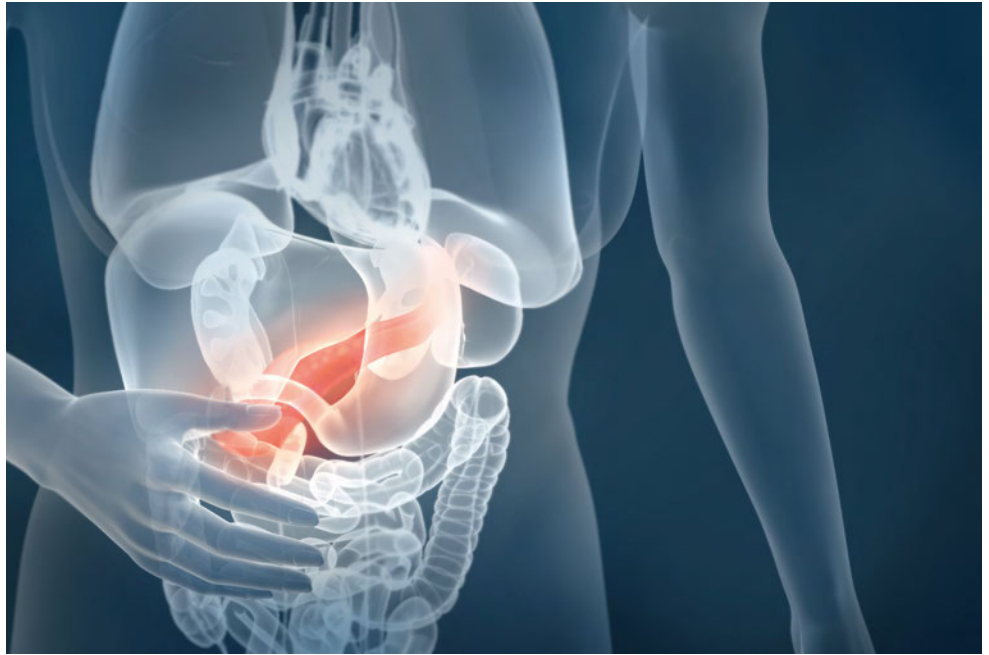


TOBIAS T. HÄGI^{1,3}
GUIDO STIRNIMANN²
ANGELIKA STUTZ³
NIKLAUS P. LANG¹

¹ Klinik für Parodontologie,
 Zahnmedizinische Kliniken
 der Universität Bern
² Hepatologie, Universitäts-
 klinik für Viszerale Chirurgie
 und Medizin, Inselspital, Bern
³ Privatpraxis, Zürich

KORRESPONDENZ

Dr. med. dent. Tobias Hägi, MAS
 Fachzahnarzt für Parodonto-
 logie (CH)/EFP
 Weinbergstrasse 98
 CH-8006 Zürich
 E-Mail: tobias.haegi@
 gmail.com



Akute Pankreatitis nach nicht chirurgischer Parodontaltherapie in Kombination mit systemischer Antibiotikatherapie

Ein Fallbericht

SCHLÜSSELWÖRTER

Parodontitis, Antibiotikatherapie, Amoxicillin, Metronidazol, akute Pankreatitis

Bild oben: Akute Entzündung des Pankreas mit typisch stark ausstrahlenden Oberbauchschmerzen

ZUSAMMENFASSUNG

Die nicht chirurgische Parodontaltherapie wird häufig in Kombination mit einer systemischen Antibiotikatherapie (Amoxicillin und Metronidazol) durchgeführt. Obwohl die Kombinationstherapie mit systemischen Antibiotika als sicher beschrieben wird, wird eine zu freigiebige Verwendung von Antibiotika aufgrund der Problematik der Resistenzenentwicklung nach wie vor kontrovers diskutiert.

