



Klinische praktijkrichtlijn

Derde molaar

KIMO

4 februari 2020

Kennisinstituut Mondzorg
Papendorpseweg 99
3528 BJ Utrecht

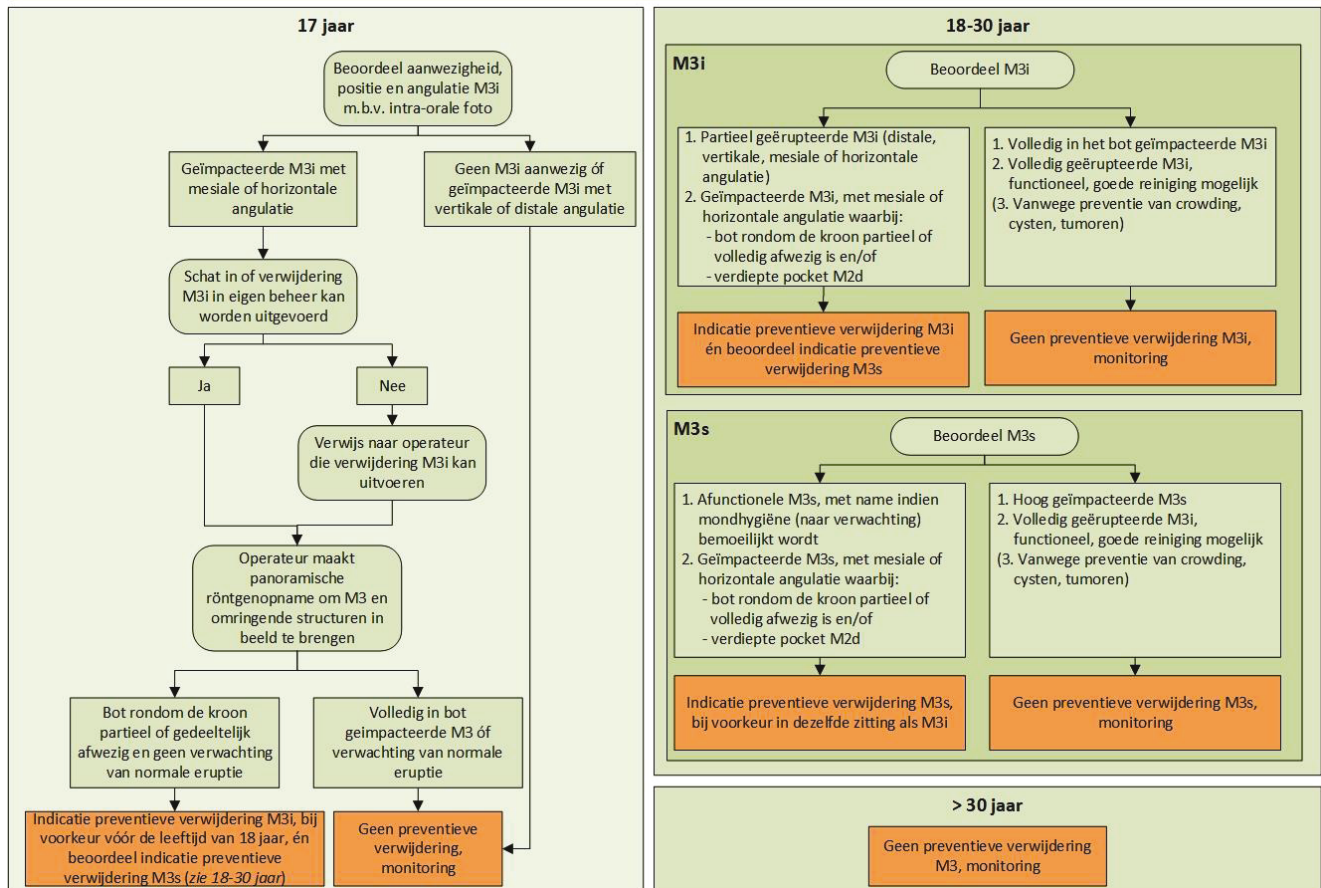
Telefoon 030 7670967
E-mail info@hetkimo.nl
Internet www.hetkimo.nl

INHOUD

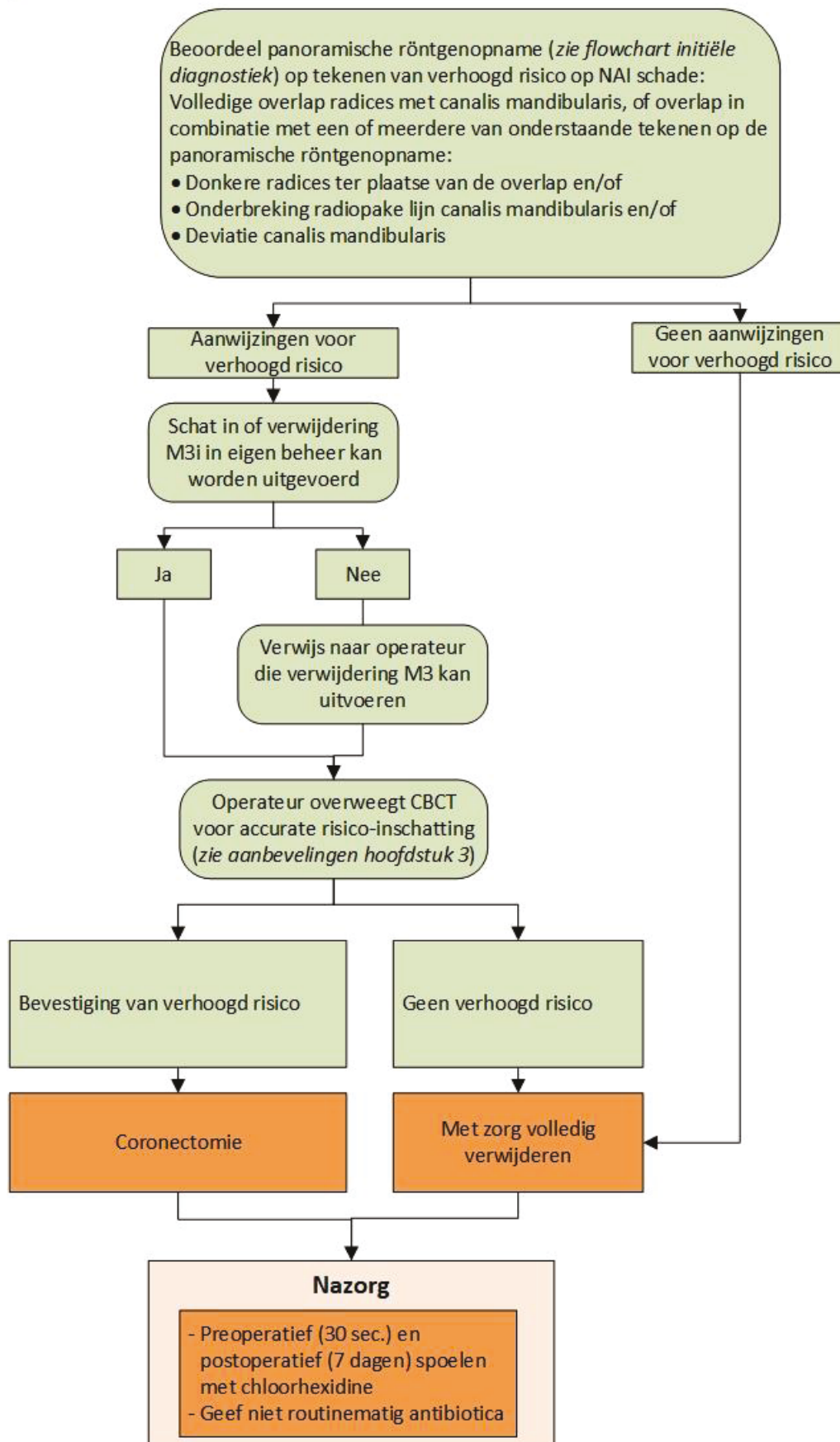
INHOUD	3
Stroomdiagrammen	4
Inleiding	6
Uitgangsvraag 1 - Initiële diagnostiek en indicatiestelling	12
Uitgangsvraag 2 - Patiënteninformatie over complicaties	31
Uitgangsvraag 3 - Vervolgdiagnostiek	33
Uitgangsvraag 4 - Chirurgische technieken	43
Uitgangsvraag 5 - Nazorg	55
Bijlage 1. Overzicht belangenverklaringen	75
Bijlage 2. Uitgebreide verantwoording van het literatuuronderzoek	77
Bijlage 3. Methode beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs	81
Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken	82
Bijlage 5. Aanbevelingen voor wetenschappelijk onderzoek	133
Bijlage 6. Van bewijs naar aanbeveling	134
Bijlage 7. Indicatorontwikkeling	138
Bijlage 8. Implementatieplan	141
Bijlage 9. Studies i.v.m. preferenties patiënten	142
Bijlage 10. Keuzehulp bij het afwegen van behouden of verwijderen van een asymptomatische derde molaar: een eerste aanzet	143
Bijlage 11. Zoekstrategieën	144
Bijlage 12. Klinische predictieregels	147
Bijlage 13. GRADE Evidence Profiles	148
Bijlage 14. Risk of bias diagnostische studies	156
Bijlage 15. Zorgpad	157
Bijlage 16. Patiënteninformatie	158
Bijlage 17. Referenties	160

Stroomdiagrammen

Initiële diagnostiek en indicatiestelling preventieve verwijdering derde molaar bij verschillende leeftijdscategorieën



Vervolgdiagnostiek, behandeling en nazorg extractie derde molaar



Inleiding

De richtlijn richt zich op de volgende onderwerpen: indicatiestelling, beeldvormende diagnostiek, behandeling en nazorg met betrekking tot derde molaren. De volgende vragen zijn onderdeel van deze richtlijn:

Indicatiestelling

1. Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten? Specifieke vragen hierbij zijn:
 - Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?
 - Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van de derde molaar?
 - Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
 - Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
 - Welke tekenen op een panoramische röntgenopname en welke tekenen op een CBCT duiden op een risicofactor voor nervus alveolaris inferior letsel bij verwijdering van een derde molaar?
 - Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?
 - Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?
2. Wat dient een patiënt bij wie verwijdering van een derde molaar wordt overwogen, minimaal te weten?

Beeldvormende diagnostiek

3. Wat is de plaats van een CBCT en panoramische röntgenopname bij het verwijderen van derde molaren? Specifieke vragen hierbij zijn:
 - Is er, wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking bestaat van een relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior, een verschil in accuratesse en betrouwbaarheid tussen CBCT en panoramische röntgenopname in het voorspellen van schade aan de nervus alveolaris inferior na het verwijderen van verstandskiezen in de onderkaak?
 - Is er, wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking op een relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior bestaat, met behulp van informatie uit een aanvullende CBCT schade te voorkomen aan de nervus alveolaris inferior na het verwijderen van de volledige derde molaar in de onderkaak, doordat de chirurg beter is geïnformeerd?

Behandeling

4. Welke chirurgische technieken dienen te worden toegepast?

Nazorg

5. Dienen antibiotica te worden toegepast?
6. Dient chloorhexidine te worden toegepast?
7. Dient postoperatief spoelen van de alveole m.b.v. een monoject spuit te worden toegepast?

