

# Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp i munhåla och angränsande områden

**SAMMANFATTAT** Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har granskat det vetenskapliga underlaget för antibiotikaprofylax i munhåla och angränsande områden. Här redovisas resultatet.

## Sammanfattning av en SBU-rapport

Godkänd för publicering 11 augusti 2010

**K**irurgiska ingrepp i munhålan ger alltid en överföring av mikroorganismer från slemhinnan till operationssåret. Ibland kan denna mikroflora ge upphov till sårinfektion. På samma sätt kan sårskador inne i munnen infekteras, såsom tandskador eller käkfrakturer med förbindelse till munhålan. Den medicinska vinsten av antibiotikaprofylax måste vägas mot risken för biverkningar och ökad omfattning av antibiotikaresistenta bakteriestammar. En systematisk litteraturoversikt om antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp i munhålan och angränsande vävnader visade att antibiotikaprofylax kan minska postoperativa infektioner vid frakturkirurgi i underkäken, anomalikirurgi och ge minskat antal implantatförluster. För övriga ingrepp i munhåla och käkar är det vetenskapliga underlaget otillräckligt eller motsägande.

Patienter med inopererade hjärtklaffar eller medfödda komplicerade hjärtfel, som riskerar ett allvarigare förlopp av en endokardit än andra, kan komma i fråga för antibiotikaprofylax även om evidens för effekten saknas.

### INLEDNING

Infektioner i samband med kirurgiska ingrepp av olika slag orsakar lidande för patienten och kostnader för samhället. Därför kan det vara befogat att använda antibiotika i profylaktiskt syfte för att förhindra att en infektion uppstår. Samtidigt är det viktigt att försöka begränsa den totala antibiotikaanvändningen för att minska risken för biverkningar och för att det utvecklas motståndskraftiga bakteriestammar.

Mot bakgrund av att antibiotikaprofylax är vanligt vid kirurgiska ingrepp och att kunskaps-

läget har varit oklart, har SBU granskat det vetenskapliga underlaget för området [1]. I denna artikel redovisas resultaten av SBU:s litteraturgranskning för ingrepp i munhålan och angränsande områden.

Kirurgiska ingrepp i munslemhinnor, alveolarutskott och käkar förorsakar nödvändigtvis kontamination av såret då den kirurgiska incisionen passerar slemhinna med en endogen mikroflora. Denna kontaminering kan ibland ge upphov till sårinfektion. På samma sätt kontamineras intraorala traumaskador såsom tandskador eller käkfrakturer med kommunikation till munhålan. Traumatiserande kirurgi, lång operationstid och inopererande av främmande kroppar (osteosyntesmaterial, implantat) anses öka risken för postoperativ infektion. Ett sämre allmäntillstånd hos patienten ger ytterligare riskökning.

I varierande grad (20–100 procent) sker samtidigt med det kirurgiska ingreppet en utsvämning av bakterier i blod. Vissa av dessa bakterier, i första hand  $\alpha$ -streptokocker, kan hos patienter med mekaniska hjärtklaffproteser ge upphov till (protes-)endokardit. Hos andra patienter har framförts att dessa streptokocker skulle kunna ge upphov till infektion i plats med lokalt nedsatt motståndskraft, till exempel i en inopererad protes. Hos patienter med nedsatt immunförsvar (uttalad granulocytopeni) kan septiska tillstånd uppstå.

Den systematiska litteraturgenomgången gjordes för att försöka besvara följande frågor:

Vid vilka kirurgiska ingrepp i munhålan och angränsande områden föreligger sådan kunskap att det är motiverat med antibiotikaprofylax för att förebygga postoperativa sårinfektioner eller andra komplikationer?

För vilket preparat, vilken dos och vilken duration finns evidens för antibiotikaprofylax?

**Susanna Axelsson**  
odont dr, enhetschef,  
Statens beredning för  
medicinsk utvärdering  
(SBU)

**E-post:** axelsson@  
sbu.se

**Anders Heimdahl**  
prof, ötdl, Institutionen  
för odontologi, avd för  
käkkirurgi, Karolinska  
institutet



FOTO: BJÖRN KLINGE

En specifik fråga har också varit: Vilket är det vetenskapliga underlaget för att antibiotikaprofylax förebygger bakteriell endokardit efter operation av patienter med särskild risk för detta tillstånd?