In diesem Fallbericht wird eine schwere unerwünschte Arzneimittelreaktion bei einer 61-jährigen Frau beschrieben, welche nach konservativer Parodontaltherapie in Kombination mit Amoxicil-

lin und Metronidazol aufgrund einer akuten Pankreatitis für drei Tage hospitalisiert werden musste.

Die medikamentös-induzierte Pankreatitis ist eine seltene, aber potenziell schwer verlaufende Komplikation der systemischen Antibiotikatherapie. Eine frühzeitige Diagnosestellung erleichtert die Behandlung der Pankreatitis und reduziert Pankreatitis-assoziierte Komplikationen. Der Entschluss zu einer kombinierten Antibiotikatherapie sollte somit immer auch unter Berücksichtigung allfälliger unerwünschter Arzneimittelreaktionen gefällt werden.

Einleitung

Die Erforschung und das Verständnis der Pathogenese der chronischen Parodontitis begannen in den 1960er-Jahren, als die kausalen Zusammenhänge zwischen der bakteriellen Besiedlung und der Entstehung einer Wirtsantwort, der Entzündung der parodontalen Gewebe, erkannt wurden (LÖE ET AL. 1965). Die nachfolgende systematische Erforschung der parodontalen Mikrobiota (Biofilm) führte zu einem besseren Verständnis der pathogenen Mechanismen (SOCRANSKY & HAFFAJEE 2005). Da nicht alle der Pathogenese zugrunde liegenden Mechanismen rein mikrobiologisch erklärt werden können, kommt der Entzündungsantwort eine entscheidende Rolle zu (PAGE ET AL. 1997).

Insofern wird die chronische Parodontitis als eine obligat durch Bakterien ausgelöste entzündliche Erkrankung betrachtet (VAN DYKE 2014). Aufgrund der Schwierigkeit, das Immunsystem positiv zu beeinflussen, sowie unerwünschter Nebenwirkungen einer Modulation der Immunantwort zielen die am häufigsten angewendeten Therapien auf die Beseitigung von supra- und subgingivalen weichen und harten Biofilmen.

Studien zu traditionellen Konzepten konnten zeigen, dass durch eine optimale, regelmäßige Mundhygiene und eine mechanische Initialtherapie sowie ggf. weitere parodontalchirurgische Massnahmen langfristiger Zahnerhalt gewährleistet ist (AXELSSON ET AL. 2004). Nebst diesen konservativen Therapieformen für die chronischen Parodontitiden hat sich für die Behandlung aggressiver Formen seit Ende der 1980er-Jahre der Einsatz von systemischen Antibiotika etabliert (GUERRERO ET AL. 2005; VAN WINKELHOFF ET AL. 1989). Systemische Antibiotika (insbesondere Amoxicillin und Metronidazol) werden in neuster Zeit auch vermehrt für die Behandlung von schweren chronischen Parodontitiden empfohlen (CIONCA ET AL. 2009; MOMBELLI ET AL. 2011). Mit einer Kombinationstherapie konnten bessere initiale Behandlungsergebnisse erreicht werden als ohne Verwendung von systemischen Antibiotika (SGOLASTRA ET AL. 2012A; SGOLASTRA ET AL. 2012B; ZANDBERGEN ET AL. 2013). Die systemische Verabreichung von Antibiotika führte dabei im Vergleich zur Placebomedikation zu einem vermehrten Auftreten von einfach verlaufenden systemischen Komplikationen wie z.B. Durchfall oder Übelkeit (CIONCA ET AL. 2009; FERES ET AL. 2012) und wird deshalb grundsätzlich als eine Therapieform mit vertretbaren Risiken betrachtet.