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Zie [doelgroep](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Zie [werkwijze](#).

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Volgens de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie was de uit 2000 daterende richtlijn ‘Richtlijn geïmpacteerte, klachtenvrije derde molaar in de onderkaak’ erg door de tijd ingehaald. Zowel vanwege nieuwe evidence als vanwege de in de loop der tijd aangescherpte eisen aan een EBRO-richtlijn, gedefinieerd als een document met aanbevelingen, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorg-opties, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers (Richtlijn voor Richtlijnen, 2012).

Definities

Symptomatische derde molaar: Bij symptomatisch wordt uitgegaan van klachten bij de patiënt en/of aanwijzingen voor pathologie (cariës, parodontitis etc.). M.a.w. bij een patiënt die geen klachten ervaart, maar waar wel een vorm van pathologie aan de derde molaar wordt vastgesteld, is er alsnog sprake van een symptomatische derde molaar.

Classificatie van angulatie van geïmpacteerte derde molaar: Hiervoor wordt de classificatie van Winter (1926) gehanteerd. Deze betreft de hoek tussen de elkaar snijdende lengteassen van tweede molaren en derde molaren. Verticale impactie (10° tot -10°), mesioangulaire impactie (11° tot 79°), horizontale impactie (80° tot 100°), distoangulaire impactie (-11° tot -79°), overige (111° tot -80°) en buccolinguale impactie (ieder element in een buccolinguale richting de wortels overlappende kroon).

Geldigheid

Het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) is als houder van deze praktijkrichtlijn de eerstverantwoordelijke voor het actualiseren ervan. De aan deze praktijkrichtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers ervan delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied. Deze ontwikkelingen kunnen aanleiding zijn om delen van de praktijkrichtlijn of de gehele praktijkrichtlijn te herzien voor het verlopen van de geldigheidsdatum. Uiterlijk in juni 2024 bepaalt het bestuur van het KIMO, mede op advies van de Richtlijn Advies Commissie (RAC), of deze praktijkrichtlijn nog actueel is. Als de richtlijn geheel of gedeeltelijk moet worden herzien, dan wordt daarvoor een herzieningstraject gestart, met het instellen van een ROC.

Doel

Het doel van het project is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire, evidence-based richtlijn voor het beleid rondom asymptomatische en symptomatische derde molaren.

Het doel van de richtlijn is duidelijkheid, en waar mogelijk en wenselijk uniformiteit, te creëren voor behandelaars van patiënten over de indicatiestelling, behandeling en nazorg rondom derde molaren.

Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan de behandelaar van patiënten bij wie één of meer derde molaren aanwezig zijn.

Deze richtlijn is geschreven voor alle behandelaars die het al of niet verwijderen van een asymptomatische derde molaar overwegen: tandarts-algemeen practicus, MKA-chirurg, orthodontist en parodontoloog, tandarts-endodontoloog.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door stichting Kwaliteit en Scholing MKA chirurgie. De aanpassing en instroom in de KIMO-richtlijnen-database is gefinancierd vanuit het meerjarenprogramma voor klinische praktijkrichtlijnen van het KIMO.

Samenstelling van de werkgroep en Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC)

Voor het ontwikkelen van de richtlijn onder verantwoordelijkheid van de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA) is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit professionals uit de mondzorg. Allen zijn betrokken bij de zorgverlening aan personen met derde molaren (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 18 maanden aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. H. Ghaemina (voorzitter), MKA-chirurg, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem (vanaf 1-1-2018), Radboudumc, Nijmegen (tot 1-1-2018); Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Drs. M. Burger, tandarts-algemeen practicus, ziekenhuistandarts Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Drs. M. Galjart, tandarts-algemeen practicus, Zaltbommel, Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Dr. J.K.M. Maertens, orthodontist, Radboudumc, Nijmegen, Nederlandse Vereniging van Orthodontisten
- Drs. J.M. van der Sleen, MKA-chirurg, Isala Klinieken, Zwolle, Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Prof. dr. A. Vissink, MKA-chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Prof. dr. G.A. van der Weijden, tandarts, parodontoloog NvVP en implantoloog NVOI, Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam en Paro Praktijk Utrecht & Implantologie Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Parodontologie

Met ondersteuning van:

Dr. Ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht.

Voor aanpassing van de richtlijn voor instroom in de KIMO-richtlijndatabase is in het najaar van 2019 een Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC) benoemd door het KIMO, bestaande uit de volgende personen:

- Dr. H. Ghaemina, MKA-chirurg, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem, Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (voorzitter ROC)
- Drs. M.K. Tuut, epidemioloog/richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld (secretaris ROC)
- Drs. M. Galjart, tandarts-algemeen practicus, Zaltbommel, Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- Drs. R.N. Vermeulen, tandarts-algemeen practicus, implantoloog NVOI, Amsterdam, namens richtlijnadviescommissie (RAC) van het KIMO
- Prof. dr. G.A. van der Weijden, tandarts, parodontoloog NvVP en implantoloog NVOI, Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam en Paro Praktijk Utrecht & Implantologie Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Parodontologie

De ROC is geadviseerd door dhr. drs. L.B.G.M. Tinsel (Zorgverzekeraars Nederland) en dr. W.E.R. Berkhout (Nederlandse Vereniging voor DentoMaxilloFaciale Radiologie).

Belangenverklaring

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De

belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, een overzicht vindt u in [bijlage 1](#). Ook van de ROC die de instroom in het KIMO-programma heeft verzorgd is een overzicht van de belangenverklaringen beschikbaar in [bijlage 1](#).

Methode ontwikkeling

Werkwijze onder verantwoordelijkheid NVMKA

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.demedischspecialist.nl/onderwerp/raden-van-de-federatie). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (<https://www.agreetrust.org/>), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen en op de uitgave ‘Richtlijn voor richtlijnen’ (Regieraad Kwaliteit van Zorg).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase werden geen specifieke knelpunten geïnventariseerd. Evident is echter dat met name de volgende knelpunten breed in het veld en de wetenschappelijke verenigingen leven:

- al dan niet verwijderen van een asymptomatische derde molaar;
- al dan niet vervaardigen van een CBCT.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Tijdens de eerste vergadering werden concept-uitgangsvragen voorgesteld door de voorzitter. Door de werkgroep werden tevens aanvullende uitgangsvragen voorgesteld. Na prioritering van de vragen werden deze vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Deze uitkomstmaten kunnen cruciaal of minder belangrijk zijn voor de besluitvorming (Guyatt et al. (2), 2011). Zie ook de [algemene inleiding](#) en de inhoudelijke hoofdstukken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases (zie [bijlage 2](#)). Voor therapeutische vragen kwamen primair gerandomiseerde studies in aanmerking. Voor diagnostische accuratesse vragen kwamen primair cross-sectionele studies van opeenvolgende patiënten in aanmerking. Voor studies over risicofactoren voor postoperatieve complicaties kwamen primair prospectieve cohortstudies in aanmerking. Voor prognostische factoren voor het symptomatisch worden van asymptomatische molaren kwamen zowel prospectieve en retrospectieve cohortstudies als cross-sectionele studies in aanmerking. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria (zie de paragrafen zoeken en selecteren in de verschillende hoofdstukken). De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Beoordeling van de literatuur

Individuele studies over therapie en diagnostiek werden systematisch met behulp van de GRADE-systematiek (zie [bijlage 3](#) en [bijlage 13](#)) beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen beoordelen. Voor studies over risico- of prognostische factoren biedt de GRADE Working Group nog geen ondersteuning, voor zover blijkend uit officiële publicaties hierover. Voor deze studies berustte de beoordeling vooral op het in ogenschouw nemen van de studieomvang en consistentie van de uitkomsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencietabellen (zie [bijlage 4](#)). De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in [bijlage 5](#).

Van evidence naar aanbevelingen

Voor het bepalen van de sterkte en richting van een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie de volgende aspecten van belang (Andrews et al. (1) en (2), 2013):

1. Algehele kwaliteit van bewijs. De cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs bepaalt de overall kwaliteit van bewijs,
2. Waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
3. Kosten,
4. Balans van gewenste en ongewenste effecten,
5. Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van interventies voor de stakeholders.

Bij voorkeur wordt ook voor de onder 2, 3, en 5 genoemde aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft behalve voor punt 2 (patiënten) hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Deze aspecten worden kort besproken onder het kopje ‘overwegingen’ (en voor hoofdstuk 1 uitgebreid in [bijlage 6](#)).

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet bij voorbaat uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten.

Indicatorontwikkeling

Tijdens het ontwikkelen van de conceptringlijn werd één structuurindicator geformuleerd. Zie [bijlage 7](#).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringlijn werd aan de volgende betrokken wetenschappelijke verenigingen en beroepsorganisaties voorgelegd voor commentaar: de NVMKA, KNMT, NVvO en NVvP. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de ANT, Nederlandse Vereniging voor DentoMaxilloFaciale Radiologie, Zorgverzekeraars Nederland, het College van Adviserend Tandartsen en de Patiëntenfederatie Nederland.

De ANT besloot niet te participeren in de commentaarronde maar commentaar te leveren wanneer de richtlijn in een later stadium door KIMO wordt aangeboden. Van de Patiëntenfederatie Nederland is geen commentaar ontvangen; zij hebben afstemming met het KIMO gehad over de inhoud van de Patiënteninformatie (bijlage 5). De commentaren werden verzameld en besproken in de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken verenigingen (NVMKA, KNMT, NVvO en Nvvp) voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie ook het implementatieplan in [bijlage 8](#)).

Werkwijze aanpassing en instroom in KIMO-richtlijndatabase

In overleg met de NVMKA is besloten dat het KIMO de klinische praktijkrichtlijn derde molaar in te laten stromen in het meerjarenprogramma van het KIMO. Het KIMO is daarmee eigenaar van de richtlijn en verantwoordelijk voor aanpassing en implementatie.

In de NVMKA-richtlijn was een aanbeveling opgenomen over het overwegen van een panoramische röntgenopname op de leeftijd van 17 jaar. Door Zorgverzekeraars Nederland werd aangegeven dat zij graag een wetenschappelijke onderbouwing voor deze aanbeveling zouden willen zien voordat zij deze konden accepteren. Instemming van Zorgverzekeraars Nederland is een eis van het Zorginstituut Nederland. Daarnaast was opbouw van de NVMKA-richtlijn afwijkend van het format van het KIMO en afspraken met het Zorginstituut Nederland. Bij haar beoordeling gaf de Richtlijn Autorisatie Raad van het KIMO aan dat aanpassing van de structuur de NVMKA-richtlijn nog verder zou kunnen verbeteren.

Om aan deze wensen te voldoen, is door het KIMO een nieuwe [richtlijnontwikkelcommissie](#) ingesteld. Deze commissie heeft in een tweetal vergaderingen bovenstaande discussiepunten opnieuw besproken en is tot aanpassing van de richtlijn gekomen, ook na raadpleging van twee externe experts vanuit Zorgverzekeraars Nederland en de Nederlandse Vereniging voor DentoMaxilloFaciale Radiologie. De nieuwe tekst is vervolgens ter autorisatie voorgelegd aan de Richtlijn Autorisatie Raad van het KIMO en de Nederlandse Vereniging voor Mond-, Kaak- en Aangezichts chirurgie. Na autorisatie is de richtlijn gepubliceerd in de richtlijndatabase van het KIMO.