#### METOD

SBU har en noggrann och systematisk metodik där all relevant litteratur söks i tillgängliga databaser för den fråga som studeras. Den senaste sökningen gjordes i april 2009. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats enligt särskilt utarbetad metodik. Granskningen omfattade en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern giltighet (rimlig garanti mot systematiska fel), statistisk styrka och generaliserbarhet. Resultaten har sedan evidensgraderats utifrån det vetenskapliga underlaget (se Fakta 1).

#### Inklusionskriterier

För att inkluderas i genomgången skulle studien vara prospektiv och innehålla en kontrollgrupp. Som antibiotikaprofylax räknades antibiotika som gavs i samband med ett kirurgiskt ingrepp för att förebygga lokal eller systemisk infektion.

#### FAKTA 1. STUDIEKVALITET OCH EVIDENSSTYRKA

**Studiekvalitet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrkan** är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/ förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, till exempel dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag.** Bygger på studier med hög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag.** Bygger på studier med hög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag.** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag.** När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Administrering, i tablettform eller som injektioner, kunde ske strax före ingreppet, under ingreppet eller som utsträckt profylax till en vecka efter kirurgi. Den antibiotika som undersökts i studien skulle ha relevans för dagens praxis i Sverige. Eftersom det över tiden skett förändringar i resistensmönster för bakterier, accepterades endast studier gjorda före 1990 om de var placebokontrollerade. Alla typer av oral- eller käkkirurgiska ingrepp inkluderades i litteratursökningen. De effektmått som godkändes var alveolit för visdomstandsoperationer, lokala sårinfektioner och förlust av tandimplantat eller tandersättningar som stöds av tandimplantat. Dessutom registrerades alla bieffekter av profylaxen som kunde relateras till läkemedlet. Uppgifter i studierna om allvarliga och ovanliga utfall som sepsis och endokardit registrerades också om de förekom.

#### RESULTAT

Den systematiska litteratursökningen resulterade i 139 abstrakt om effekten av antibiotikaprofylax vid oral- och käkkirurgiska ingrepp. De sammanfattande resultaten av litteraturgenomgången baseras på 21 studier av minst medelhög kvalitet och relevans.

»Det vetenskapliga underlaget är ... motsägande beträffande effekten av antibiotikaprofylax vid visdomstandskirurgi.«

### Visdomstandskirurgi

Åtta artiklar med hög eller medelhög kvalitet och relevans undersökte antibiotikaprofylax vid extraktion av visdomständer. I alla studier utom en användes alveolit som effektmått. Förekomsten av alveolit efter borttagning av visdomständer kan vara upp till 20 procent.

Fyra studier visade att risken att utveckla någon av de postoperativa komplikationerna minskade om patienten erhöll antibiotikaprofylax med amoxicillin i kombination med klavulansyra (under fyra till fem dagar) eller metronidazol/tinidazol (engångsdos), i stället för placebo [2–5]. I två studier gav antibiotikaprofylax med en dos metronidazol inte lägre komplikationsfrekvens än placebo [6, 7]. Två studier visade att postoperativa komplikationsfrekvensen för antibiotikaprofylax med klindamycin jämfört med placebo var lika stor [8, 9]. Det vetenskapliga underlaget är alltså motsägande beträffande effekten av antibiotikaprofylax vid visdomstandskirurgi.

### Anomalikirurgi

Anomalikirurgi (ortognatisk kirurgi) utförs transoralt och klassificeras som ren-kontaminerad. De kan således förväntas ha en frekvens av postoperativa infektioner på cirka 10–15 procent. Trots att patienten vanligen får antibiotikaprofylax i samband med dessa operationer, rapporterar man att det förekommer postoperativa infektioner i 5,6–33,4 procent av fallen [10].

En studie jämförde antibiotikaprofylax med placebo. I profylaxgruppen var andelen postoperativa sårinfektioner 11 procent, i placebogrupperna 53 procent [11]. Fyra studier av medelhög kvalitet och relevans jämförde korttids- och flerdygnsprofylax [10, 12–14]. De infektioner som uppstod var inte signifikant fler i patientgruppen som fått korttidsprofylax. Det sammanfattande resultatet visar att korttidsprofylax med antibiotika vid anomalikirurgi inte ger fler sårinfektioner eller andra komplikationer än om profylax ges under ett till flera dygn.