Die Verwendung von systemischen Antibiotika in der nicht chirurgischen Parodontaltherapie wird allerdings nach wie vor kontrovers diskutiert (PREUS ET AL. 2014), empfehlen doch sowohl die Europäische Union als auch die Weltgesundheitsorganisation (BRONZWAER ET AL. 2004; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012) aufgrund der Resistenzentwicklungsproblematik (KUMARASAMY ET AL. 2010) eine restriktive Verwendung von Antibiotika. Dieses Argument wird insbesondere aufgrund der Tatsache bekräftigt, dass in vielen Fällen eine erfolgreiche Therapie auch ohne die Verwendung von systemischen Antibiotika erfolgreich durchgeführt werden kann und damit eine Initialtherapie mit Antibiotika infrage gestellt wird (PREUS ET AL. 2014).

Dass bei der Verwendung von systemischen Antibiotika nebst der beschriebenen Antibiotikaresistenzen auch ernsthafte systemische Komplikationen auftreten können, wurde bisher nur selten beschrieben. Der folgende Fallbericht stellt eine zwar seltene, aber ernsthafte Komplikation vor, die im Rahmen einer nicht chirurgischen Parodontaltherapie unter systemischer Antibiotikakombinationstherapie auftrat.

Fallbericht

Eine 61-jährige Patientin mit einer postmenopausalen Osteoporose, einer Divertikulose, seit 2005 bekannten und im Verlauf grössenregredienten Pankreaszysten sowie einer Allergie auf Neo-Citran® stellte sich aufgrund einer zwar relativ lokalisierten, gleichwohl aber schweren Parodontitis vor. Insbesondere die lateralen Inzisiven zeigten dabei Sondierungstiefen bis zu 9 mm mit Suppuration/Bluten auf Sondieren (Abb. 1, 2), die bisher – trotz relativ guter Mundhygiene – bei verschiedenen Zahnärzten ohne Erfolg behandelt wurde.

Im Rahmen einer Gesamtbehandlungsplanung wurde festgelegt, die parodontalen Probleme mittels einer erneuten nicht chirurgischen «Initialtherapie» anzugehen. Es wurde eine mechanisch-medikamentöse Kombinationstherapie (CIONCA ET AL. 2009) mit systematischer Entfernung von supra- und subgingivalen Biofilmen durch Scaling und Wurzelglätten sowie eine systemische Antibiotikatherapie (Amoxicillin und Metronidazol) durchgeführt. Sowohl die nicht chirurgische Parodontaltherapie als auch die Woche der systemischen Antibiotikatherapie (375 mg Amoxicillin/500 mg Metronidazol 3× täglich, 7 Tage) verliefen komplikationslos. Zwei Tage nach Beenden der Antibiotikakombinationstherapie bemerkte die Patientin eine Appetitlosigkeit sowie ein Unwohlsein im Magen. Sie erwachte in der folgenden Nacht mit stärksten Oberbauchschmerzen und begab sich daraufhin frühmorgens in den medizinischen Notfalldienst.

Die klinischen und laborchemischen Untersuchungen ergaben das Bild einer akuten Pankreatitis, deren Ätiologie vorerst unklar war. Anamnestisch konnten ein erhöhter Alkoholkonsum sowie fettthaltige Speisen als Auslöser ausgeschlossen werden. Sonografisch zeigten sich normale intra- und extrahepatische Gallenwege, womit eine (persistierende) obstruktive Ursache (Cholelithiasis, Choledocholithiasis) ebenfalls ausgeschlossen werden konnte. Die ergänzend durchgeführte Computertomografie zeigte bekannte grössenregrediente Zysten im Pankreasschwanz mit neu abgrenzbaren kleinfleckigen Verkalkungen der Zystenwände sowie wenig freie Flüssigkeit

