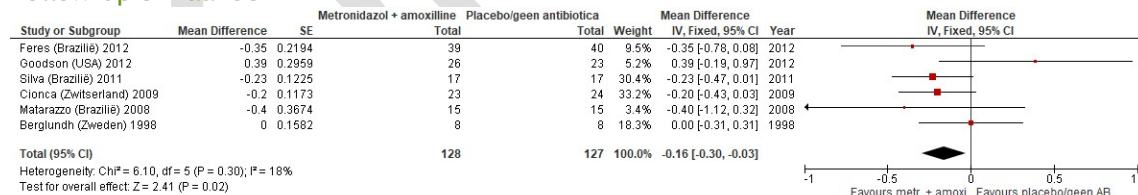


Follow-up 12 maanden

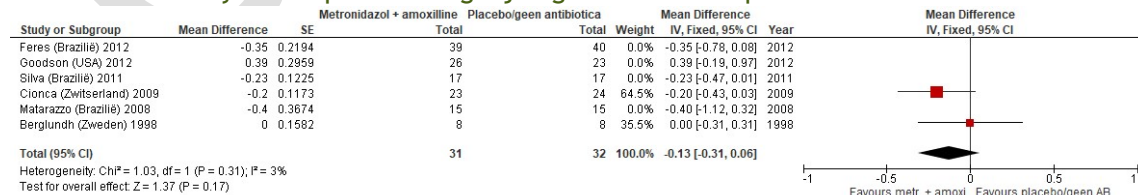


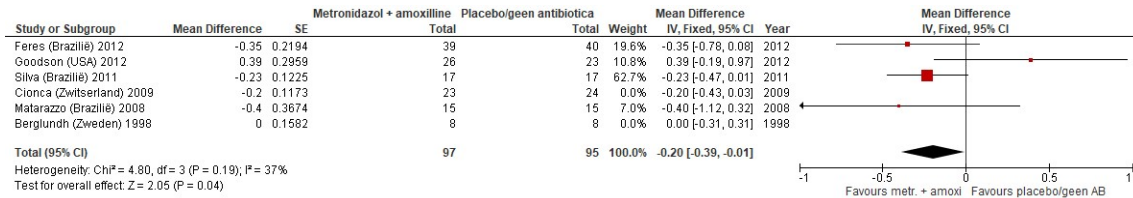
Uitkomstmaat: CAL gain

Follow-up 3 maanden

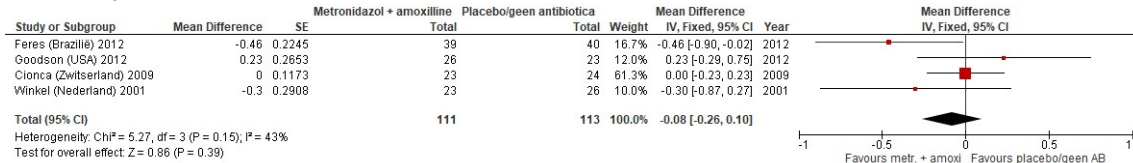


Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

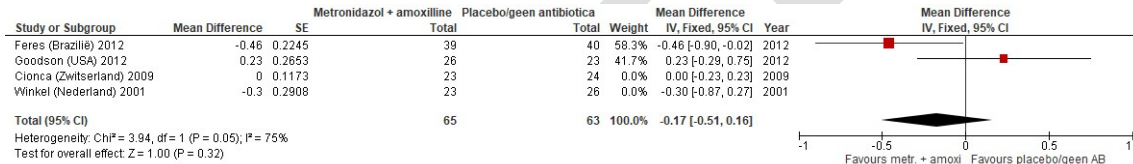
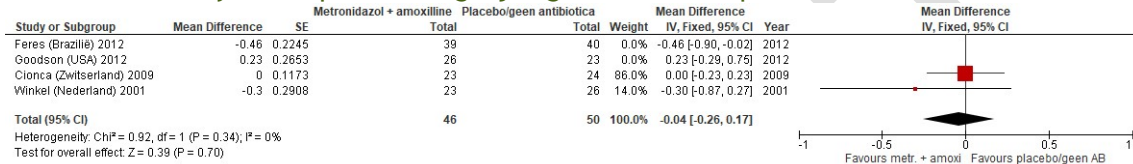




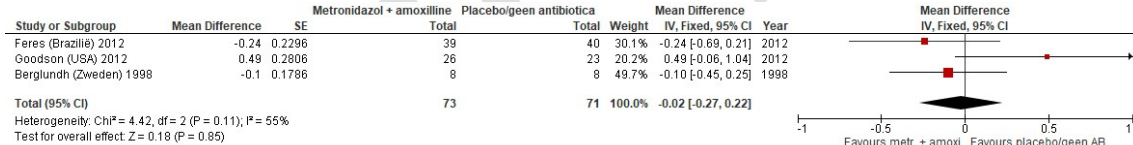
Follow-up 6 maanden



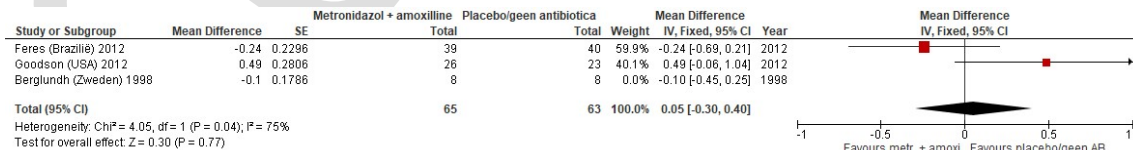
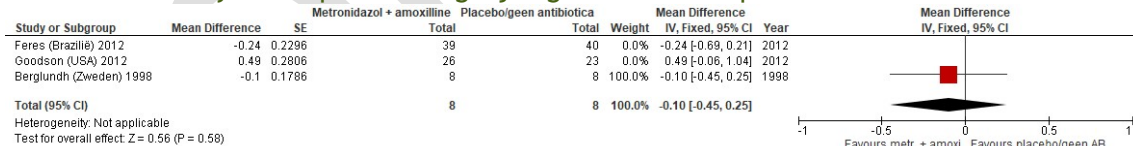
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



Follow-up 12 maanden

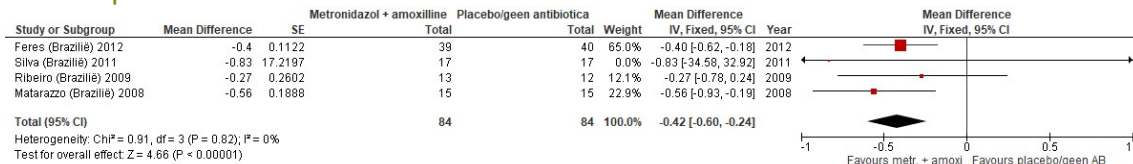


Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

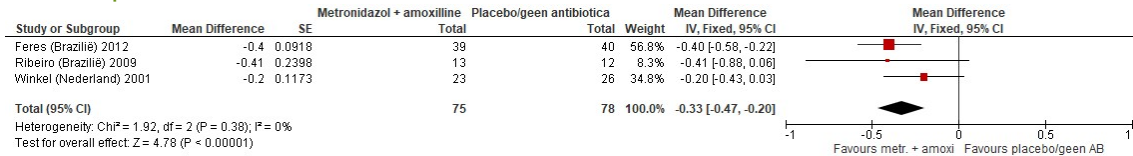


Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)