### Implantat

Tandimplantat är i dag en vanlig behandling vid enstaka såväl som mer omfattande tandförluster. Behandlingen har en hög lyckandefrekvens på implantatnivå och över 90 procent av implantaten är fortfarande inläkta i käkbenet efter 20 år. I en systematisk översikt med medelhög kvalitet från Cochranesamarbetet [15] hade man identifierat två randomiserade kontrollerade studier varav en med låg kvalitet. Dessa ingick också i resultatet av vår databassökning. Studierna i den systematiska översikten utnyttjades till en metaanalys med vissa brister där man jämförde implantatförluster efter behandling, med eller utan profylax. Patienterna fick en dos med 2 g respektive 1 g amoxicillin en timme före behandling. Signifikant fler implantat lossnade för de pa-



FOTO: BJÖRN KLINGE





tienter som inte fått antibiotikaprofylax, 5,5 procent respektive 1 procent. I en av de två ingående studierna fortsatte patienterna att ta antibiotika i ytterligare två dagar efter operationen. Misslyckande- och komplikationsfrekvensen var inte lägre i studien som undersökte flera dagars profylax.

#### **Käkfrakturer**

Skador i ansiktsskelettet som resulterat i frakturer av överkäken och/eller underkäken inklusive käklederna, blir ofta kontaminerade av endogen eller ibland extern bakterieflora och behandlas vanligen under antibiotikaprofylax. Kliniska observationer visar att lokaliseringen av frakturen påverkar risken för sårinfektion efter behandlingen, till exempel leder käkledsfrakturer sällan till postoperativa infektioner, medan det är vanligt vid frakturer i området för underkäkens visdomständer.

En systematisk översikt av hög kvalitet undersökte det vetenskapliga underlaget för effekten av antibiotikaprofylax vid behandling av käkfrakturer [16]. De ingående studierna visade signifikant lägre frekvens av postoperativa sårinfektioner med någon form av antibiotikaprofylax. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att identifiera den mest effektiva regimen för antibiotikaprofylax vid behandling av käkfrakturer. I käkledsområdet och överkäken förekom i studierna inga postoperativa infektioner, oavsett om man givit antibiotikaprofylax eller inte.

#### **Övriga kirurgiska ingrepp i käkarna**

Det finns, förutom de ovan nämnda, andra ingrepp i munhålan som kan leda till postoperativa infektioner. Det vetenskapliga underlaget för att undersöka effekterna av antibiotikaprofylax i samband med sådana behandlingar är starkt begränsat. Vi identifierade endast tre studier med minst medelhög kvalitet [17–19]. Två handlar om antibiotikaprofylax vid lokal bentransplantation för att öka möjligheten att fästa tandimplantat (»bone grafting«) och den tredje studien undersöker effekterna vid rotspetskirurgi. I en av dessa studier jämfördes profylax med klindamycin utsträckt till fyra dagar efter ingreppet, med en engångsdos. Den utsträckta profylaxen resulterade inte i signifikant färre infektioner [19]. I en studie om antibiotikaprofylax vid intraoral bentransplantation jämfördes effekten av 600 mg klindamycin som gavs till patienterna en timme före operationen, med 2 g penicillin V. Antalet postoperativa infektioner var få i båda grupperna (4 respektive 2 stycken). Klindamycin gav alltså inte signifikant bättre effekt än penicillin V [17]. Inför rotspetskirurgi gav man klindamycin som en engångsdos till en grupp patienter en timme före behandlingen, medan kontrollgruppen fick placebo. Vid uppföljningen fanns det ingen signifikant skillnad i förekomsten av postoperativa infektioner mellan grupperna [18].

**»Signifikant fler implantat lossnade för de patienter som inte fått antibiotikaprofylax, 5,5 procent respektive 1 procent.«**

»Det är angeläget att bevaka utvecklingen av antibiotikaresistenta bakteriestammar.«

### Hälsoekonomi

Bristen på empiriska studier medför att det saknas evidens för kostnadseffektivitet av antibiotikaprofylax. Ett fåtal empiriska studier och modellstudier som jämför antibiotikaprofylax mot ingen antibiotika ger stöd för att antibiotikaprofylax kan vara kostnadseffektivt.