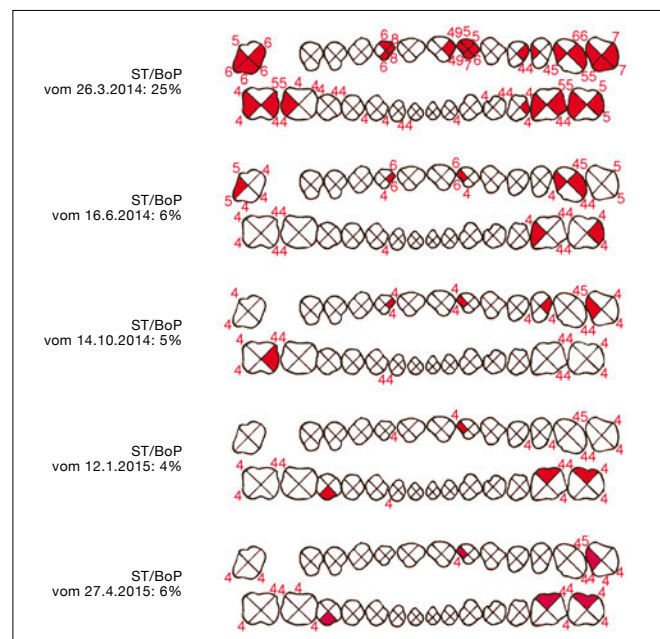


Abb. 1 Bluten auf Sondieren sowie Sondierungstiefen zu Beginn und im Verlaufe der Behandlung.

subsplenisch und peripankreatisch auf Höhe des Pankreas-schwanzes (Abb. 3). Diese Befunde waren mit entzündlichen Veränderungen und somit mit der klinischen Präsentation und den Laborbefunden vereinbar.

Aufgrund dieser Befunde wurde die Patientin auf der gastroenterologischen/viszeralchirurgischen Station des Inselspitals Bern zur weiteren Behandlung stationär aufgenommen. Unter Hydrierung, analgetischer Therapie sowie Nahrungskarenz stellte sich in der Folge eine Besserung ein und die Patientin konnte nach drei Tagen in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Zahnmedizinisch zeigten die weiteren Recalls nach Initialtherapie erfreuliche parodontale Befunde, weshalb keine weiteren parodontalchirurgischen Therapien durchgeführt werden mussten (Abb. 1, 2).

Diskussion

Eine akute Pankreatitis zeichnet sich durch eine Erhöhung der Lipasen und Amylasen im Serum sowie klinisch typischerweise durch gürtelförmige Oberbauchschmerzen aus (SWAROOP ET AL. 2004). Die meisten akuten Pankreasentzündungen verlaufen mild und selbstlimitierend (ca. 80%). Gelegentlich kommt es jedoch im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufs zu lokalen und extrapankreatischen Manifestationen, die zu einem

Multiorganversagen führen können (FROSSARD ET AL. 2008). Bei Patienten ohne Nekrosen und mit normaler Organfunktion ist die Mortalität tief (0–3%). Liegen hingegen Pankreasnekrosen vor, kann die Mortalität auf 23% ansteigen (FORSMARK & BAILLIE 2007).

Häufigste Ursache für eine akute Pankreatitis ist eine biliäre Obstruktion durch Gallensteine (35–40%) gefolgt von Alkohol (30%) (FORSMARK & BAILLIE 2007). Medikamente sind hingegen nur in 1–2% für die Entwicklung der akuten Pankreatitiden verantwortlich (LANKISCH ET AL. 1995; TRIVEDI & PITCHUMONI 2005). Eine medikamentös ausgelöste Pankreatitis ist immer eine Ausschlussdiagnose, womit andere Ursachen aktiv gesucht und ausgeschlossen werden müssen. Die Prognose der medikamentös induzierten Pankreatitis ist gut und die Mortalität tief (LANKISCH ET AL. 1995).

Die Pathogenese der medikamentös induzierten Pankreatitis hängt von der auslösenden Substanz ab: Es werden immunologische, ischämische oder direkt toxische Mechanismen, aber auch eine Akkumulation von toxischen Metaboliten diskutiert.