Patiëntenperspectief

Door middel van een literatuursearch werd aandacht geschonken aan het patiëntenperspectief in verband met beleid rond de asymptomatische derde molaar (zie [bijlage 9](#)). Zie met name *de paragraaf over overwegingen met betrekking tot verwijderen of behoud van asymptomatische derde molaar* en de aanzet tot een keuzehulp in [bijlage 10](#).

Patiëntenfederatie Nederland heeft is betrokken geweest bij de tekst van de Patiënteninformatie, die in [bijlage 16](#) te vinden is.

Zorgpad

Het zorgpad behorende bij deze klinische praktijkrichtlijn, staat opgenomen in [bijlage 15](#).

Uitgangsvraag 1 - Initiële diagnostiek en indicatiestelling.

Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten?

Inleiding

Derde molaren breken in de regel door tussen het 18^e en 26^e levensjaar. Deze elementen zijn de laatste die doorbreken, en gewoonlijk breken ze door in een positie net achter de tweede molaar. De ruimte voor deze elementen om door te breken kan beperkt zijn. De derde molaar breekt vaak niet of slechts gedeeltelijk door, wat meestal te wijten is aan de omstandigheid dat de tweede molaar het eruptiepad van de derde molaar blokkeert, en daardoor het volledig doorbreken voorkomt. Een geïmpacteerde derde molaar wordt asymptomatisch en ziektevrij genoemd in afwezigheid van tekenen en symptomen die de derde molaar of naastgelegen structuren aantasten.

Een geïmpacteerde derde molaar kan ontsteking van het tandvlees rond de derde molaar veroorzaken evenals schade aan de radices van de tweede molaar, cariës in de tweede molaar, gingivitis en parodontale schade aan de tweede molaar, en leiden tot het ontwikkelen van cysten en tumoren.

Er is consensus dat extractie van de derde molaar geëigend is als er tekenen of symptomen van ziekte zijn die gerelateerd zijn aan de derde molaar. Een knelpunt is echter nog in hoeverre extractie is geïndiceerd wanneer het een asymptomatische, ziektevrije derde molaar betreft'.¹

Patiënten behoren op wetenschappelijk bewijs gebaseerde informatie te krijgen over de risico's die gepaard gaan met het verwijderen van verstandskiezen, evenals over de risico over het in situ laten. Hiermee kan onder andere een betere afweging worden gemaakt in het beslisproces om een derde molaar wel of niet te verwijderen. Door het identificeren van hoogrisicopatiënten, kunnen daarnaast meer gerichte preventieve maatregelen worden genomen om de kans op complicaties te verkleinen.

In de literatuur worden risicofactoren voor complicaties opgedeeld naar (potentiële) patiëntgerelateerde (bijv. leeftijd boven 25 jaar), anatomiegerelateerde (bijv. een nauwe relatie van de zenuw met radices van de derde molaar) en operatiegerelateerde risicofactoren (bijv. verwijdering van bot).

Aanbevelingen

Beeldvormend onderzoek bij 17-jarigen

Beoordeel bij patiënten rond het bereiken van de 17-jarige leeftijd de aanwezigheid, positie en angulatie van derde molaren in de onderkaak. Een intra-orale foto röntgenopname (peri-apicaal of bitewing) is hiervoor de aanbevolen methode.

Bij aanwezigheid van een geïmpacteerde derde molaar met mesiale of horizontale angulatie in de onderkaak, is het vervaardigen van een panoramische röntgenopname noodzakelijk voor het volledig in beeld brengen van de derde molaar en omringende structuren. Vanuit doelmatigheidsoverwegingen wordt deze opname gemaakt door de zorgverlener die de intentie heeft om de derde molaar te verwijderen.

Keuze tussen behoud en verwijderen asymptomatische derde molaar

Ondersteun de patiënt met een asymptomatische derde molaar bij het maken van een keuze tussen behoud en verwijderen. Gebruik hiervoor onderstaande aanbevelingen en de keuzehulp in [bijlage 10](#).

Onderkaak

Preventieve verwijdering van asymptomatische derde molaren wordt geadviseerd bij:

¹ Gebaseerd op Ghaeminia et al., 2016

- Geïmpacteerte derde molaren met mesiale of horizontale angulatie, bij voorkeur vóór de leeftijd van 18 jaar:
 - waarbij normale eruptie niet wordt verwacht en het bot rondom de kroon partieel of volledig afwezig is,
 - of sprake is van een verdiepte pocket distaal van de tweede molaar.
- Partieel doorgebroken derde molaren, met name als door patiënt- of anatomische factoren het reinigen van de derde molaar bemoeilijkt wordt.

Preventieve verwijdering van asymptomatische derde molaren wordt niet geadviseerd bij:

- Leeftijd boven de 30 jaar.
- Volledig in bot geïmpacteerte derde molaren.
- Volledig doorgebroken, functionele derde molaren waarbij goede reiniging plaats vindt.
- Nauwe anatomische relatie canalis mandibularis en radices derde molaar onderkaak.
- Als argument om crowding te voorkomen.
- Als argument om ernstige pathologie als cysten en tumoren in de toekomst te voorkomen.

Bovenkaak

Preventieve verwijdering van asymptomatische derde molaren wordt geadviseerd:

- Bij aanwezigheid van affunctionele derde molaren, met name als door patiënt- of anatomische factoren het reinigen van de derde molaar bemoeilijkt wordt.
- Bij voorkeur in dezelfde zitting als voor verwijdering van de derde molaar in de onderkaak.

Preventieve verwijdering van asymptomatische derde molaren wordt niet geadviseerd bij:

- Volledig doorgebroken, functionele derde molaren waarbij goede reiniging plaatsvindt of kan plaatsvinden.
- Hoog geïmpacteerte derde molaar.
- Als argument om crowding te voorkomen.
- Als argument om ernstige pathologie als cysten en tumoren in de toekomst te voorkomen.

Overwegingen

Een uitgebreide onderbouwing van de overwegingen die hebben geleid tot de aanbevelingen is opgenomen in [bijlage 6](#). Een samenvatting ervan staat in onderstaande rationale:

Beeldvormend onderzoek

Om vast te stellen of er een indicatie bestaat voor het verwijderen van een geïmpacteerte derde molaar, is beeldvormend onderzoek noodzakelijk om de positie en de angulatie vast te stellen en een inschatting te maken van het eruptiepatroon. Bij voorkeur vindt beeldvormend onderzoek plaats rond het bereiken van de 17-jarige leeftijd. Op deze leeftijd zijn de radices namelijk nog niet afgevormd: bij mannen vindt afvorming in het algemeen plaats tussen 16,5 en 18 jaar en bij vrouwen tussen 17 en 18,5 jaar. Wanneer de radices nog niet zijn afgevormd zal van een nauwe relatie van de canalis mandibularis met de radices van de derde molaar nog geen sprake zijn. Juist daarom is het risico op schade aan de nervus alveolaris inferior is dan in dit stadium ook verwaarloosbaar, hetgeen vanuit patiëntperspectief van groot belang is.

Indien er röntgenopnames zijn met een voldoende duidelijk beeld van de derde molaar, bijvoorbeeld vanwege cariësdagnostiek, kunnen deze voor de beoordeling gebruikt worden.

Wanneer een derde molaar geïmpacteerd is, heeft deze in circa 50 % van de gevallen een mesiale en/of horizontale angulatie (Carter, 2016). 20% van de Europese bevolking heeft tenminste 1 geïmpacteerte derde molaar. Dat zou betekenen dat 10% van de populatie ten minste 1 geïmpacteerte derde molaar met mesiale of horizontale impactie heeft. Hierbij moet worden vermeld dat er een grote variatie in gerapporteerde prevalentie is en dat data berusten op gedateerde studies.

Onderkaak

De werkgroep heeft het voorkómen van schade en complicaties zwaar laten wegen bij het formuleren van de aanbevelingen. Het verwijderen van klachtenvrije derde molaren in de onderkaak wordt niet aanbevolen, tenzij er sprake is van een verhoogd risico op pathologie aan de derde molaar en aangrenzende tweede molaar op hogere leeftijd. In geval van geïmpacteerde derde molaren met mesiale of horizontale angulatie en partieel doorgebroken derde molaren is het risico dermate hoog, dat preventieve verwijdering op jonge leeftijd wordt geadviseerd.

Bovenkaak

De werkgroep heeft de volgende factoren zwaar laten wegen bij het formuleren van de aanbevelingen: 1) laag risico op complicaties na verwijdering van derde molaar in bovenkaak én het voorkomen van schade aan aangrenzende 2^e molaar, 2) het reduceren van aantal behandelingen en netto minder nabezwaren indien de derde molaar in de bovenkaak gelijktijdig met de derde molaar in onderkaak wordt verwijderd.

Onderbouwing

Uitgangsvragen

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag heeft de richtlijnwerkgroep de volgende specifieke vragen geformuleerd:

1. Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?
2. Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van de derde molaar?
3. Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
4. Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
5. Welke tekenen op een panoramische röntgenopname en welke tekenen op een CBCT duiden op een risicofactor voor nervus alveolaris inferior letsel bij verwijdering van een derde molaar?
6. Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?
7. Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?

Deze vragen zijn uitgewerkt met literatuuronderzoek. Een verantwoording van de literatuursearch en literatuurselectie is opgenomen in [bijlage 2](#). De searchstrategieën zijn opgenomen in [bijlage 11](#). De voor de onderbouwing gebruikte literatuur is samengevat in tabellen met studiekarakteristieken in [bijlage 4](#). Een samenvatting van het literatuuronderzoek en de conclusies zijn onderstaand vermeld.

Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?

Pericoronitis derde molaar

Venta et al. (2017) en Huang et al. (2014) rapporteerden over de prevalentie van pericoronitis. Wat betreft de incidentie konden geen geschikte studies worden geïdentificeerd. De studies zijn in [bijlage 4](#) samengevat. In geval van een partieel doorgebroken/zichtbare M3 lijkt de prevalentie rond 200 per 1.000 te zijn. In geval van een niet-zichtbare M3 varieert de prevalentie van 30-140 per 1.000, mede afhankelijk van de aard van de impactie (in zacht weefsel of in bot geïmpacteerd).