### ENDOKARDITPROFYLAX

American Heart Association (AHA) har sedan 1955 publicerat över tiden förändrade rekommendationer för antibiotikaprofylax av infektiös endokardit (IE). Dessa har fungerat som mall för liknande rekommendationer i de flesta länder, med mindre lokala variationer. I de senaste rekommendationerna från AHA har tydliga inskränkningar skett i de medicinska tillstånd och de invasiva ingrepp som tidigare var indikation för antibiotikaprofylax mot IE [20]. Det huvudsakliga skälet till förändringarna föreslagna av AHA (2007) är det bristande vetenskapliga underlaget för effekten och nödvändigheten av antibiotikaprofylax vid flera av de situationer då profylax tidigare rekommenderades. Man gör i nämnda publikation en ytterst omfattande genomgång av det vetenskapliga underlaget för hela problematiken rörande profylax mot IE, utan att finna någon evidens för effekten av profylax. Enligt AHA bör vissa patienter med de hjärttillstånd som utgör en hög risk för allvarliga komplikationer vid IE ges profylax i samband med tandbehandling som kan ge bakterieutsvämning i blod.

I Sverige har rekommendationer för antibiotikaprofylax mot IE reviderats år 2010 som en följd av AHA:s genomgång av kunskapsläget ([www.infektion.net](http://www.infektion.net)). Indikationerna för profylax är nu kraftigt inskränkta. Endast i två grupper av patienter fanns skäl att överväga profylax vid tandbehandling som ger bakterieutsvämning i blod, nämligen till patienter med de högsta riskerna för att få allvarliga komplikationer till endokardit (klaffproteser och tidigare genomgången endokardit, se ovan) och patienter som är immundefekta och uppvisar lågt antal neutrofila granulocyter (till exempel patienter med svår benmärgsjukdom).

### MEDICINSKA TILLSTÅND DÄR ANTIBIOTIKAPROFYLAX DISKUTERAS I SAMBAND MED KIRURGISKA INGREPP I MUN OCH KÄKAR

I samband med invasiv tandbehandling har antibiotikaprofylax föreslagits vid en mängd olika medicinska tillstånd såsom till patienter med inopererade främmande kroppar (till exempel ledproteser, kärlgraft, klaffproteser, shuntar) och tillstånd med systemisk påverkan där infektion är en vanlig komplikation (till exempel typ 1-diabetes, immunosuppression i samband med cancer och cancerbehandling och systemisk lupus erytematosus). Två studier som försökt att klarlägga evidensläget för profylax vid tillstånd som

dessa kunde inte visa någon evidens för effekt av antibiotikaprofylax [21, 22]. I dag rekommenderas inte antibiotikaprofylax till dessa patienter.

### DISKUSSION

För att följa upp och kvalitetssäkra användningen av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp är det viktigt att alla opererande enheter inför rutiner för registrering av postoperativa infektioner. Registreringen måste baseras på en enkel administrativ rutin, ha en tydlig definition av de infektioner som ska registreras och inkludera tillräckligt lång observationstid av patienter. Ett systematiskt fört och fullständigt register kan ge värdefull kunskap om sådana händelser som annars kan vara svåra att upptäcka och kanske förebygga.

Granskningen av hälsoekonomisk litteratur visar att det är brist på relevanta studier för svensk tandvård. Studier med inriktning på effekten av antibiotikaprofylax i klinisk praxis (»effectiveness«-studier) som vore till nytta för verksamhetsstyrning, saknas helt.

Det är angeläget att bevaka utvecklingen av antibiotikaresistenta bakteriestammar. Resistensutvecklingen går långsammare i Sverige än i många andra länder, men resistenta bakterier sprider sig över nationsgränserna. Det finns även behov av studier som analyserar de samhällsekonomiska konsekvenserna av resistensutveckling vid ökad antibiotikaanvändning.

### KONKLUSIONER

Antibiotikaprofylax vid implantatkirurgi, frakturbehandling i underkäken och anomalikirurgi ger en minskning av implantatförluster respektive sårinfektioner (begränsat vetenskapligt underlag). En dos före operationen ger samma skyddande effekt som utsträckt profylax (begränsat vetenskapligt underlag). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilket antibiotikum som har den bästa effekten.

Vid operation av visdomständer är det vetenskapliga underlaget motsägande för effekter av antibiotikaprofylax på postoperativa komplikationer.

För antibiotikaprofylax vid övriga kirurgiska ingrepp i munhåla och käkar är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

Det samlade vetenskapliga underlaget tillåter inga evidensgraderade slutsatser för att ge antibiotika i syfte att förebygga endokardit. Patienter med inopererade hjärtklaffar och komplicerade medfödda hjärtfel, som riskerar ett allvarligare förlopp av en endokardit än andra, kan komma ifråga för profylax.