Im vorliegenden Fall wurde die Diagnose der medikamentös induzierten Pankreatitis nach Ausschluss von anderen Ursachen gestellt. Insbesondere konnten eine lithogene sowie eine alkoholtoxische Ätiologie ausgeschlossen werden. Als Auslöser steht deshalb die Kombinationsantibiotikatherapie mit Metronidazol und Amoxicillin im Vordergrund.

In Bezug auf Metronidazol finden sich mehrere Fallberichte (Tab. I) (z.B. O'HALLORAN ET AL. 2010). In einer populationsbasierten Fallkontrollstudie zeigte sich ein dreifach erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis bei Patienten, die während der vergangenen 30 Tage mit Metronidazol behandelt wurden (PLOTNIK ET AL. 1985). Erfolgte die Therapie in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer, Amoxicillin, einem Makrolid oder Tetrazyklin, so war das Risiko sogar 8,3-fach erhöht (NORGAARD ET AL. 2005). Badalov und Mitarbeiter haben in ihrer Übersichtsarbeit Medikamente als potenzielle Auslöser einer akuten Pankreatitis entsprechend der verfügbaren Evidenz in vier Medikamentengruppen eingeteilt (BADALOV ET AL. 2007). In dieser Klassifizierung wurde Metronidazol der Gruppe Ia, der Gruppe mit der besten Evidenz, zugeteilt.

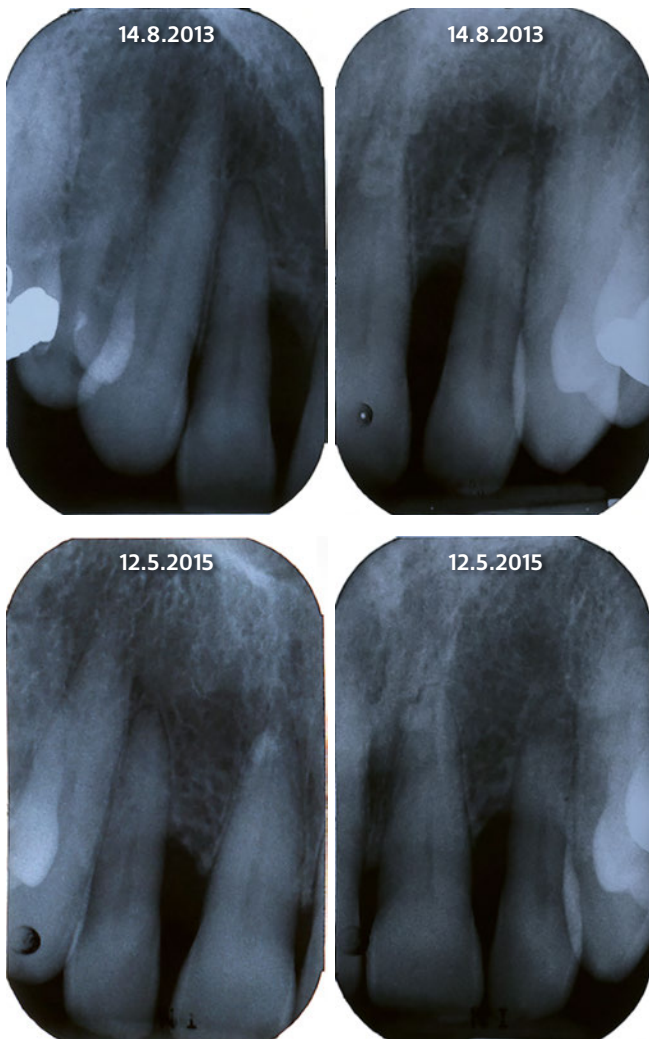


Abb. 2 Einzelzahnrontgen der seitlichen Inzisiven vor der Behandlung und ein Jahr nach Initialtherapie in Kombination mit systemischen Antibiotika