Parodontale conditie derde molaar

Blakey et al. (2002), Venta et al. (2015) en Garaas et al. (2012) rapporteerden over de prevalentie van een verslechterde parodontale conditie van de derde molaar. Fisher et al. (2012) rapporteerden over de incidentie van een verslechterde parodontale conditie. In de studies van Garaas et al. (2012) en Fisher et al. (2012) werd de parodontale conditie enkel gemeten aan de hand van klinische pocketdiepte van > 4 mm. Blakey et al. (2002) hanteerden een pocketdiepte van > 5 mm als grens. In de studie van Venta (2015) werd de parodontale conditie enkel röntgenologisch vastgesteld. Wanneer een pocketdiepte > 4 mm wordt gehanteerd zou het prevalentiecijfer 550 per 1.000 patiënten met minimaal één derde molaar met een verslechterde parodontale conditie

bedragen (zie [bijlage 4](#)). Dit komt overeen met prevalentiecijfers waarbij de parodontale conditie röntgenologisch is vastgesteld: 579 per 1.000 elementen. Deze cijfers betreffen patiënten met zowel geïmpacteerd als niet-geïmpacteerd derde molaren en verschillende leeftijd. Wanneer een pocketdiepte ≥ 5 mm als ondergrens voor een verslechterde parodontale conditie wordt gehanteerd zou de prevalentiecijfer 200 per 1.000 patiënten bedragen (zie [bijlage 4](#)). Hierbij dient opgemerkt te worden dat enkel gebruik van pocketdiepte als maat voor een verslechterde parodontale conditie een overschatting van de prevalentiecijfers kan geven. Er kan namelijk sprake zijn van een pseudopocket, zonder tekenen van actieve of chronische ontsteking. De *incidentie* van een verslechterde parodontale conditie van de derde molaar zou ca. 6 (met minimaal 1 derde molaar) per 1.000 patiënten per jaar bedragen (zie [bijlage 4](#)).

Cariës derde molaar

Shugars et al. (2004), Venta et al. (2015), Chu et al. (2003), Polat et al. (2008), Padhye et al. (2013), Fisher et al. (2010), Allen et al. (2009), Huang et al. (2014) en Venta et al. (2017) rapporteerden over de prevalentie van cariës van de derde molaar. Von Wowern et al. (1989), Divaris et al. (2012), Fisher et al. (2012), Shugars et al. (2005) en Huang et al. (2014) rapporteerden over de incidentie van cariës van de derde molaar. Het onderling vergelijken van de cijfers over prevalentie en incidentie wordt bemoeilijkt doordat een behoorlijke heterogeniteit in studiepopulaties aanwezig is. Zo zullen studenten tandheelkunde betere mondgezondheid gerelateerde leefstijlfactoren (zie in [bijlage 4](#) incidentiecijfer in Von Wowern et al., 1989) nastreven in vergelijking met de normale populatie en daarmee mogelijk lagere prevalentiecijfers voor cariës in de derde molaar vertonen. Evident is echter dat op hogere leeftijd de prevalentie van cariës aanzienlijk hoger is. Voor de jonge patiëntenpopulatie in de eerste lijn lijkt de prevalentie van cariës van een geïmpacteerd derde molaar in de onderkaak circa 25 tot 260 per 1.000 elementen te bedragen. In een tweedelijns populatie lijkt er in de prevalentie van cariës van een geïmpacteerd derde molaar bij de jonge patiëntenpopulatie in de onderkaak een behoorlijke spreiding te bestaan: 53-390 per 1.000 (zie [bijlage 4](#)). Bij de oudere patiëntenpopulatie bedraagt de prevalentie van cariës in de derde molaar in de 1^e lijn van 770 tot 800 per 1.000. Ook de incidentiecijfers laten een aardige spreiding zien (zie [bijlage 4](#)). Voor zover het een geïmpacteerd derde molaar in de onderkaak betreft lijkt de incidentie 4 per 1.000 elementen per jaar te zijn.

Cysten en tumoren

Shin et al. (2016), Venta et al., (2015), Stathopoulos et al. (2011), Chu et al. (2003), Guven et al. (2000), en Patil et al. (2014) rapporteerden over de prevalentie van cysten en tumoren (zie [bijlage 4](#)). Er werden geen studies gevonden die over de incidentie rapporteerden. De *prevalentie van cysten varieerde van 6 tot 27 per 1.000* derde molaren in onder- en/of bovenkaak. De *prevalentie van tumoren varieerde van 2 tot 12 per 1.000* derde molaren in onder- en/of bovenkaak. Deze prevalentiecijfers hebben met name betrekking op geïmpacteerd derde molaren. Deze tumoren waren in de regel niet maligne.

Schade buurelement (parodontale conditie)

Blakey et al. (2002), Chu et al. (2003), Garaas et al. (2012), Nunn et al. (2013), Huang et al. (2014), Li et al. (2016) en Venta et al. (2017) rapporteerden over de prevalentie van een verslechterde parodontale conditie van een tweede molaar (zie [bijlage 4](#)). Er werden geen studies over de incidentie gevonden. Het vergelijken van de prevalentiecijfers wordt bemoeilijkt doordat verschillende afkapwaarden voor de pocketdiepte worden gehanteerd. Bovendien is er naast tweedelijns populaties ook een eerstelijns populatie. In een relatief jonge eerstelijns populatie, voor zover het geïmpacteerd derde molaren in de onderkaak betreft, lijkt de prevalentie van een verslechterde parodontale conditie van het buurelement circa 87 tot 590 per 1.000 elementen te bedragen. In een relatief oude eerstelijns populatie lijkt de prevalentie circa viermaal groter te zijn voor geïmpacteerd derde molaren in de onder- én bovenkaak. In een jonge tweedelijns populatie varieert de prevalentie van circa 150 tot het drievoudige in buurelementen van een derde molaar in onder- en bovenkaak.

Schade buurelement (cariës)

Srivastava et al. (2017), Shugars et al. (2004), Chu et al. (2003), Polat et al. (2008), Nunn et al. (2013), Chang et al. (2009), Ozec et al. (2009), Falci et al. (2012), Kang et al. (2010), en Toedtling et al. (2016) rapporteerden over de prevalentie van cariës in het buurelement (zie [bijlage 4](#)). Er werden geen studies over de incidentie gevonden. Voor zover het geïmpacteerde derde molaren in de onderkaak en een relatief jonge eerstelijns populatie betreft lijkt de prevalentie van cariës in het buurelement ca. 74 per 1.000 te bedragen. Voor zover het geïmpacteerde derde molaren in de onderkaak en een tweedelijns populatie betreft, varieert de prevalentie van ca. 126-375 per 1.000 (zie [bijlage 4](#)). In een tweedelijns populatie lijkt overigens een aanzienlijke variatie te bestaan als zowel geïmpacteerde en niet-geïmpacteerde elementen meegenomen worden in de prevalentiecijfers (zie [bijlage 4](#)). In een relatief oude eerstelijns populatie lijkt de prevalentie van cariës in het buurelement tussen de 168 en 401 per 1.000 te zijn voor geïmpacteerde derde molaren in de onder- én bovenkaak.

Schade buurelement (wortelresorptie)

Chu et al. (2003), Yamaoka et al. (1999), Li et al. (2016), Wang et al. (2016), Oenning et al. (2015) en Nemcovsky et al. (1996) rapporteerden over de prevalentie van wortelresorptie in het buurelement (zie [bijlage 4](#)). Er werden geen studies gevonden over incidentie van wortelresorptie. Studies waarin geen 3-dimensionele CBCT scans werden gebruikt lieten een prevalentie zien die varieert van 4 tot 24 per 1.000 elementen, waarbij er ogenschijnlijk geen wezenlijk verschil in prevalentie tussen eerstelijns- en tweedelijns populatie is waar te nemen, voor zover de prevalentiecijfers op basis van röntgenbeelden is vastgesteld. Onduidelijk is waarom de prevalentie in de studie van Nemcovsky et al. zo'n afwijkend beeld geeft. Studies waarin 3-dimensionele CBCT scans zijn gebruikt (Wang et al. 2016; Oenning et al. 2015) rapporteerden een hogere prevalentie van wortelresorptie 2^e molaar: 202 en 494 per 1.000 elementen.

Kwaliteit van bewijs

GRADE biedt nog geen ondersteuning voor de beoordeling van prevalentie en incidentie. Niettemin kunnen twee GRADE-factoren, namelijk risk of bias en inconsistentie, licht werpen op de kwaliteit van bewijs:

- Risk of bias: lokale en recente aselechte steekproeven hebben een laag risico op bias, en zijn daarom de beste bron voor cijfers over incidentie en prevalentie. Dergelijke steekproeven ontbreken voor Nederland.
- Inconsistentie: voor vrijwel alle aspecten liepen de prevalentiecijfers (en de weinige incidentiecijfers) sterk uiteen, zonder dat hiervoor een plausibele verklaring voor kon worden gevonden.

Samengevat: er kleeft de nodige onzekerheid over de mate van voorkomen van een symptomatische derde molaar.

Conclusies

In principe vindt de indicatiestelling voor het al dan niet verwijderen in de eerste lijn plaats. Bovendien vindt in de tweede lijn mogelijk al enige selectie plaats, daar verhoudingsgewijs meer patiënten met pathologie aan de derde molaar of aangrenzende structuren worden verwezen naar de tweede lijn. Om deze redenen worden hier alleen de eerstelijns prevalentie- en incidentiecijfers samengevat.

Prevalentie symptomen derde molaar in jonge leeftijdsgroep

	1 ^e lijn	
	Partieel geïmpacteerd	Volledig geïmpacteerd
Pericoronitis	200 per 1000	60 per 1000
Parodontale conditie M3	-	-
Cariës M3	25-260 per 1000	25-80 per 1000
Cysten en tumoren	6 cysten en 2 tumoren per 1.000	
Wortelresorptie M2	4 per 1000	
Verslechterde parodontale conditie M2	87 per 1000 (röntgenologisch)	

	590 per 1000 (pocket >4mm)
Cariës M2	74 per 1000

Prevalentie symptomen derde molaar in oudere leeftijdsgroep

	1 ^e lijn	
	Partieel geïmpacteerd	Volledig geïmpacteerd
Pericoronitis	140 per 1000	30 per 1000
Verslechterde parodontale conditie M3	440 per 1000 (M3i) 180 per 1000 (M3s)	
Cariës M3	770 tot 800 per 1000	
Cysten en tumoren	20 per 1000 (0 tumoren)	
Wortelresorptie M2	-	-
Parodontaal verval M2	320-360 per 1000 (pocket > 4mm) 280 per 1000 (röntgenologisch)	67-330 per 1000 (pocket > 4mm) 169 per 1000 (röntgenologisch)
Cariës M2	320 per 1000	168 per 1000

Incidentie symptomen derde molaar

Huang et al. (2014) was de enige studie met een eerstelijns populatie waarvoor incidentiecijfers werden gerapporteerd. In deze relatief jonge populatie bedroeg de incidentie van cariës in de derde molaar in onder-/bovenkaak 33 per 1.000 per persoon per jaar.

Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van een derde molaar?

De belangrijkste kenmerken van de studies die werden gebruikt om de vragen over incidentie van en risicofactoren voor de verschillende postoperatieve complicaties zijn samengevat in [bijlage 4](#). Met betrekking tot het symptomatisch worden van de derde molaar worden de volgende aspecten onderscheiden:

- pericoronitis M3,
- cariës M3,
- parodontale conditie M3,
- cystevorming M3,
- tumorvorming M3,
- schade buurelement: parodontale conditie, cariës, wortelresorptie.

Pericoronitis derde molaar

In twee studies (Yamalik & Bozkaya, 2009; Hazza'a et al., 2009) werd onderzocht welke factoren prognostisch waren voor pericoronitis van een *mandibulaire* derde molaar. Ten aanzien van de derde molaar in de bovenkaak werden geen studies gevonden. Geen van de studies had een longitudinale opzet. In [bijlage 4](#) is weergegeven welke van de onderzochte factoren wel of niet statistisch significant waren. Leeftijd beneden de 25 jaar, een partieel doorgebroken derde molaar, op of boven occlusaal niveau en met verticale inclinatie vergrootten het risico op pericoronitis.