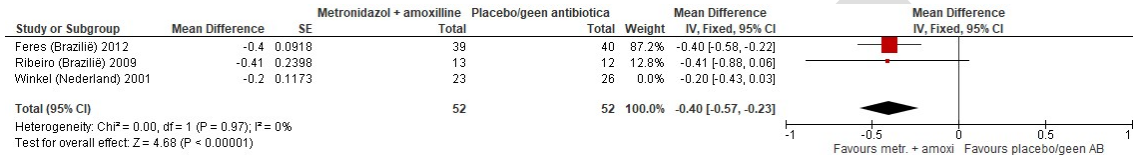
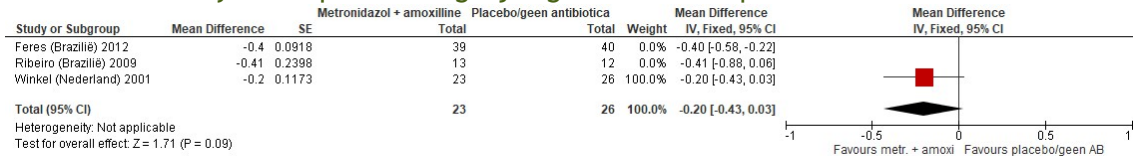
Follow-up 3 maanden



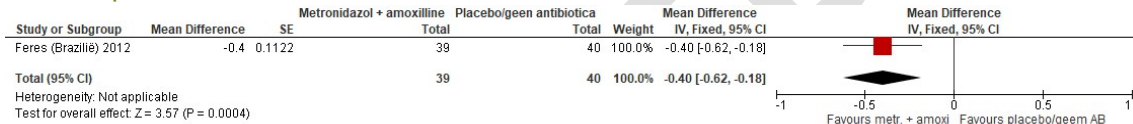
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

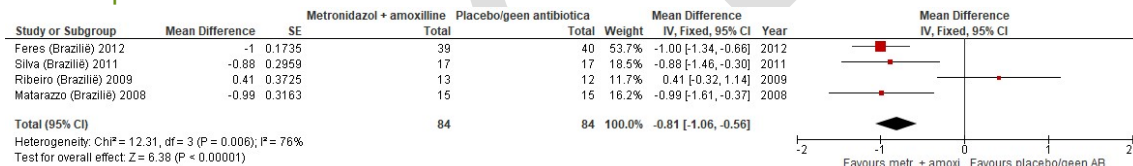


Follow-up 12 maanden

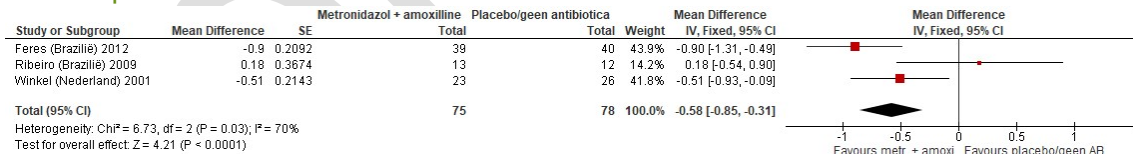


Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)

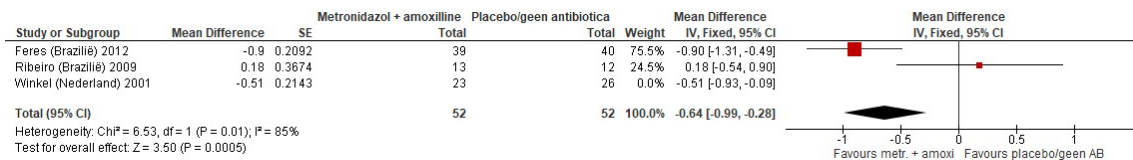
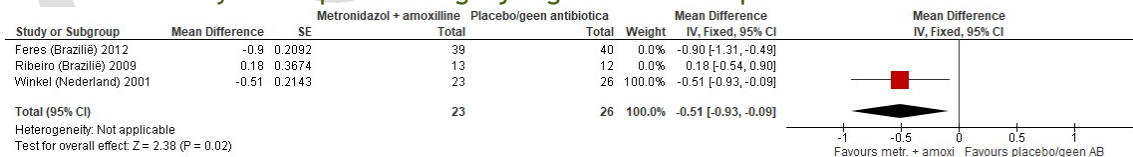
Follow-up 3 maanden



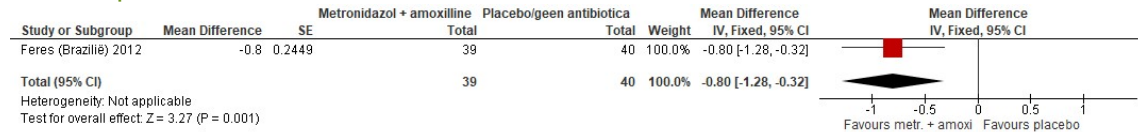
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

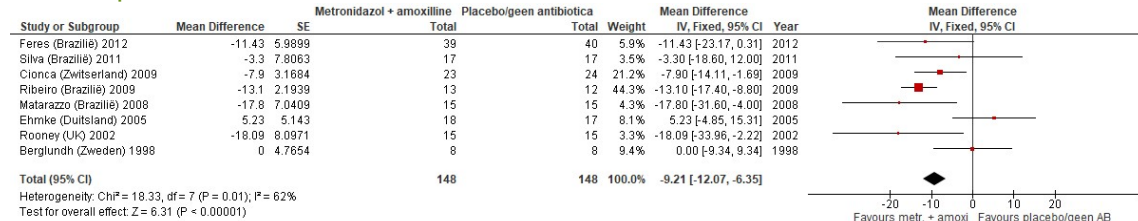


Follow-up 12 maanden

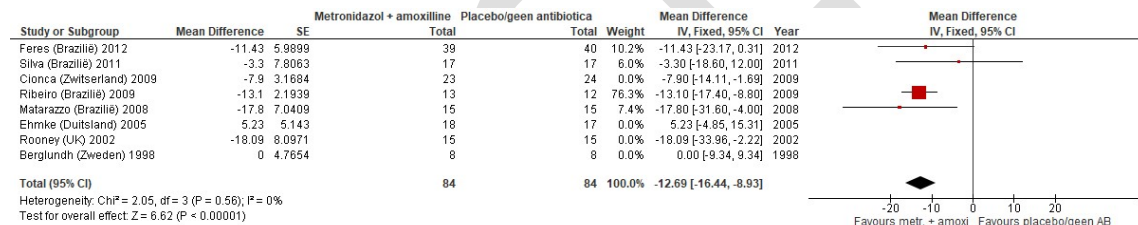
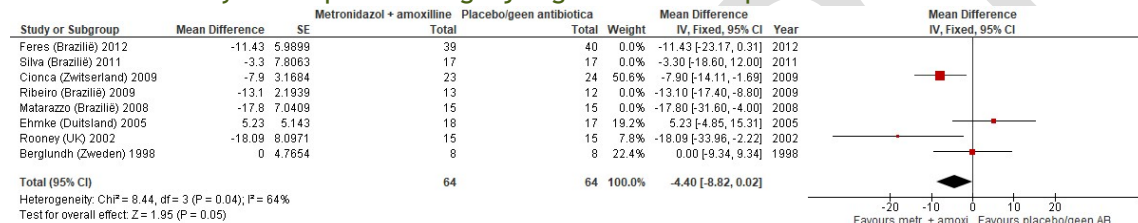