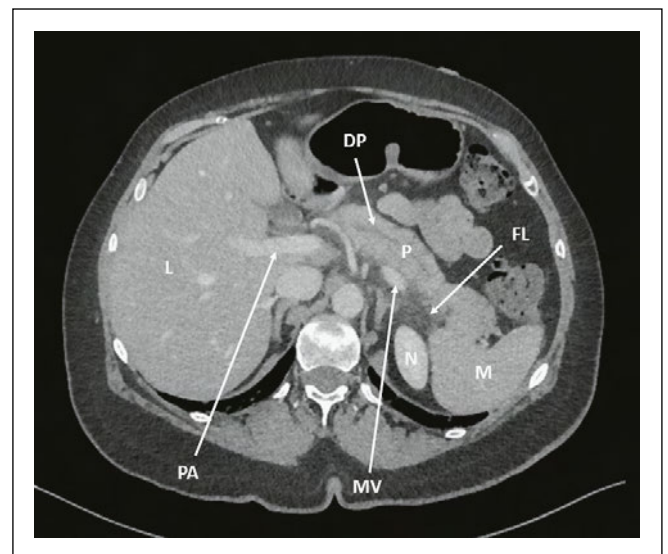


Abb. 3 Lage der Organe im Oberbauch (CT der Patientin): L: Leber; PA: Pfortader; P: Pankreas; DP: Ductus pancreaticus; M: Milz; MV: Milzvene; N: Niere; FL: freie Flüssigkeit auf Höhe Pankreasschwanz

Tab.1 Fallberichte über akute Pankreatitiden nach Behandlung mit Metronidazol

Referenz	Geschlecht	Alter	Indikation für Metronidazol	Episoden	Intervall bis Ausbruch
PLOTNICK ET AL. 1985	Frau	29	Unspezifische Vaginitis	1	1 Tag
				2	37 Tage
SANFORD ET AL. 1988	Frau	63	Morbus Crohn	1	7 Tage
CELIFARCO ET AL. 1989	Frau	61	Pneumonie	1	4 Tage
COREY ET AL. 1991	Frau	49	Trichomonias	1	3–5 Tage
				2	<1 Tag
SURA ET AL. 2000	Frau	23	Bakterielle Vaginosis	1	8 Tage
				2–4	3–7 Tage
FEOLA & THORNTON 2002	Frau	22	Unspezifische Vaginosis	1	1 Tag
				2, 3	<1 Tag
NIGWEKAR & CASEY 2004	Frau	46	Bakterielle Vaginosis	1	8 Tage
				2	8 Tage
O'HALLORAN ET AL. 2010	Frau	25	Endodontaler Abszess	1	2 Tage
				2	1 Tag
Aktueller Fall	Frau	61	Parodontaltherapie	1	2 Tage

Das Intervall zwischen der Einnahme von Metronidazol und dem Auftreten der akuten Pankreatitiden betrug in den von O'HALLORAN (2010) publizierten Fällen zwischen 1 und 8 Tagen bzw. zwischen 1 und 37 Tagen bei Reexposition. Im vorliegenden Fall trat die Pankreatitis nach 9 Tagen auf.

Das gleichzeitig mit dem Metronidazol verabreichte Amoxicillin steht als Auslöser einer akuten Pankreatitis im Hintergrund. In der Klassifizierung von BADALOV ET AL. (2007) werden Ampicillin und Penicillin in der Gruppe IV mit der niedrigsten Evidenz als potenzielle Auslöser einer akuten Pankreatitis aufgeführt (BADALOV ET AL. 2007). Amoxicillin ist hingegen nicht aufgelistet. Das bereits erwähnte relative Risiko von 8,3 bei einer Kombinationsantibiotikatherapie darf hingegen nicht vernachlässigt werden (NORGAARD ET AL. 2007).

In Anbetracht der breiten Anwendung von Metronidazol im stationären wie auch im ambulanten Bereich kann das Risiko einer medikamentös induzierten Pankreatitis unter Therapie mit Metronidazol generell als klein eingeschätzt werden. Die Inzidenz wird mit 4,6 auf 10 000 mit Metronidazol behandelten Patienten angegeben (FRIEDMAN & SELBY 1990).