Cariës derde molaar

In drie studies (Divaris et al., 2012; Allen et al., 2009; Polat et al., 2008) werd onderzocht welke factoren prognostisch waren voor cariës van de derde molaar. Twee van de vier studies betroffen uitsluitend molaren in de onderkaak. Een van de drie studies (Divaris et al.) betrof een longitudinale studie. Resultaten van deze studies zijn in [bijlage 4](#) weergegeven. In twee studies werd een mogelijk effect van een mesio-angulaire inclinatie onderzocht. Beide studies gaven een verhoogd risico op cariës te zien. De studie van Divaris et al. liet zien dat personen met een 'witte achtergrond' die hoger opgeleid waren en goede mondzorg betrachtten een kleiner risico op cariës hadden. Daarentegen hadden degenen die rookten een tweemaal zo grote kans op cariës als degenen die niet rookten.

Parodontale conditie derde molaar

Er werden geen prognostische studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Zie verder hoofdstuk “[verwijderen of in situ laten](#)”.

Cysten en tumoren derde molaar

Er werden geen prognostische studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden.

Schade buurelement: cariës aangrenzende tweede molaar

In 9 studies (Polat et al., 2008; Chang et al., 2009; Ozec et al., 2009; Allen et al., 2009; Falci et al., 2012; Nunn et al., 2013; Kang et al., 2016; Toedtling et al., 2016; Li et al., 2016) werd gerapporteerd over cariës in de aangrenzende tweede molaar (zie [bijlage 4](#)). Alle studies behalve die van Nunn et al. betroffen de onderkaak. Alleen de studie van Nunn et al. had een longitudinaal karakter. In vier studies werd een multivariate analyse verricht. De overige studies beperkten zicht tot univariate analyse. Het meest onderzocht werd het effect van angulatie van de derde molaar. De studies gaven een consistent beeld te zien: een mesio-angulaire inclinatie van de derde molaar van ca. 40° of meer verhoogde het risico op cariës in het buurelement. Voor zover multivariate analyse werd toegepast, varieerde de grootte van de risico's (odds ratio's) van 3,5 tot 9,4.

Wat het effect van leeftijd, sekse en afstand tussen derde en tweede molaar betreft gaven de studies inconsistente uitkomsten. De aanwezigheid van een al of niet geïmpacteerd derde molaar geeft blijkens de cross-sectionele analyses geen consistent groter risico op cariës van het buurelement. Maar, afgaand op de belangrijker longitudinale analyse van Nunn et al., lijkt de aanwezigheid van een doorgebroken derde molaar het risico op cariës in het buurelement met een factor twee tot drie te vergroten.

Schade buurelement: parodontale conditie aangrenzende tweede molaar

Vijf studies (Matzen et al., 2017; Nunn et al., 2013; Li et al., 2016; Polat et al., 2008; Elter et al., 2005) rapporteerden over prognostische factoren voor de parodontale conditie van de aangrenzende tweede molaar (zie [bijlage 4](#)). Een van de studies (Nunn et al., 2013) had een longitudinale opzet. In drie studies werden molaren in onder- en bovenkaak geëvalueerd, in twee studies alleen de molaren in de onderkaak. Elter et al. keken naar een pocketdiepte van 5 mm of meer, Li et al. en Nunn et al. naar alveolair botverlies distaal van 20% of meer, Polat et al. en Matzen et al. naar botverlies van meer dan 3 mm en Nunn et al. naar een pocketdiepte van 4 mm of meer, gemeten vanaf de amelocementale junctie tot het marginale botniveau. Wat leeftijd en sekse betreft zijn de uitkomsten niet consistent. Roken, evenals onregelmatige controle bij de tandarts lijkt het risico op een verslechterde parodontale conditie te verhogen. Wat de anatomische factoren betreft springt in het oog dat zowel een mesio-angulaire en horizontale angulatie als impactie in het zachte weefsel of bot van een derde molaar het risico op botverlies van het buurelement sterk verhogen.

Schade buurelement: wortelresorptie tweede molaar

Vijf studies (Wang et al. 2016, Oenning et al., 2014; Nemcovsky et al., 1996; Li et al., 2016; Matzen et al., 2017) onderzochten prognostische factoren voor wortelresorptie van de aangrenzende tweede molaar (zie [bijlage 4](#)). Geen van de studies had een longitudinale opzet. In drie studies betrof het alleen mesiaal en horizontaal geïmpacteerd elementen in de onderkaak. In twee andere studies werden tweede molaren in zowel de onderkaak als bovenkaak geëvalueerd. Wat de diepte van de impactie en leeftijd betreft geven de studies geen consistent beeld. Voor zover het de leeftijd betreft geeft de studie van Matzen et al. aan dat leeftijd geen prognostische factor is. Voorts laten alle studies zien dat sekse geen prognostische factor is.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs werd niet met GRADE gewaardeerd omdat de GRADE Working Group hiervoor nog geen systematiek heeft vastgesteld. Van belang om te vermelden is dat alle studies die in het voorgaande werden besproken, op één na (Nunn et al.), zogeheten fase 1 (exploratieve)

studies zijn.² Exploratieve studies laten vaak zeer uiteenlopende resultaten zien omdat schijnrelaties frequent voorkomen vanwege het grote aantal onderzochte potentiële prognostische factoren. Bevestigende studies zijn daarom nodig om de onafhankelijkheid van een relatie tussen een *prognostische factor* en de uitkomstmaat van belang te demonstreren. Tegen deze achtergrond kan worden gesteld dat geen van de studies sterk bewijs leverde voor een specifieke prognostische factor. Dat neemt niet weg dat de plausibiliteit dat een variabele een prognostische factor is, toeneemt met de mate waarin verschillende studies een consistent beeld van minimaal matige associaties laten zien.

Tabel 1.1 geeft een overzicht van potentiële prognostische factoren met minimaal een matige (odds ratio $\geq 1,50$ of $\leq 0,67$ ($=1/1,50$)) statistisch significante en consistente associatie met een van de verschillende aspecten van pathologie van de M3 in $\geq 75\%$ van de studies, waarbij geen van de 25% andere studies een statistisch significante associatie in tegenovergestelde richting te zien gaf. Voornamelijk voor enkele anatomische factoren - horizontale en mesio-angulaire angulatie en impactie van de derde molaar bestaan duidelijke aanwijzingen dat zij pathologie van de M3, namelijk een carieuze laesie in de derde molaar en naastgelegen tweede molaar en een verslechterde parodontale conditie (alveolair botverlies) en wortelresorptie van de tweede molaar, kunnen voorspellen. Het betreft in alle gevallen de derde molaar in de onderkaak.

Tabel 1.1. Potentiële prognostische/risicofactoren voor pathologie van M3i en consistentie van uitkomsten

	Pericoronitis	Cariës M3i	Parodontale conditie M3	Cyste- en tumorvorming M3	Cariës naastgelegen M2i	Parodontale conditie naastgelegen M2i,s	Wortelresorptie naastgelegen M2i
	Geen odds ratio's gerapporteerd voor potentiële prognostische factoren		Geen studies die aan inclusiecriteria voldeden	Geen studies die aan inclusiecriteria voldeden			
Leeftijd (ca. ≥ 27 jaar vs. < 27 jaar)					OR=2,18-2,48		
Angulatie M3i ($> 30^\circ$ = mesio-angulair en horizontaal)		OR=1,6 (univariate analyse)			OR=3,5-8,5 (multivariate analyse)	(alveolair botverlies) OR=1,6-573 (univariate en multivariate analyse)	OR=10-107 (o.b.v. CBCT en 3 observatoren)
Aanwezigheid M3i					Niet consistent		
Geïmpacteerde M3i's (ten opzichte van afwezige M3i's)						(alveolair botverlies) OR=2,64-4,93 (multivariate analyse)	
Mate van impactie M3i (klasse A Pell & Gregory)					OR=2,53		

Voorspellen symptomatisch worden asymptomatische derde molaar

Idealiter zou voor het voorspellen van het symptomatisch worden van een asymptomatische derde molaar in onder- en bovenkaak een klinische predictieregel beschikbaar zijn. Zoals eerder vermeld

² De studie van Nunn et al. (2013) is een prospectief cohort onderzoek met een controlegroep. Deze studie wordt elders in deze richtlijn besproken.

zijn er geen klinische predictieregels beschikbaar. Evenmin zijn er multivariate analysemodellen beschikbaar waarin dezelfde potentiële prognostische factoren zijn onderzocht én waarvoor consistent bewijs aanwezig is. Dit houdt in dat alleen op basis van individuele potentiële prognostisch factoren een schatting van de grootte van het effect kan worden gegeven (zie [bijlage 4](#)). Uitgangspunt hiervoor zijn de prevalenties van symptomen derde molaren in de eerste lijn zoals vermeld in de conclusie in de paragraaf over prevalentie en incidentie van een symptomatische derde molaar. In [bijlage 12](#) wordt uitgebreidere informatie gegeven over klinische predictieregels.

Conclusies

Pericoronitis

Het risico op pericoronitis is groter bij:

- een verticale of disto-angulatie van de derde molaar in de onderkaak.
- een partieel doorgebroken derde molaar

De besproken literatuur, voor zover deze voldeed aan de inclusiecriteria, gaf geen indicaties over de grootte van het effect van de hiervoor genoemde factoren.

Schade buurelement (cariës, parodontale conditie en wortelresorptie van aangrenzende tweede molaar)

Het risico op schade aan buurelement is verhoogd bij:

- geïmpacteerde derde molaar met mesio-angulatie of horizontale angulatie-
- een partieel doorgebroken derde molaar.

Daarnaast geeft een hogere leeftijd een hoger risico op cariës van de naastgelegen tweede molaar.

Cariës en parodontale conditie derde molaar

Het risico op cariës van de derde molaar is verhoogd bij geïmpacteerde derde molaar met mesio-angulatie of horizontale angulatie.

Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

De belangrijkste kenmerken van de studies om de vraag over incidentie van de verschillende postoperatieve complicaties te beantwoorden zijn samengevat in [bijlage 4](#). [Bijlage 4](#) geeft ook een overzicht van de incidentie van verschillende postoperatieve complicaties. De incidentie is weergegeven als aantal complicaties per 100 elementen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs met betrekking tot het voorkomen van postoperatieve complicaties werd niet met GRADE gewaardeerd omdat de GRADE-benadering hier niet in voorziet. Wel kan worden opgemerkt dat het frequent ontbreken van definities, de variatie in de geschatte incidentie van postoperatieve complicaties, en het ontbreken van specifieke Nederlandse cijfers onzekerheid over de incidentie van een specifieke postoperatieve complicatie hier te lande geeft.