Uitkomstmaat: Bleeding on probing

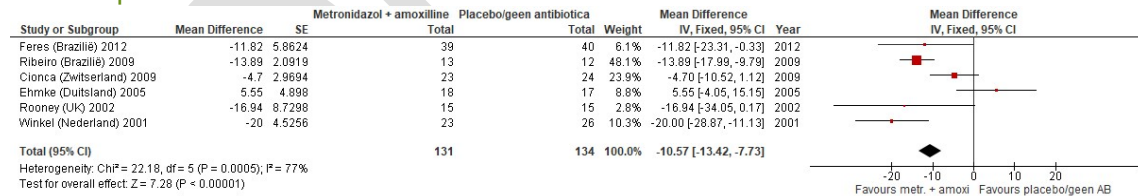
Follow-up 3 maanden



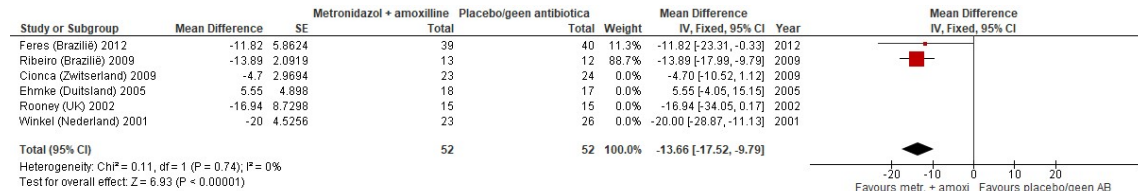
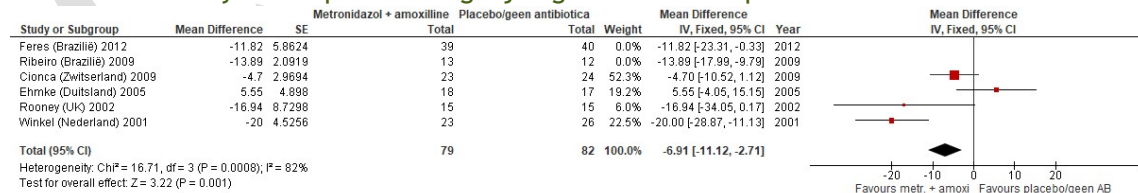
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



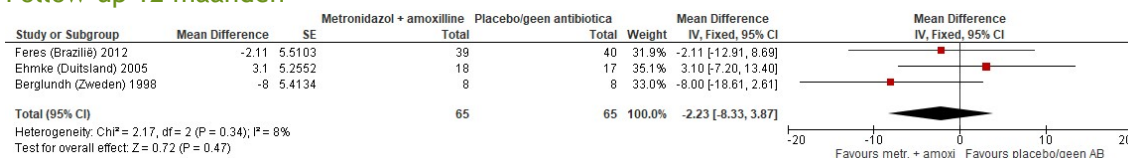
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



Follow-up 12 maanden



Agressieve parodontitis

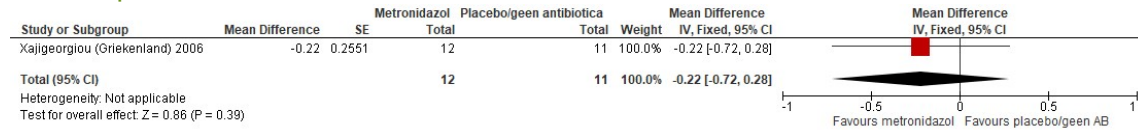
Relevante studies uit Keestra J Periodont Res 2015; 50: 689-706

Studie id	Land	Rokers geïncludeerd	N metronidazol	N metronidazol + amoxicilline	N azithromycine	N placebo/geen antibioticum
Metronidazol						
Xajigeorgiou, 2006	Griekenland	15/43 patiënten rokers	12	10	-	11
Metronidazol + amoxicilline						
Aimetti, 2012	Italië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria	-	19	-	20
Baltacioglu, 2011	Turkije	10/26 patiënten rokers	-	14	-	12
Beliveau, 2012	USA	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria	-	17	-	17 (delayed antibiotica)
Casarin, 2012	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria	-	12	-	12
Griffiths, 2011	UK	9/41 patiënten rokers	-	20	-	21 (delayed antibiotica)
Mestnik, 2012	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria	-	15	-	15
Oliveira, 2012	Brazilië	Niet-rokers: Roken was exclusiecriteria	-	12	-	12
Silva-Senem, 2013 & Heller, 2011	Brazilië	4/31 patiënten rokers	-	16	-	15
Xajigeorgiou, 2006	Griekenland	15/43 patiënten rokers	12	10	-	11
Yek, 2010	Turkije	7/28 patiënten rokers	-	12	-	16

Metronidazol vs placebo/geen antibiotica

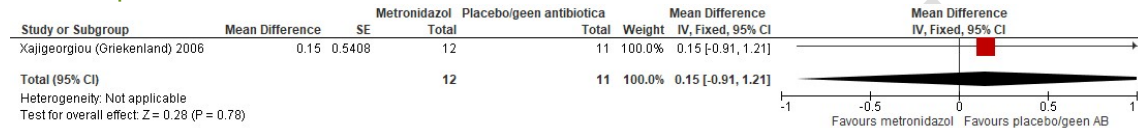
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte

Follow-up 3 maanden

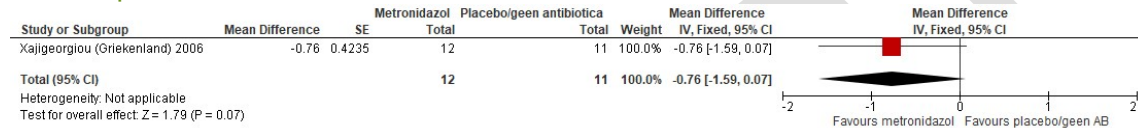


Uitkomstmaat: CAL gain

Follow-up 3 maanden

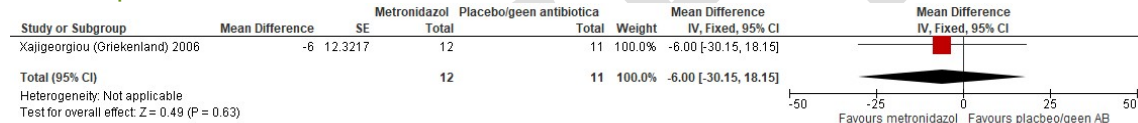


Follow-up 6 maanden

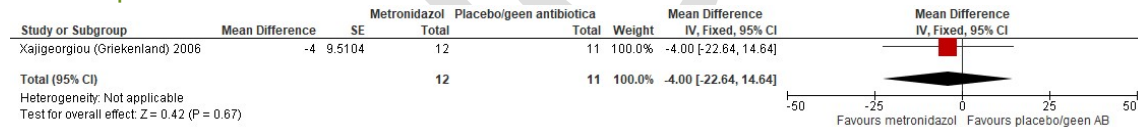


Uitkomstmaat: Bleeding on probing

Follow-up 3 maanden



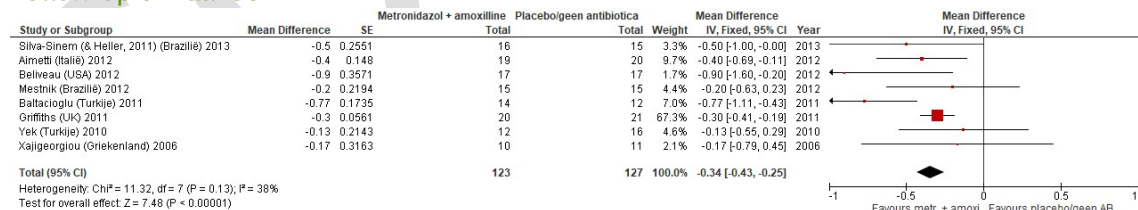
Follow-up 6 maanden



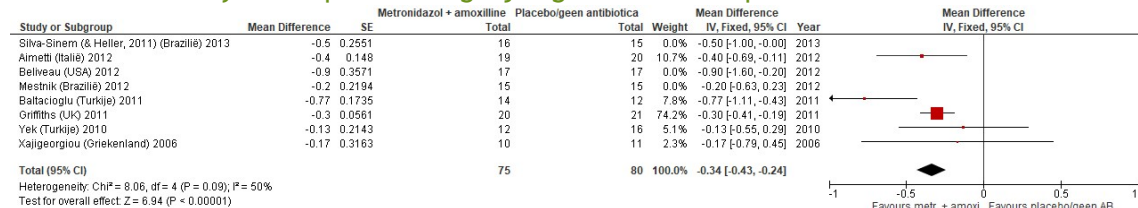
Metronidazol + amoxicilline vs placebo/geen antibiotica