Bei der beschriebenen Patientin war der Einsatz einer systemischen Antibiotikakombinationstherapie grundsätzlich möglich. Der zu erwartende Nutzen muss allerdings immer gegenüber dem potenziellen Risiko einer unerwünschten Arzneimittelreaktion abgewogen werden.

Von einer Reexposition im Falle einer vorangegangenen akuten Pankreatitis unter Metronidazol muss zwingend abgesehen werden, da das Rezidivrisiko relativ hoch einzuschätzen ist (75%) (O'HALLORAN 2010).

Von zentraler Bedeutung sind deshalb die richtige Interpretation der klinischen Symptomatik, die relevante Diagnostik und eine rasche Einleitung einer adäquaten Therapie. Die Kenntnis unerwünschter Arzneimittelreaktionen von systemisch eingesetzten Antibiotika, insbesondere von Kombinationstherapien, bildet eine wichtige Voraussetzung für eine sichere Arzneimitteltherapie.

Die Indikation einer systemischen Antibiotikatherapie ist von Fall zu Fall im Sinne einer sorgfältigen Risikoabwägung zu überprüfen. Dies erfolgt im Hinblick auf die zunehmende Antibiotikaresistenzproblematik und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine nicht chirurgische Parodontaltherapie in vielen Fällen ohne systemische Antibiotikatherapie zu einem sehr guten Behandlungsergebnis führt.

Summary

HÄGI T, STIRNIMANN G, STUTZ A, LANG N P: **Acute pancreatitis following non-surgical periodontal therapy in combination with systemic amoxicillin and metronidazole – A case report** (in German). SWISS DENTAL JOURNAL SSO 127: 315–319 (2017)

Non-surgical periodontal therapy is often performed as a combinational approach using supplemental systemic amoxicillin and metronidazole. Better clinical outcomes, less need for periodontal surgery and limited systemic complications are arguments to justify such an approach. However, combination therapy with systemic antibiotic treatment is still a matter of debate due to emerging antibiotic resistance patterns.

In this case report, a 61-year-old woman suffering from an acute pancreatitis following systemic antibiotic combinational treatment as part of a non-surgical periodontal therapy is described. Following adequate symptomatic treatment during a hospitalization of three days, the patient recovered and periodontal conditions improved significantly thereafter.

This case report illustrates a rare, but potentially serious complication when prescribing systemic combinational antibiotics in non-surgical periodontal therapy. Adequate history taking and timely diagnosis of pancreatitis if developing is important to provide relevant treatment and to avoid pancreatitis-associated complications.