### SLUTSATS OM KLINISK RELEVANS

Vid kirurgiska ingrepp där det finns bevis för att antibiotikaprofylax är av värde, ska så få doser som möjligt ges. Detta kan leda till ett effektivare

utnyttjande av antibiotika för profylax av infektioner vilket i sin tur kan förbättra resultatet av kirurgiska ingrepp, ge minskad risk för resistent bakteriestammar, minska den totala antibiotikaanvändningen och eventuellt minska kostnader na för vården.

#### ENGLISH SUMMARY

*Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery – Summary of a systematic review*

Susanna Axelsson, Anders Heimdahl

*Tandläkartidningen 2010; 102 (10): 72–7*

Surgical procedures in the mouth and surrounding structures inevitably contaminate the surgical wound with microorganisms from the mucosa. This will eventually give rise to postoperative infections. In the same way, wounds inside the mouth, e.g. tooth or jaw fractures,

will be contaminated. What is gained from infection prophylaxis with antibiotics, must be considered against the risk of side effects and an increase in multiresistant microorganisms. A systematic literature review shows that antibiotic prophylaxis may reduce postoperative infections in surgery for mandibular fractures, orthognathic surgery and reduces implant loss. The evidence for use of antibiotic prophylaxis in other surgical procedures in the mouth or jaws, is contradictory or insufficient.

Antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis is considered only for patients with underlying cardiac conditions associated with the highest risk of adverse outcome, such as prosthetic cardiac valves or mitral valve prolapse. There is, however, no scientific evidence for its effect.



**»Vid kirurgiska ingrepp där det finns bevis för att antibiotikaprofylax är av värde, ska så få doser som möjligt ges.«**

#### REFERENSER

- SBU. Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 200. ISBN 978-91-85413-36-2. ISSN 1400-1403.
- Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:e11-8.
- Hedström L. [Effect of metronidazole on development of dry socket following removal of lower third molars]. *Tandläkartidningen* 1990;82:4, 6-8.
- Lacasa JM, Jimenez JA, Ferras V, Bossom M, Sola-Morales O, Garcia-Rey C et al. Prophylaxis versus preemptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:321-7.
- Mitchell DA. A controlled clinical trial of prophylactic tinidazole for chemoprophylaxis in third molar surgery. *Br Dent J* 1986;160:284-6.
- Bergdahl M, Hedström L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:555-8.
- Ritzau M, Hillerup S, Branebjerg PE, Ersbøl BK. Does metronidazole prevent alveolitis sicca dolorosa? A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:299-302.
- Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:177-85.
- Kaczmarczyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:417-22.
- Baqain ZH, Hyde N, Patrikidou A, Harris M. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:506-10.
- Zijderveld SA, Smelee LE, Kostense PJ, Tuinzing DB. Preoperative antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1403-6; discussion 1406-7.
- Kang SH, Yoo JH, Yi CK. The efficacy of postoperative prophylactic antibiotics in orthognathic surgery: a prospective study in Le Fort I osteotomy and bilateral intraoral vertical ramus osteotomy. *Yonsei Med J* 2009;50:55-9.
- Lindeboom JA, Baas EM, Kroon FH. Prophylactic single-dose administration of 600 mg clindamycin versus 4-time administration of 600 mg clindamycin in orthognathic surgery: A prospective randomized study in bilateral mandibular sagittal ramus osteotomies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:145-9.
- Jansisyanont P, Sessirisombat S, Sastravaha P, Bamroong P. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, comparative, randomized study between amoxicillin-clavulanic acid and penicillin. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1726-31.
- Esposito M, Grusovin MG, Talati M, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
- Andreasen JO, Jensen SS, Schwartz O, Hillerup Y. A systematic review of prophylactic antibiotics in the surgical treatment of maxillofacial fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1664-8.
- Lindeboom JA, Frenken JW, Tuk JG, Kroon FH. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone-grafting procedures: preoperative single-dose penicillin versus preoperative single-dose clindamycin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:433-6.
- Lindeboom JA, Frenken JW, Valkenburg P, van den Akker HP. The role of preoperative prophylactic antibiotic administration in periapical endodontic surgery: a randomized, prospective double-blind placebo-controlled study. *Int Endod J* 2005;38:877-81.
- Lindeboom JA, Tuk JG, Kroon FH, van den Akker HP. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: single-dose clindamycin versus 24-hour clindamycin prophylaxis. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:384-8.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
- Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138:458-74; quiz 534-5, 437.
- Uckay I, Pittet D, Bernard L, Lew D, Perrier A, Peter R. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:833-8.