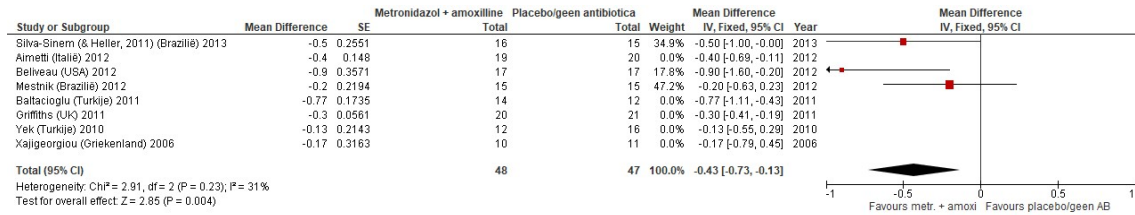
Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte

Follow-up 3 maanden

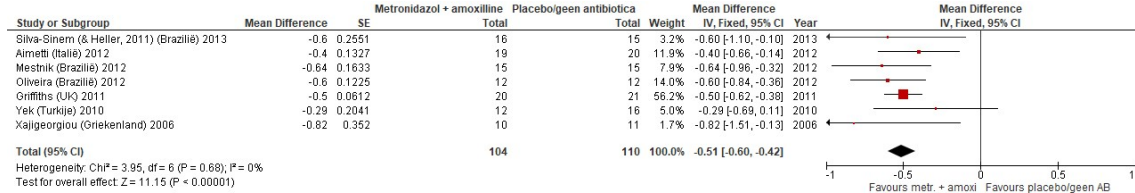


Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

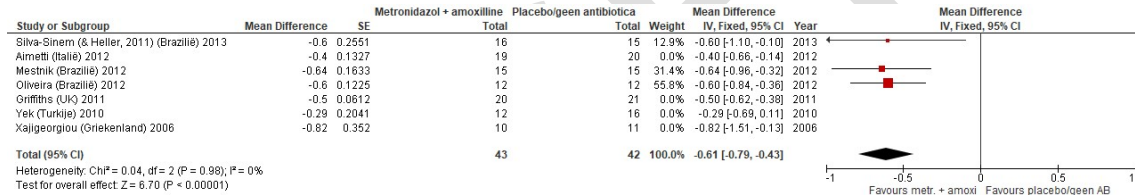
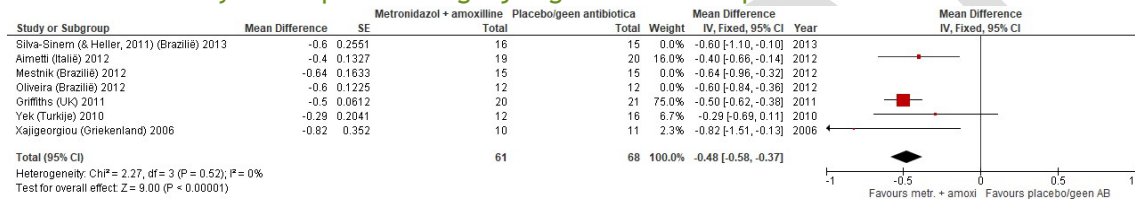




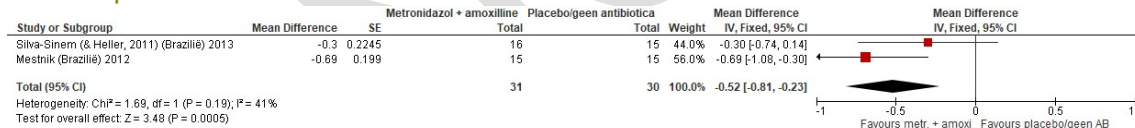
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

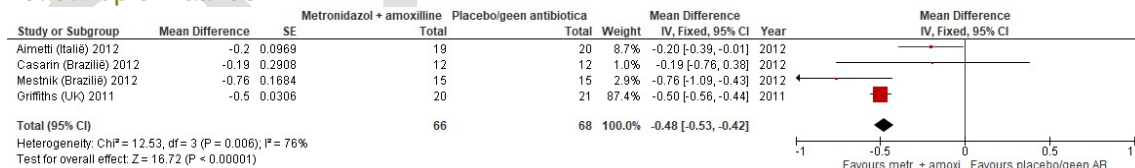


Follow-up 12 maanden

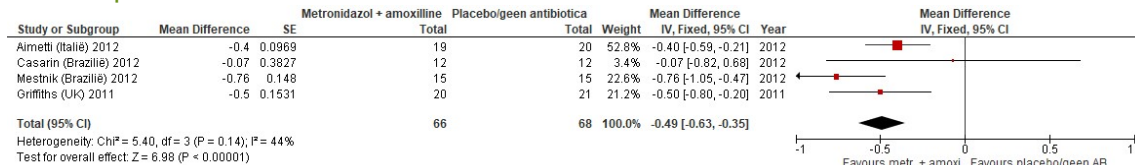


Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte moderate pockets (4-6 mm)

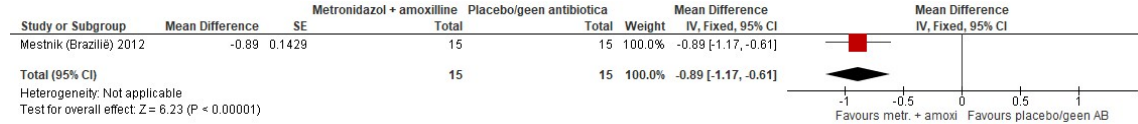
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

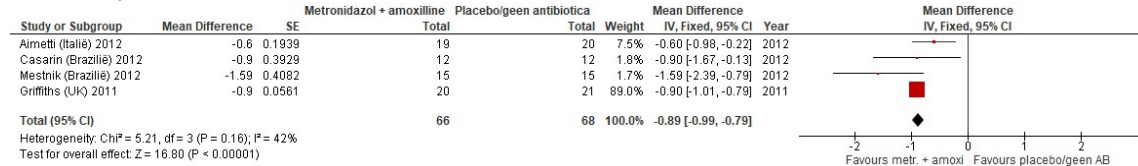


Follow-up 12 maanden

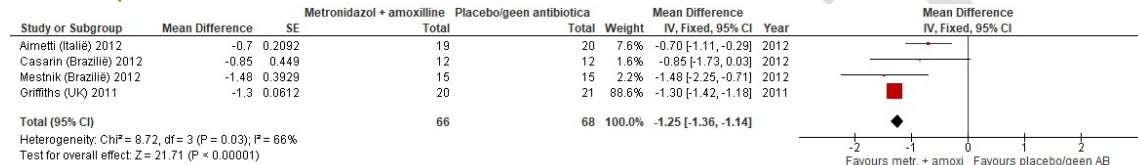


Uitkomstmaat: reductie pocketdiepte diepe pockets (>6 mm)