Conclusies

Op basis van de verzamelde gegevens over postoperatieve complicaties kan worden geconcludeerd dat:

- weinig ernstige complicaties zoals pijn, zwelling en trismus en niet-in-staat-tot-normale activiteit van enkele dagen zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) voorkomen;
- alveolitis M3 inferior*, infectie en tijdelijke paresthesie van nervus alveolaris inferior vaak (bij meer dan 1 op de 100 en minder dan 1 op de 10 patiënten) voorkomen;
- permanente paresthesieën van nervus lingualis en nervus alveolaris inferior, schade aan een buurelement (parodontale conditie), alveolitis M3 superior, kaakfractuur, antrumperforatie zelden (bij meer dan 1 op de 10.000 en minder dan 1 op de 1.000 patiënten) of soms (bij meer dan 1 op de 1.000 en minder dan 1 op de 100 patiënten) voorkomt.

Hierbij dient te worden aangetekend dat deze cijfers betrekking hebben op studies die merendeels in Noord-Amerika werden verricht.

* definitie alveolitis: toename van pijn na dag 3, partieel of volledige afwezigheid van bloedstolsel in de alveole met of zonder halitose.

Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

De belangrijkste kenmerken van de studies die werden gebruikt om de vraag over risicofactoren voor de verschillende postoperatieve complicaties te beantwoorden zijn samengevat in [bijlage 4](#). Van de geïnccludeerde cohortstudies met een multivariate analyse van risicofactoren rapporteerden er drie over alveolitis, twee over trismus, twee over postoperatieve pijn, één over kwaliteit van leven, één over nervus lingualis schade, drie over nervus alveolaris inferior schade, één over de parodontale conditie, één studie over niet in staat zijn tot normale dagelijkse activiteiten en één studie voor alle intra- en postoperatieve complicaties bij elkaar. Er konden geen cohortstudies met een multivariate analyse van risicofactoren worden geïnccludeerd voor wondinfecties, nabloeding, osteoradionecrose en medicatie gerelateerde necrose van de kaak.

Intra- en postoperatieve complicaties

Factoren die mogelijk zijn geassocieerd met intra- en postoperatieve complicaties zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zeven factoren werden onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat toenemende leeftijd, hogere ASA-klasse, het niet volledig doorgebroken zijn van de derde molaar, de aanwezigheid van parodontitis van de derde molaar en met de derde molaar geassocieerde pathologie (cariës, infectie, cyste, tumor enz.) het risico op complicaties vergroten. Geen van deze factoren wijst overigens op een matig (OR $\approx$ 2,7) of sterk (OR $\approx$ 4,7) verhoogd risico.

Alveolitis

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve complicaties zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zeven factoren werden onderzocht. Leeftijd vanaf 26 jaar en vrouwelijke sekse zijn geassocieerd met een groter risico op alveolitis. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve complicaties zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zes factoren werden onderzocht. Van deze factoren waren er twee significant: minder ervaring van een chirurg en verwijderen van bot vergroten het risico op alveolitis ([bijlage 4](#)). Een postoperatieve factor van belang was de hoeveelheid debris in de alveole. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve complicaties zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Drie factoren verhogen het risico op alveolitis: een klasse III geïmpacteerde derde molaar, de aanwezigheid van veel debris in de alveole en de aanwezigheid van een volledig in het kaakbot geïmpacteerde derde molaar.

(Ernstige) trismus

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met (ernstige) trismus zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Drie factoren blijken significant: naarmate patiënt ouder is, rookt of van het vrouwelijk geslacht is des te groter het risico op trismus. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met (ernstige) trismus zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zes factoren werden onderzocht. Drie factoren blijken significant: minder kundige operateurs, verwijdering van bot of ontbreken van antibioticaprofylaxe verhogen het risico op (ernstige) trismus. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met (ernstige) trismus zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Alleen klasse B geïmpacteerde derde molaren blijken een significante risicofactor.

Postoperatieve pijn

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve pijn zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vijf factoren werden onderzocht. Geen van de potentiële factoren bleek significant. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve pijn zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zes factoren werden onderzocht. Drie factoren blijken in de studie van Grossi significant: een trapezevormige flap, extractie met een hoge moeilijkheidsgraad en

ontbreken van antibioticaprofylaxe verhogen het risico op postoperatieve pijn. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met postoperatieve pijn zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Geen van deze factoren blijkt significant.

Kwaliteit van leven

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Twee factoren blijken significant: vrouwen en rokers hebben een verhoogd risico op een mindere kwaliteit van leven. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven zijn samengevat in [bijlage 4](#). Zes factoren werden onderzocht. Alleen het ontbreken van antibiotica toediening verhoogde het risico op een mindere kwaliteit van leven significant. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht. Alleen een klasse III Pell & Gregory classificatie verhoogt het risico op een verminderde kwaliteit van leven significant.

Nervus lingualis letsel

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Nervus alveolaris inferior letsel

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met nervus alveolaris inferior letsel zijn samengevat in [bijlage 4](#). Twee factoren werden onderzocht. Geen van deze factoren laat een significant effect zien. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met nervus alveolaris inferior letsel zijn samengevat in [bijlage 4](#). Vier factoren werden onderzocht in twee studies. Twee factoren lieten in een multivariate analyse geen significant effect zien. De uitkomsten met betrekking tot het observeren van de canalis alveolaris inferior (CAI) zijn inconsistent: in één studie heeft dit een significant, sterk effect op het risico op nervus alveolaris inferior letsel, in de andere studie is er geen significant effect. Er is bewijs dat een forse bloeding tijdens extractie van de derde molaar het risico op nervus alveolaris inferior letsel sterk verhoogt. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met nervus alveolaris inferior letsel zijn samengevat in [bijlage 4](#). Elf factoren werden onderzocht. Twee factoren werden in alle drie studies onderzocht: Winter's classificatie laat geen significant effect zien, terwijl de mate van overlap wortelpunt en canalis alveolaris inferior inconsistente uitkomsten toont. Tekenen op een orthopantomogram die wijzen op een nauwe anatomische relatie (verlies witte lijn; afwijking van de CAI) zijn geassocieerd met een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel. Type 1 overlap wortelpunt-CAI op een CBCT gaat gepaard met een zeer sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel. Er is eveneens bewijs dat een haltervormige vorm zoals waargenomen met CBCT gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel.

Parodontale conditie van aangrenzende tweede molaar

Patiënt-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met de parodontale conditie zijn samengevat in [bijlage 4](#). Negen factoren werden onderzocht. Zes factoren laten een significant effect zien: preoperatieve parodontitis van de derde molaar, hogere leeftijd, wortelresorptie van de tweede molaar distaal, contact tussen derde molaar en aangrenzende tweede molaar, een pocket diepte van meer dan 4 mm en een pathologische follikel van de derde molaar verhogen het risico op een verslechterde parodontale conditie van de aangrenzende tweede molaar. Operatie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met een verslechterde parodontale conditie zijn samengevat in [bijlage 4](#). Eén factor werd onderzocht. Deze laat in een multivariate analyse geen significant effect zien. Anatomie-gerelateerde factoren die mogelijk zijn geassocieerd met een verslechterde parodontale conditie zijn samengevat in [bijlage 4](#). Drie factoren werden onderzocht. Geen van deze factoren laat een significant effect zien in een multivariate analyse.

Postoperatief niet in staat zijn tot normale dagelijkse activiteiten

Bienstock et al. (2011) gingen voor de in [bijlage 4](#) vermelde variabelen na of deze een significant effect hadden op het aantal dagen postoperatief dat de patiënt niet in staat was tot het

ontplooiën van normale dagelijkse activiteiten. Toenemende leeftijd, vrouwelijke sekse, verwijdering van meerdere derde molaren, verwijdering van molaren in de onderkaak, volledig in het kaakbot geïmpacteerte molaren, parodontitis van de derde molaar, hoeveelheid voorgeschreven antibiotica, chloorhexidine en het voorkomen van intra- en postoperatieve complicaties, hebben effect hebben op het aantal dagen ‘uitval’. Vooral het optreden van complicaties en of chloorhexidine werd voorgeschreven hebben een substantieel effect, gelet op de grootte van de regressiecoëfficiënt.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs werd niet met GRADE gewaardeerd omdat GRADE hiervoor nog geen systematiek heeft ontwikkeld.

Samenvatting bewijs en sterkte m.b.t. risicofactoren voor postoperatieve complicaties

Uitkomstmaat	Beperkt bewijs voor risicofactor en sterkte van effect op grond van multivariate analyse*	Consistent bewijs uit meerdere studies en richting van effect
Alveolitis	Vrouwelijk geslacht ↑↑↑ Geheel in het kaakbot geïmpacteerte 3 ^e molaar ↑↑↑ Klasse III Pell & Gregory classificatie 3e molaar ↑↑↑ Hoeveelheid debris in alveole ↑↑↑ Botverwijdering ↑↑ Leeftijd ↑↑ Ervaring chirurg ↑↑	-
(Ernstige) trismus	Vrouwelijk geslacht ↑↑↑ Ervaring chirurg ↑↑↑ Botverwijdering ↑↑↑ Geen antibioticaprofylaxe ↑↑↑ Klasse B Pell & Gregory classificatie 3 ^e molaar ↑↑↑ Leeftijd ↑↑ Roken ↑↑	-
Postoperatieve pijn	Moeilijkheidsgraad extractie ↑↑↑ Type flap (trapezevormig) ↑↑ Geen antibioticum profylaxe ↑↑	-
Kwaliteit van leven	Klasse III Pell & Gregory classificatie ↓↓↓ Roken ↓↓ Vrouwelijk geslacht ↓↓ Niet toedienen antibiotica ↓↓	-
Nervus alveolaris inferior letsel	Type 1 overlap wortelpunt-CAI (CBCT) ↑↑↑ Haltervormige CAI (CBCT) ↑↑↑	Forse bloeding tijdens extractie 3e molaar ↑↑↑ Tekenen op een panoramische rontgenopname (verlies witte lijn; afwijking van de CAI) ↑↑↑
Parodontale conditie aangrenzende 2^e molaar**	Preoperatieve parodontitis Hogere leeftijd Resorptie van de wortel 2e molaar distaal Contact tussen 3e en aangrenzende 2e molaar Pocket diepte van meer dan 4 mm Pathologische follikel 3e molaar	-
Aantal dagen postoperatief niet in staat tot normale dagelijkse activiteiten**	Intra-operatieve complicaties Postoperatieve complicaties Niet-voorschrijven chloorhexidine	-

* Odds ratio's (OR) <1,50: zwakke associatie (↑), 1,50 ≤ OR ≤ 2,99: matige associatie (↑↑) en OR ≥ 3,0: sterke associatie (↑↑↑) (Referentie: Davis et al., 2013).