Literatur

- AXELSSON P, NYSTROM B, LINDHE J: The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 31: 749–757 (2004)
- BADALOV N, BARADARIAN R, ISWARA K, LI J, STEINBERG W, TENNER S: Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 648–661; quiz 644 (2007)
- BRONZWAER S, LONNROTH A, HAIGH R: The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill* 9: 30–34 (2004)
- CELIFARCO A, WARSCHAUER C, BURAKOFF R: Metronidazole-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 84: 958–960 (1989)
- CIONCA N, GIANNOPOULOU C, UGOLOTTI G, MOMBELLI A: Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* 80: 364–371 (2009)
- COREY W A, DOEBBELING B N, DEJONG K J, BRITIGAN B E: Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis* 13: 1213–1215 (1991)
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL: Strategies for disease-specific programs: 2010–2013. Stockholm, Sweden (2010)
- FEOLA D J, THORNTON A C: Metronidazole-induced pancreatitis in a patient with recurrent vaginal trichomoniasis. *Pharmacotherapy* 22: 1508–1510 (2002)
- FERES M, SOARES G M, MENDES J A, SILVA M P, FAVERI M, TELES R, SOCRANSKY S S, FIGUEIREDO L C: Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 39: 1149–1158 (2012)
- FORSMARK C E, BAILLIE J: AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterol* 132: 2022–2044 (2007)
- FRIEDMAN G D, SELBY J V: How often does metronidazole induce pancreatitis? *Gastroenterol* 98: 1702–1703 (1990)
- FROSSARD J L, STEER M L, PASTOR C M: Acute pancreatitis. *Lancet* 371: 143–152 (2008)
- GUERRERO A, GRIFFITHS G S, NIBALI L, SUVAN J, MOLES D R, LAURELL L, TONETTI M S: Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 32: 1096–1107 (2005)
- KUMARASAMY K K, TOLEMAN M A, WALSH T R, BAGARIA J, BUTT F, BALAKRISHNAN R, CHAUDHARY U, DOUMITH M, GISKE C G, IRFAN S, KRISHNAN P, KUMAR A V, MAHARJAN S, MUSHTAQ S, NOORIE T, PATERSON D L, PEARSON A, PERRY C, PIKE R, RAO B, RAY U, SARMA J B, SHARMA M, SHERIDAN E, THIRUNARAYAN M A, TURTON J, UPADHYAY S, WARNER M, WELFARE W, LIVERMORE D M, WOODFORD N: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10: 597–602 (2010)
- LANKISCH P G, DROGE M, GOTTESLEBEN F: Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 37: 565–567 (1995)
- LOE H, THEILADE E, JENSEN S B: Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 36: 177–187 (1965)
- MOMBELLI A, DECAILLET F, ALMAGHLOUTH A, WICK P, CIONCA N: [Efficient, minimally invasive periodontal therapy. An evidence-based treatment concept]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 121: 145–157 (2011)
- NIGWEKAR S U, CASEY K J: Metronidazole-induced pancreatitis. A case report and review of literature. *JOP* 5: 516–519 (2004)
- NORGAARD M, RATANAJAMIT C, JACOBSEN J, SKRIVER M V, PEDERSEN L, SORENSEN H T: Metronidazole and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 415–420 (2005)
- O'HALLORAN E, HOGAN A, MEALY K: Metronidazole-induced pancreatitis. *HPB Surg* 2010: 523468 (2010)
- PAGE R C, OFFENBACHER S, SCHROEDER H E, SEYMOUR G J, KORNMAN K S: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14: 216–248 (1997)
- PLOTNICK B H, COHEN I, TSANG T, CULLINANE T: Metronidazole-induced pancreatitis. *Ann Intern Med* 103: 891–892 (1985)
- PREUS H R, SCHEIE A A, BAEUM V: Letter to the editor: Re: The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review; Re: 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; Re: 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* 85: 374–384 (2014)
- SANFORD K A, MAYLE J E, DEAN H A, GREENBAUM D S: Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Intern Med* 109: 756–757 (1988)
- SGOLAISTRA 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* 83: 1257–1269 (2012b)
- SGOLAISTRA 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* 83: 731–743 (2012a)
- SOCRANSKY S S, HAFFAJEE A D: Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 38: 135–187 (2005)
- SURA M E, HEINRICH K A, SUSENO M: Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Pharmacother* 34: 1152–1155 (2000)
- SWAROOP S V, CHARI S T, CLAIN J E: Severe acute pancreatitis. *JAMA*, 291 (23): 2865–2868 (2004)
- TRIVEDI C D, PITCHUMONI C S: Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 39: 709–716 (2005)
- VAN DYKE T E: Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *J Periodontol* 85: 509–511 (2014)
- VAN WINKELHOFF A J, RODENBURG J P, GOENE R J, ABAS F, WINKEL E G, DE GRAAFF J: Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 16: 128–131 (1989)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. Geneva, Switzerland (2012)
- ZANDBERGEN D, SLOT D E, COBB C M, VAN DER WEIJDEN F A: The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 84: 332–351 (2013)