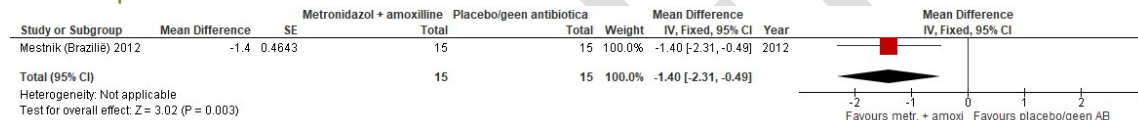
Follow-up 3 maanden



Follow-up 6 maanden

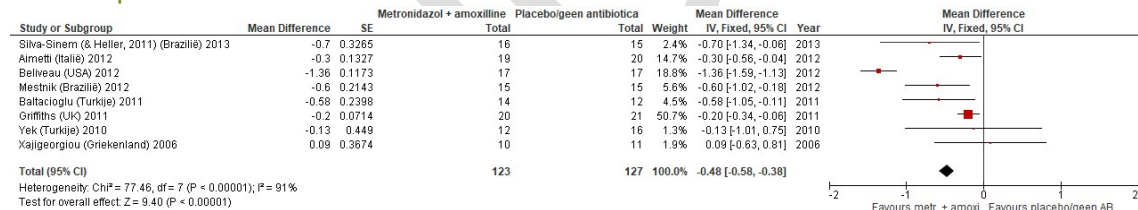


Follow-up 12 maanden

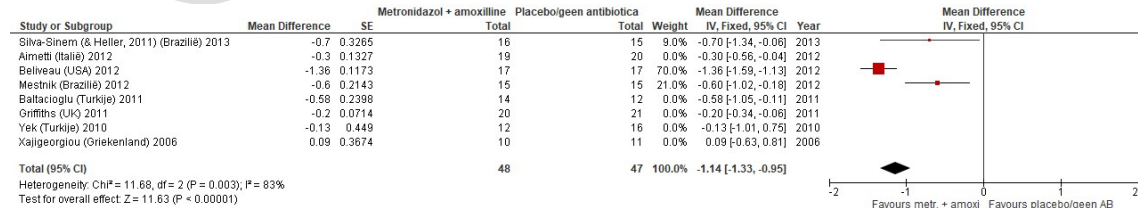
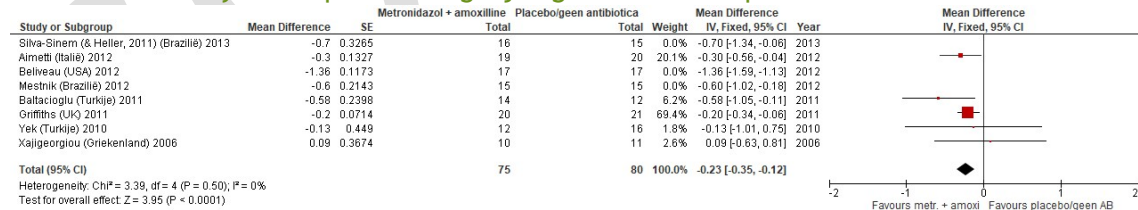


Uitkomstmaat: CAL gain

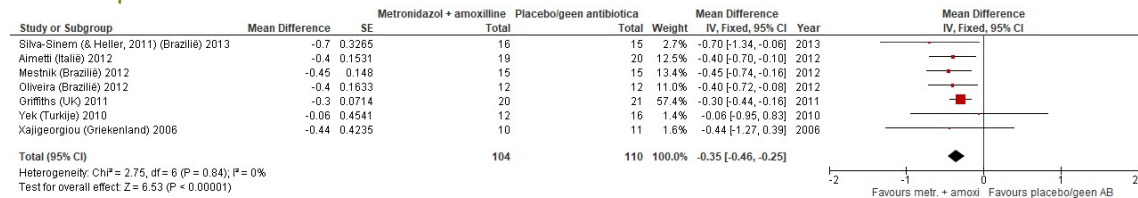
Follow-up 3 maanden



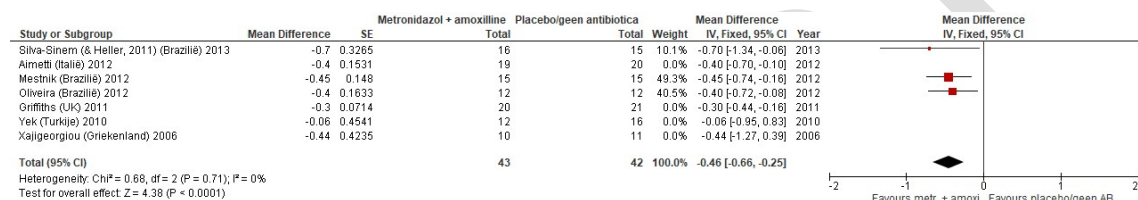
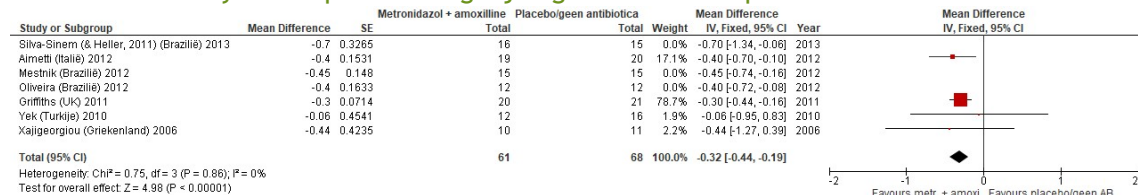
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



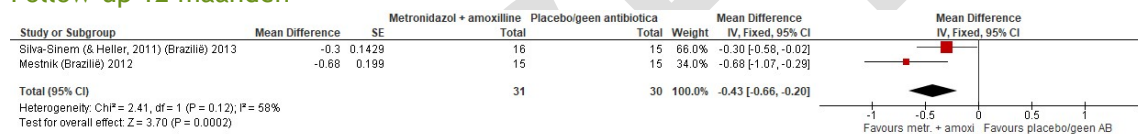
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

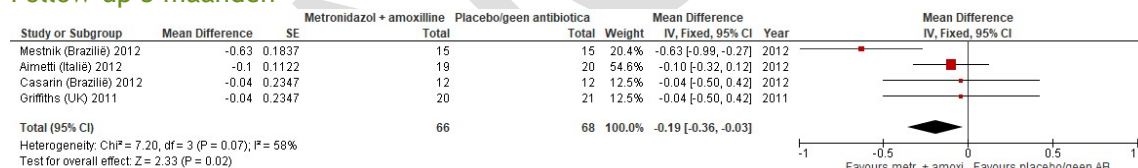


Follow-up 12 maanden

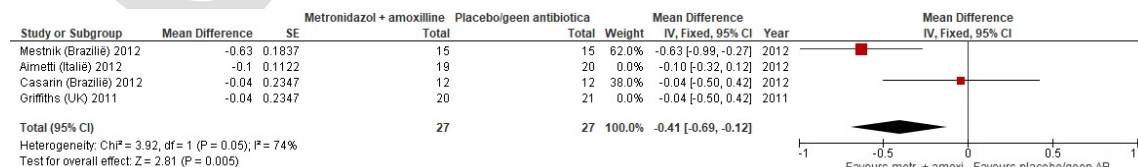
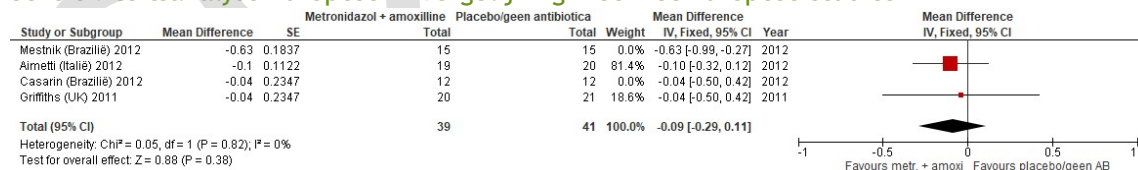