**Vanwege ontbrekende odds ratio's kan de sterkte van het effect niet worden bepaald

Samenvatting inconsistent bewijs m.b.t. risicofactoren voor postoperatieve complicaties

Uitkomstmaat	Inconsistent bewijs voor onderstaande potentiële prognostische factoren*
Nervus alveolaris inferior letsel	Observatie / exponatie nervus alveolaris inferior Mate van overlap wortelpunt en canalis alveolaris inferior op panoramische röntgenopname
*gedefinieerd als: sommige studies laten een significante (positieve) associatie zien, andere studies niet (d.w.z. niet significant of een negatieve associatie)	

Conclusies

De literatuur over multivariate analyse van risicofactoren voor postoperatieve complicaties bij patiënten die een verwijdering van de derde molaar ondergaan heeft een *beperkte bewijskracht*: voor de meeste postoperatieve complicaties is veelal niet meer dan één studie (die voldoet aan de inclusiecriteria) beschikbaar (zie [tabel](#)):

- Patiënten met een leeftijd vanaf 25/30 jaar hebben een verhoogd hoger risico op alveolitis, ernstige trismus én parodontale afbraak van aangrenzende 2^e molaar;
- Vrouwen hebben een hoger risico op alveolitis*, ernstige trismus en verminderde kwaliteit van leven;
- Het verwijderen van bot en dieper geïmpacteerd verstandskiezen veroorzaken een verhoogd risico op alveolitis en ernstige trismus;
- Patiënten die een nauwe anatomische relatie tussen de radices van de derde molaar en canalis mandibularis hebben, zoals waargenomen op de panoramische röntgenopname en CBCT hebben een verhoogd risico op schade aan de nervus alveolaris inferior. Daarnaast is ernstige bloeding tijdens verwijdering een teken van verhoogd risico op zenuwschade.

* definitie alveolitis: toename van pijn na dag 3, partieel of volledige afwezigheid van bloedstolsel in de alveole met of zonder halitose.

Welke tekenen op een panoramische röntgenopname en welke tekenen op een CBCT duiden op een risicofactor voor nervus alveolaris inferior letsel bij verwijdering van een derde molaar?

In de multivariate analyses bleken alleen anatomische factoren een verhoogd risico te geven op nervus alveolaris inferior letsel. Om een hoogrisicopatiënt beter te kunnen identificeren wordt in het navolgende dieper op deze factoren ingegaan waarbij de volgende vragen centraal staan:

- Welke anatomische variabelen op het orthopantomogram geven een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel?
- Welke anatomische variabelen op het CBCT geven een sterk verhoogd risico voor nervus alveolaris inferior letsel?

Welke anatomische variabelen op het orthopantomogram geven een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel?

In een systematische review (Naichuan et al., in press) werd van 7 tekenen op een panoramische röntgenopname, behalve overlap van de canalis mandibularis met de radix, nagegaan in welke mate zij de kans op nervus alveolaris inferior letsel na extractie van een derde molaar in de onderkaak voorspelden.³ Deze tekenen zijn: donkerkleuring van de radix, afbuigen van de radices, vernauwing van de radices, een donkere, gespleten wortelpunt, onderbreking van de witte lijn van het kanaal, deviatie van het kanaal, en vernauwing van het kanaal. In totaal 8 studies met 2.480 derde molaren waren beschikbaar voor een meta-analyse. Voor de selectie van deze 8 studies werden de volgende criteria gehanteerd: electieve chirurgie van de derde molaar, gebruik van een panoramische röntgenopname voor preoperatieve evaluatie, minimaal één van de tekenen die wijzen op een nauwe relatie was in de studie geïnccludeerd, klinische bevindingen tijdens chirurgie en postoperatieve follow-up gegevens werden als referentiestandaard gebruikt, fout-positieve, fout-negatieve, terecht-positieve en terecht-negatieve uitkomst waren aanwezig of konden worden

³ Deze review werd door de auteurs aan de werkgroep beschikbaar gesteld.

afgeleid. De referentietest was “positief” wanneer klinische bevindingen, tekenen of symptomen op “aanwezigheid” van letsel van de nervus alveolaris inferior wezen, en, ongeveer 1 week na de extractie, op basis van subjectieve klachten, zoals een tintelend gevoel, prikken, of doof gevoel van de weefsels die worden geïnnerveerd door nervus alveolaris inferior en op basis van objectief onderzoek; in alle andere gevallen was de referentietest “negatief”. De prevalentie van nervus alveolaris inferior letsel was 4,8%. [Bijlage 4](#) toont dat drie tekenen op een panoramische röntgenopname een relevante bijdrage leveren aan het voorspellen van letsel van de nervus alveolaris inferior. Dat zijn deviatie van de canalis mandibularis, onderbreking van de witte lijn en donkerkleuring van de radices. Bij aanwezigheid van deze tekenen neemt de voorspellende waarde ten opzichte van de voorafkansen van circa 5% toe met een factor 2 tot 4. Verder dient te worden opgemerkt dat de sensitiviteit van alle tekenen op een panoramische röntgenopname zeer gering is. Om een voorbeeld te geven: met behulp van ‘deviatie van het kanaal’ worden 29 van de 100 patiënten bij wie sprake is van nervus alveolaris inferior letsel gedetecteerd, en dus 71 van de 100 patiënten *niet* gedetecteerd.

In twee studies (Hasegawa et al, 2013; Ghaemini et al., 2015) is nagegaan in welke mate *klasse I overlap* (versus klasse $\geq$ II) van de canalis mandibularis met de radices het risico op nervus alveolaris inferior letsel verhoogde. Combineren van de relevante gegevens uit beide studies geeft als odds ratio: 11,60 (95% BI: 5,27 - 25,51). Vergelijken we deze odds ratio met de odds ratio’s voor andere röntgenologische tekenen ([bijlage 4](#)), dan lijkt de accuratesse van dit teken op een panoramische röntgenopname in het voorspellen van aan- en/of afwezigheid van nervus alveolaris inferior letsel groter dan van één van de 7 eerder genoemde tekenen.

Kwaliteit van bewijs

Naichuan et al. (in press) beoordeelden de *methodologische* kwaliteit van de acht geïncludeerde studies als volgt:

- Domein patiëntselectie: risk of bias was onduidelijk in 4 studies vanwege onduidelijkheid over exclusiecriteria, en in 4 andere studies gering;
- Domein indextest: risk of bias onduidelijk in 5 studies vanwege onduidelijkheid met betrekking tot het onafhankelijk van de uitkomsten van de referentiestandaard beoordelen van de uitkomsten van de indextest, in 1 studie sterke risk of bias (geen onafhankelijke beoordeling indextest), en gering in 2 andere studies;
- Domein referentiestandaard: risk of bias was onduidelijk in 5 studies vanwege onduidelijkheid met betrekking tot het onafhankelijk van de uitkomsten van de indextest beoordelen van de uitkomsten van de referentiestandaard, sterk in 1 studie (geen onafhankelijke beoordeling referentiestandaard) en gering in twee andere studies;
- Domein ‘flow & timing’: risk of bias was gering voor alle studies;
- Domein toepasbaarheid (patiëntselectie; indextest, referentiestandaard): geringe risk of bias in de meeste studies.

Naichuan beoordeelden de *methodologische* kwaliteit van de studies als “relatively low”.

Daarnaast merkten zij op dat er sprake was van sterke (klinische) heterogeniteit. In termen van *kwaliteit van bewijs volgens GRADE*, is hier sprake van lage tot matige kwaliteit van bewijs.⁴

Conclusies

Laag tot matig	<u>Tekenen op een panoramische röntgenopname</u>
----------------	--

⁴ Afwaarderen voor risk of bias met één niveau voor alle tekenen op een panoramische röntgenopname, en in geval van onderbreking van de witte lijn van het kanaal, vernauwing van het kanaal en donkerkleuring van de radices met één niveau voor inconsistentie. Afwaarderen voor onnauwkeurigheid is onnodig omdat de betrouwbaarheidsintervallen redelijk smal zijn. Afwaarderen voor indirectness lijkt niet nodig. Publicatiebias werd niet gedetecteerd.

Een volledige overlap van de canalis mandibularis met de radices van de derde molaar (klasse 1 relatie), donkere wortelpunten, onderbreking van de radiopake lijn en deviatie van de canalis mandibularis zijn tekenen dat de kans op schade aan de nervus alveolaris inferior is verhoogd.

Naichuan et al. (in press); Hasegawa et al, 2013; Ghaeminia et al., 2015

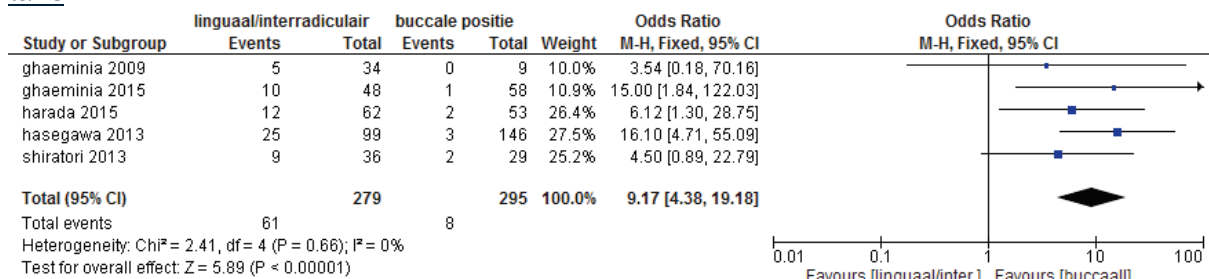
Welke anatomische variabelen op het CBCT geven een sterk verhoogd risico voor nervus alveolaris inferior letsel?

In diverse studies (Ghaeminia et al., 2009, 2015; Hasegawa et al., 2013; Shiratori et al., 2013; Harada et al., 2015) is onderzocht in welke mate *tekenen op een CBCT* een risicofactor zijn voor nervus alveolaris inferior letsel (*bijlage 4*). Deze tekenen betreffen een linguale/interradiculaire positie (versus een buccale positie) of een boonvormige/platte vorm (versus een ronde/ovale vorm) van de canalis mandibularis, en of er contact is met de canalis mandibularis.

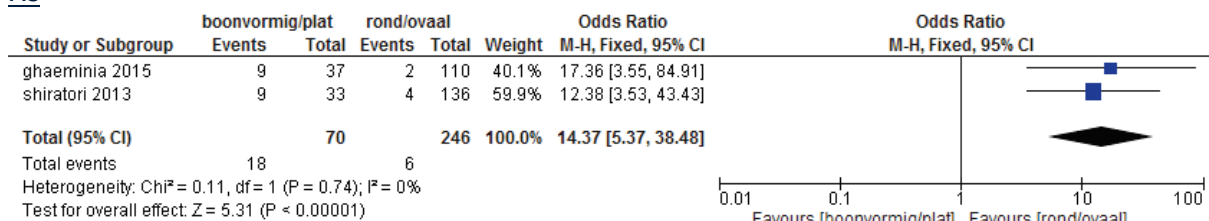
Combineren van de gegevens uit deze studies leveren de volgende uitkomsten op (figuur 1.a, 1.b en 1.c):

- Een linguale/interradiculaire positie geeft een 9 keer zo groot risico op nervus alveolaris inferior letsel als een buccale positie, of in absolute termen: tegenover een risico op nervus alveolaris inferior letsel van circa 3% in geval van een buccale positie staat een risico op nervus alveolaris inferior letsel van 27% in geval van een linguale/interradiculaire positie⁵;
- Een boonvormige/platte vorm geeft een 14 keer zo groot risico op nervus alveolaris inferior letsel als een ronde/ovale vorm, of in absolute termen: tegenover een risico op nervus alveolaris inferior letsel van ruim 2% in geval van een boonvormige/platte vorm staat een risico op nervus alveolaris inferior letsel van 28% in geval van een linguale/interradiculaire positie;
- Contact met de canalis mandibularis geeft een 17 keer zo groot risico op nervus alveolaris inferior letsel als geen contact.