Uitkomstmaat: CAL gain moderate pockets (4-6 mm)

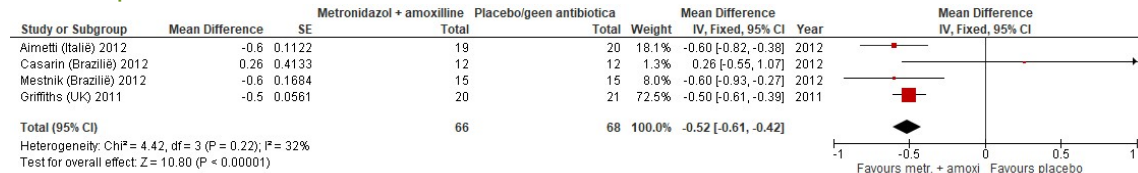
Follow-up 3 maanden



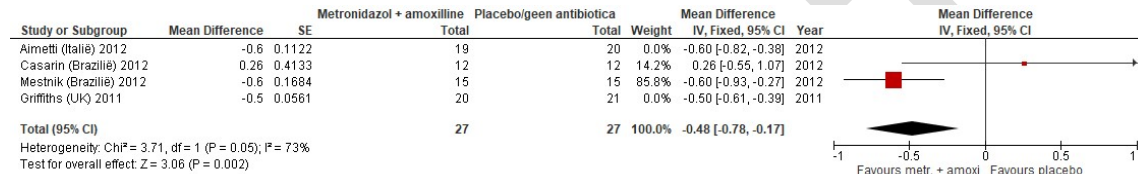
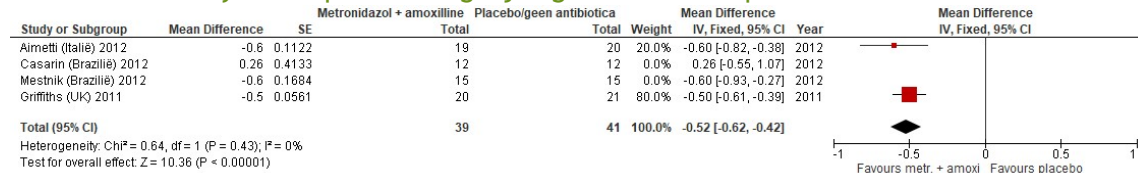
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



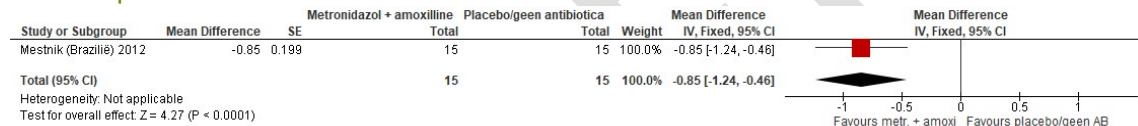
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

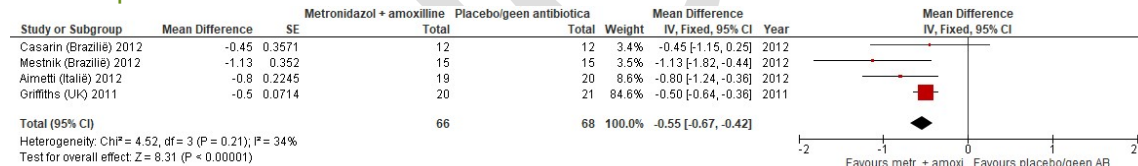


Follow-up 12 maanden

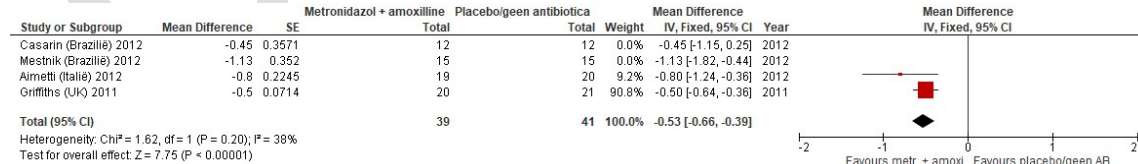
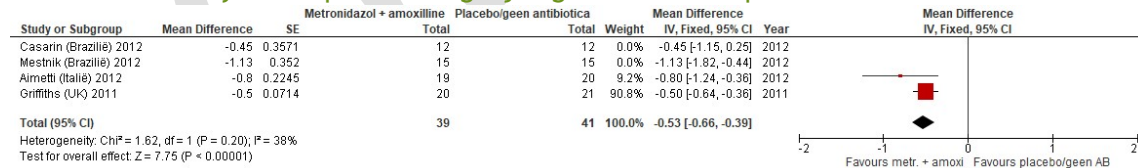


Uitkomstmaat: CAL gain diepe pockets (>6 mm)

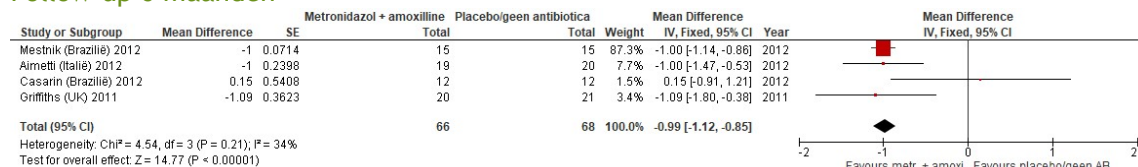
Follow-up 3 maanden



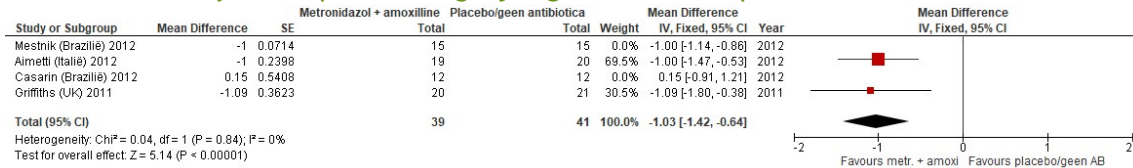
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



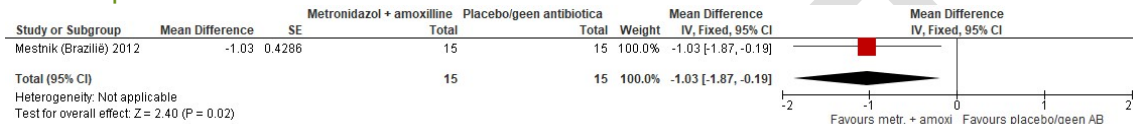
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies

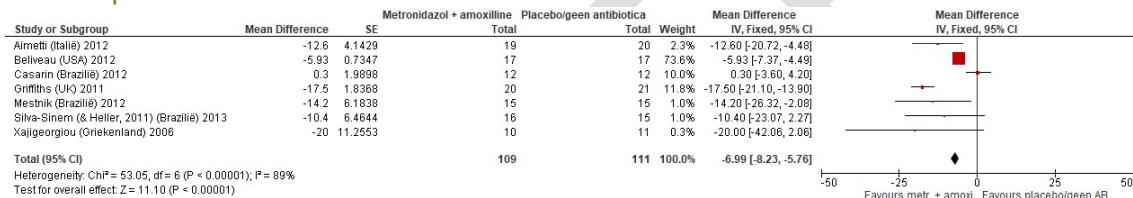


Follow-up 12 maanden

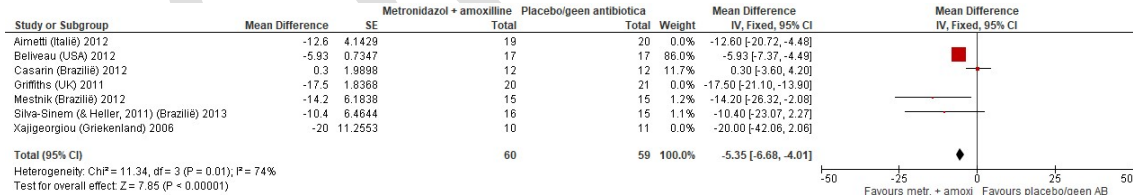
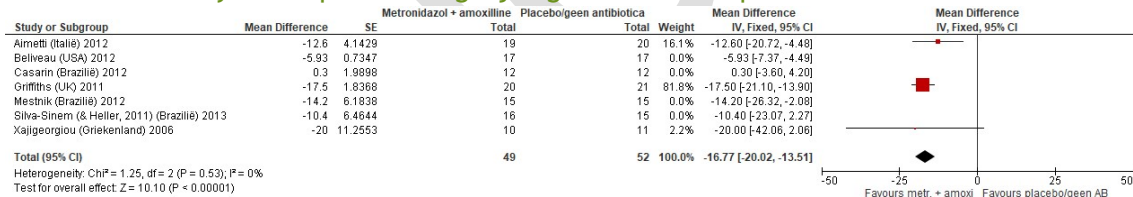


Uitkomstmaat: Bleeding on probing

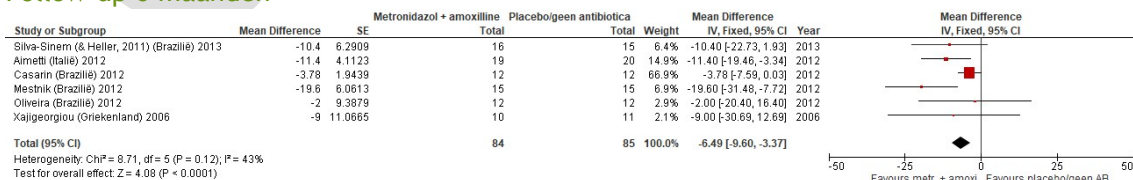
Follow-up 3 maanden



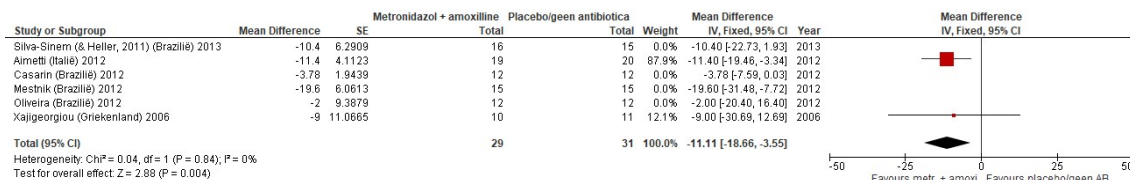
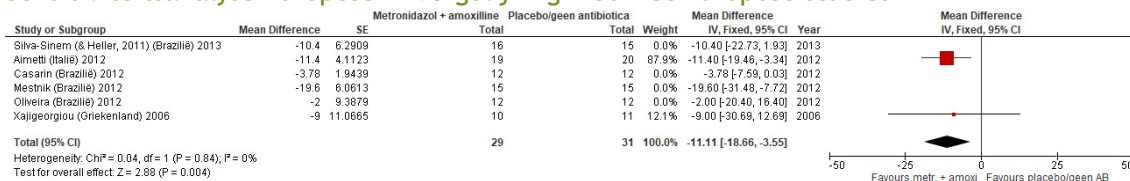
Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



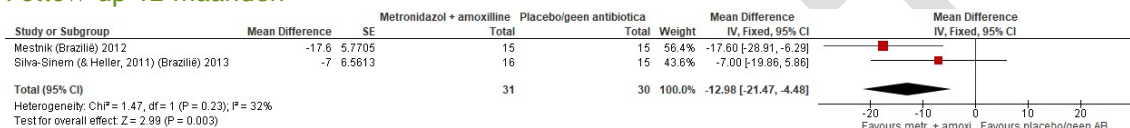
Follow-up 6 maanden



Sensitiviteitsanalyse Europese in vergelijking met niet-Europese studies



Follow-up 12 maanden



CONCERN

Literatuurlijst

1. Antibioticabeleid SW. SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. Bergen: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 2016.
2. van Dam B, Bruers JJM, van der Sanden WJM. [Therapeutic prescription of antibiotics and NSAID's by dentists in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2019;126(10):491-9. Epub 2019/10/16. doi: 10.5177/ntvt.2019.10.18205. PubMed PMID: 31613277.
3. Herrera D, Matesanz P, Martin C, Oud V, Feres M, Teughels W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:239-56. Epub 2020/01/09. doi: 10.1111/jcpe.13230. PubMed PMID: 31912531.
4. 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. *J Periodontol.* 2010;81(11):1518-28. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2010.100192>. PubMed PMID: 20583918.
5. 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. *Pesqui Odontol Bras.* 2017;31:e67. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0067>. PubMed PMID: 28678975.
6. Blatt S, Al-Nawas B. A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. *Infection.* 2019;47(4):519-55. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01303-8>. PubMed PMID: 30945142.
7. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol.* 2005;76(8):1227-36. PubMed PMID: 16101353.
8. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam.* 2010;23(3):196-203. PubMed PMID: 21638959.
9. Chambrone L, Vargas M, Arboleda S, Serna M, Guerrero M, de Sousa J, Lafaurie GI. Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers With Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2016;87(11):1320-32. PubMed PMID: 27498712.
10. Cope AL, Francis N, Wood F, Chestnutt IG. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD010136. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010136.pub3>. PubMed PMID: 30259968.
11. Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, Tsisis I, Rosen E, Lolato A, Taschieri S. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD005511. PubMed PMID: 27759881.
12. Dufty J, Gkraniyas N, Donos N. Necrotising Ulcerative Gingivitis: A Literature Review. *Oral health prev.* 2017;15(4):321-7. doi: <https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a38766>. PubMed PMID: 28761942.
13. Esposito M, Grusovin MG, Tzanetza E, Piattelli A, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):CD004970. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004970.pub4>. PubMed PMID: 20556759.
14. Faggion CM, Jr., Cullinan MP, Atieh M, Wasiak J. An overview of systematic reviews of the use of systemic antimicrobials for the treatment of periodontitis. *Br Dent J.* 2014;217(8):443-51. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.909>. PubMed PMID: 25342355.
15. Fritoli A, Goncalves C, Faveri M, Figueiredo LC, Perez-Chaparro PJ, Fermiano D, Feres M. 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. 2015;23(3):249-54. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/1678-775720140453>. PubMed PMID: 26221918.
16. 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. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(3):150-63. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2014.12.015>. PubMed PMID: 25726342.
 17. Grellmann AP, Sfreddo CS, Maier J, Lenzi TL, Zanatta FB. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(3):250-60. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12514>. PubMed PMID: 26790108.
 18. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):115-81. PubMed PMID: 14971252.
 19. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant diseases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 Suppl:128-39. PubMed PMID: 15635953.
 20. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):45-66. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01260.x>. PubMed PMID: 18724841.
 21. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martinez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J.* 2012;12(3 Suppl):50-60. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70013-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70013-1). PubMed PMID: 23040339.
 22. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:136-59; discussion 60-2. PubMed PMID: 12787214.
 23. 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12903-019-0754-0>. PubMed PMID: 31029129.
 24. Javed F, Alghamdi AS, Ahmed A, Mikami T, Ahmed HB, Tenenbaum HC. Clinical efficacy of antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *Int Dent J.* 2013;63(4):169-76. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/idj.12034>. PubMed PMID: 23879251.
 25. John MT, Michalowicz BS, Kotsakis GA, Chu H. Network meta-analysis of studies included in the Clinical Practice Guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(6):603-11. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12726>. PubMed PMID: 28370333.
 26. 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. *J Periodontal Res.* 2015;50(3):294-314. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jre.12221>. PubMed PMID: 25142259.
 27. Klinge B, Gustafsson A, Berglundh T. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:213-25; discussion 32-3. PubMed PMID: 12787221.
 28. Kolakovic M, Held U, Schmidlin PR, Sahrman 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-14-159>. PubMed PMID: 25529408.
 29. Kotsovilis S, Karoussis IK, Trianti M, Fourmoussis I. Therapy of peri-implantitis: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7):621-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01240.x>. PubMed PMID: 18476998.
 30. Martins JR, Chagas OL, Jr., Velasques BD, Bobrowski AN, Correa MB, Torriani MA. The Use of Antibiotics in Odontogenic Infections: What Is the Best Choice? A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2606.e1-.e11. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.08.017>. PubMed PMID: 28893540.

31. Matthews DC, Sutherland S, Basrani B. Emergency management of acute apical abscesses in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(10):660. PubMed PMID: 14611715.
32. Nibali L, Koidou VP, Hamborg T, Donos N. Empirical or microbiologically guided systemic antimicrobials as adjuncts to non-surgical periodontal therapy? A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2019;46(10):999-1012. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.13164>. PubMed PMID: 31254278.
33. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *Aust Dent J.* 2017;62(1):14-22. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/adj.12448>. PubMed PMID: 27492140.
34. Pretzl B, Salzer S, Ehmke B, Schlagenhauf U, Dannewitz B, Dommisch H, Eickholz P, Jockel-Schneider Y. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):3073-85. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00784-018-2727-0>. PubMed PMID: 30374830.
35. Rabelo CC, Feres M, Goncalves C, Figueiredo LC, Favari M, Tu YK, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(7):647-57. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12427>. PubMed PMID: 26087839.
36. Rajendra A, Spivakovsky S. Antibiotics in aggressive periodontitis, is there a clinical benefit? *Evid.* 2016;17(4):100. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ebd.6401197>. PubMed PMID: 27980332.
37. 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145262>. PubMed PMID: 26693909.
38. 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. *J Periodontol.* 2012;83(10):1257-69. PubMed PMID: 22220767.
39. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2011;82(11):1570-81. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2011.110026>. PubMed PMID: 21417590.
40. 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. *J Periodontol.* 2012;83(6):731-43. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2011.110432>. PubMed PMID: 22050545.
41. 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. *J Periodontol Res.* 2014;49(1):10-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jre.12089>. PubMed PMID: 23668676.
42. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, Cobb CM, Rossmann J, Harrel SK, Forrest JL, Hujoel PP, Noraian KW, Greenwell H, Frantsve-Hawley J, Estrich C, Hanson N. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(7):508-24.e5. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.028>. PubMed PMID: 26113099.
43. 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. *Int Dent J.* 2018;68(4):207-20. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/idj.12384>. PubMed PMID: 29492963.

44. Sutherland S, Matthews DC. Emergency management of acute apical periodontitis in the permanent dentition: a systematic review of the literature. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(3):160. PubMed PMID: 12622880.
45. van Winkelhoff AJ. Antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *Eur.* 2012;5 Suppl:S43-50. PubMed PMID: 22834393.
46. 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12903-019-0873-7>. PubMed PMID: 31488125.
47. 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. *J Periodontol.* 2013;84(3):332-51. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2012.120040>. PubMed PMID: 22612369.
48. 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12903-015-0123-6>. PubMed PMID: 26928597.
49. 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. *J Periodontol Res.* 2016;51(3):275-83. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jre.12319>. PubMed PMID: 26362529.
50. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(1):75-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0587-2>. PubMed PMID: 18663500.
51. Herrera D, Roldan S, O'Connor A, Sanz M. The periodontal abscess (II). Short-term clinical and microbiological efficacy of 2 systemic antibiotic regimens. *J Clin Periodontol.* 2000;27(6):395-404. PubMed PMID: 10883868.
52. Kuriyama T, Absi EG, Williams DW, Lewis MA. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance. *Br Dent J.* 2005;198(12):759-63; discussion 4; quiz 78. PubMed PMID: 15980845.
53. Matijevic S, Lazic Z, Kuljic-Kapulica N, Nonkovic Z. Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(7):544-50. PubMed PMID: 19678579.
54. Veitz-Keenan A, De Bartolo AM. Insufficient evidence of the effect of systemic antibiotics on adults with symptomatic apical periodontitis or acute apical abscess. *Evid.* 2014;15(4):104-5. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ebd.6401058>. PubMed PMID: 25522939.
55. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, Ullmann U, Russo PA, Wiltfang J, Fickenscher H, Schubert S. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36(8):462-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2008.07.001>. PubMed PMID: 18760616.
56. Piacentini M, Borghetti RL, Zancanaro de Figueiredo MA, Cherubini K, Goncalves Salum F. Doxycycline: An option in the treatment of ulcerated oral lesions? *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):838-43. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13022>. PubMed PMID: 31400293.
57. Buchmann R, Conrads G, Sculean A. Short-term effects of systemic antibiotics during periodontal healing. *Quintessence Int.* 2010;41(4):303-12. PubMed PMID: 20305865.
58. Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Ready D, Suvan J, Griffiths GS, Wilson M, Tonetti MS. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin*

Periodontol. 2014;41(11):1080-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12299>. PubMed PMID: 25139116.

59. Mombelli A, Almaghlouth A, Cionca N, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. J Periodontol. 2015;86(3):367-75. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2014.140478>. PubMed PMID: 25415250.

60. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Decaillet F, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Are there specific benefits of amoxicillin plus metronidazole in Aggregatibacter actinomycetemcomitans-associated periodontitis? Double-masked, randomized clinical trial of efficacy and safety. J Periodontol. 2013;84(6):715-24. doi: <https://dx.doi.org/10.1902/jop.2012.120281>. PubMed PMID: 22873656.

61. 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. J Periodontal Res. 2015;50(6):689-706. Epub 2014/12/19. doi: 10.1111/jre.12252. PubMed PMID: 25522248.

CONCEPT