Figuur 1.a. Risico op nervus alveolaris inferior letsel bij verschillende positie van canalis mandibularis

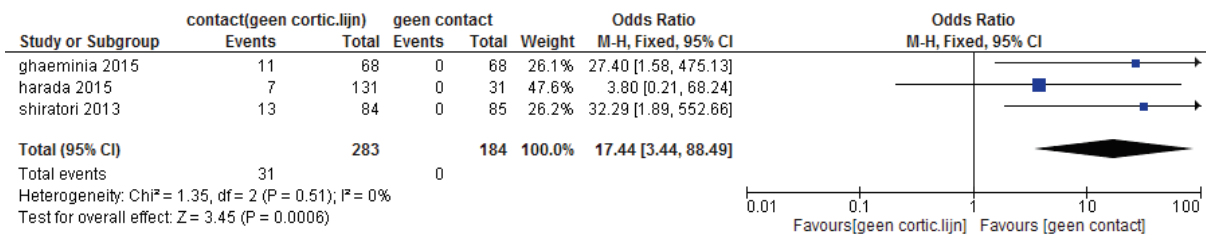


Figuur 1.b. Risico op nervus alveolaris inferior letsel bij verschillende vorm van canalis mandibularis



Figuur 1.c. Risico op nervus alveolaris inferior letsel afhankelijk van wel of geen contact met canalis mandibularis

⁵ Vanwege de geringe prevalentie van nervus alveolaris inferior letsel kunnen odds ratio's gelijk gesteld worden met relatieve risico's, en is het geoorloofd om uitspraken te doen als een linguale/interradiculaire positie heeft een negen keer zo groot risico als een buccale positie.



Kwaliteit van bewijs

De studies van Ghaeminia et al. (2009), Hasegawa et al. (2013), Shiratori et al. (2013), Ghaeminia et al. (2015) en Harada et al. (2015) zijn niet beoordeeld op *methodologische kwaliteit* want er is door gebruik van verschillende studieontwerpen (cohortstudie als fase 1 prognostische studie, randomized control trial en diagnostische accuratessestudie) sprake van methodologische heterogeniteit. Het gebruik van verschillende studieontwerpen weerspiegelt deels de verschillende doelen van de studies. Wat consistentie van de uitkomsten betreft kan gesteld worden dat geen sprake is van inconsistentie; alle odds ratio's wijzen in dezelfde richting, en I^2 - een indicator voor inconsistentie - is in geen enkele meta-analyse groter dan 50% of statistisch significant ($p < 0,05$). Wat onnauwkeurigheid betreft kan gesteld worden dat sprake is van enige onnauwkeurigheid gezien het geringe aantal 'events'.

Conclusies

Tekenen op een CBCT

Een linguale of interradiculaire positie van de canalis mandibularis is een teken van een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel in vergelijking met een buccale positie.

GRADE*

Een afgeplatte canalis mandibularis is een teken van een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel in vergelijking met een rond of ovaal vormig canalis.

Ghaeminia et al., 2009; Hasegawa et al., 2013; Shiratori et al., 2013; Ghaeminia et al., 2015; Harada et al., 2015

*zie toelichting onder kwaliteit van bewijs

Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?

Gevoelsstoornissen kunnen een gevolg zijn van volledige verwijdering van een derde molaar. Deze stoornissen komen niet zelden voor. Bij gevoelsstoornissen kan het gaan om gevoelloosheid, overgevoeligheid en abnormale gevoeligheid in het gebied van de nervus lingualis of nervus alveolaris inferior, evenals over een veranderde smaakbeleving. Uiteraard kan dit gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van de patiënt. In een door de onderzoekers als patiënt-controle geduid onderzoek werden 48 patiënten van 18 jaar of ouder, van wie 62,5% vrouw en met een gemiddeld leeftijd van 40 jaar, geïnccludeerd.⁶ Bij 24 patiënten was de derde molaar in de onderkaak volledig verwijderd, én zij hadden gemiddeld 56 maanden last van nervus lingualis (42%) of nervus alveolaris inferior letsel (58%). De controlegroep bestond eveneens uit 24 patiënten bij wie een ander gebits-element of een derde molaar uit de onderkaak werd geëxtraheerd én zich niet presenteerden met nervus lingualis of nervus alveolaris inferior letsel. Deze groep was op leeftijd en sekse betreft gematcht met de groep met nervus lingualis of nervus alveolaris inferior letsel. Er was niet gematcht op onderwijsniveau, een belangrijke voorspeller van sociaaleconomische status en kwaliteit van leven, maar het verschil tussen beide groepen was miniem: in de studiegroep en controlegroep hadden 79% respectievelijk 75% een tertiaire opleiding genoten. De uitkomstmaten waren algehele en mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. De algehele kwaliteit van leven werd

⁶ In werkelijkheid betreft het een analytische cross-sectionele studie waarin patiënten met en patiënten zonder nervus lingualis letsel en/of nervus alveolaris inferior letsel worden vergeleken op één bepaald moment. Een patiënt-controle onderzoek betreft een retrospectief onderzoek

gemeten met de SF-36. De mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven werd gemeten met de OHIP-14. De verschillen in SF-36-scores en OHIP-14 scores tussen de groepen werden met elkaar vergeleken. Voor overige studiekarakteristieken zie [bijlage 4](#).

SF-36 en OHIP-14 uitkomsten

Van de acht domeinen van de SF-36 was er voor vijf domeinen een statistisch significant verschil tussen de groep met nervus lingualis of nervus alveolaris inferior letsel en de controlegroep ten nadele van de groep met zenuwletsel. Deze vijf domeinen betroffen geestelijke gezondheid, algehele gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren en beperkingen ten gevolge van emotionele problemen. De verschillen waren gelet op de grootte van de effectschatting - vrijwel alle Cohen D's waren 0,5 - 0,8 - *matig*. Voor fysiek functioneren, fysieke pijn en beperkingen ten gevolge van lichamelijke problemen was er geen significant verschil. Van de zeven domeinen van de OHIP-14 was er voor zes domeinen een statistisch significant verschil tussen de groep met nervus lingualis of nervus alveolaris inferior letsel en de controlegroep ten nadele van de groep met zenuwletsel. Deze zes domeinen betroffen functionele beperkingen, fysieke pijn, psychologisch ongemak, psychologische beperkingen, sociale beperkingen en handicap. De verschillen waren gelet op de grootte van de effectschatting - de meest Cohen D's waren groter dan 0,8 - *groot*. Voor fysieke beperkingen ten gevolge van lichamelijke problemen was er geen significant verschil. De onderzoekers hebben de SF-36 en OHIP-14 uitkomsten niet uitgesplitst naar type zenuwletsel (nervus lingualis en nervus alveolaris inferior).

Kwaliteit van bewijs

De mate van zekerheid van het effect van nervus lingualis letsel en/of nervus alveolaris inferior letsel op de uitkomstmaten SF-36 en OHIP-14 is zeer gering. Nadere details worden in [bijlage 4](#) gegeven.

Conclusies

Ze er laag	SF-36 en OHIP-14 Nervus lingualis letsel en/of nervus alveolaris inferior letsel heeft mogelijk een negatief effect op de algehele en mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. <i>Leung et al., 2013</i>
---------------------------	--

Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?

Extractie versus retentie van een asymptomatische geïmpacteerde derde molaar

Ghaeminia et al. (2016) includeerden twee studies die aan de selectiecriteria voldeden (Harradine et al., 1998; Nunn et al. (2013). Aan de randomised controlled trial van Harradine et al. namen 164 adolescenten (55% vrouw) deel die eerder een orthodontische behandeling hadden ondergaan en scheefstand van de derde molaar hadden, waarvan het eruptiepad liep door de naastgelegen tweede molaar. Aan de prospectieve cohort studie van Nunn et al. namen in meer dan 25 jaar tijd 1.231 gezonde mannelijke vrijwilligers deel in de leeftijd van 24 tot 84 jaar. Bij 416 personen was in minimaal één kwadrant bij aanvang van de studie zowel de eerste als tweede molaar aanwezig. Bovendien had gedurende drie jaar follow-up minimaal één controle plaatsgevonden. De status van de derde molaar werd bij de start van het onderzoek omschreven als 'afwezig', doorgebroken, in weke delen geïmpacteerd en in bot geïmpacteerd. Voor overige studiekarakteristieken zie [bijlage 4](#).

Parodontale conditie (toegenomen pocketdiepte of alveolair botverlies ($\geq 20\%$) die de derde molaar of naastgelegen tweede molaren aantasten)

Alleen de studie van Nunn et al rapporteerde over deze uitkomstmaten. Bij behoud in plaats van verwijdering van een derde molaar neemt het risico op een pocketdiepte > 4 mm van de naastgelegen tweede molaar distaal toe, namelijk:

- Met een factor 6,4 toe (95% BI: 2,92-14,1) wanneer het een in weke delen geïmpacteerd derde molaar betreft;
- Met een factor 1,6 toe (RR: 0,63; 95% BI: 0,96-2,67) wanneer het een in bot geïmpacteerd derde molaar betreft. Deze risicotoename is overigens niet statistisch significant.

Bij behoud in plaats van verwijdering van een derde molaar neemt het risico op *alveolair botverlies* (>20%) van de naastgelegen tweede molaar distaal toe, namelijk:

- Met een factor 9,2 toe (95% BI: 4,6-18,1) wanneer het een in weke delen geïmpacteerd derde molaar betreft;
- Met een factor 3,1 toe (95% BI: 1,8-5,2) wanneer het een in bot geïmpacteerd derde molaar betreft.

Wat de absolute risico's zijn is bij gebrek aan incidentiecijfers in de studie van Nunn et al niet vast te stellen.

Cariës (aantasting derde molaar of naastgelegen tweede molaar [distaal-cervicaal])

Alleen de studie van Nunn et al. (2013) rapporteerde over deze uitkomstmaten.

Bij behoud in plaats van verwijdering van een derde molaar neemt het risico op *cariës* van de naastgelegen tweede molaar distaal met:

- 44% toe (RR: 1,44; 95% BI: 0,55 - 3,72) wanneer het een in weke delen geïmpacteerd derde molaar betreft
- 17% af (RR: 0,83; 95% BI: 0,11 - 6,04) wanneer het een in bot geïmpacteerd derde molaar betreft.

Beide uitkomsten waren niet statistisch significant.

Veranderingen in de afmetingen van de dentale boog (crowding)

Alleen Harradine et al. rapporteerden hierover. Wanneer geïmpacteerd verstandskiezen waren geëxtraheerd, waren:

- De 'Little's irregularity index' (Mean difference [MD]: -0,3 mm; 95% BI: -1,3 - 0,7), en
- De intercuspidataafstand (MD: -0,01 mm; 95% BI: -0,37 - 0,35) beide iets gunstiger dan wanneer ze behouden waren.

Beide verschillen waren niet statistisch significant. De booglengte nam statistisch significant af (MD: -1,03 mm; 95% BI: -0,56 - -1,50) bij verwijdering in plaats van retentie van geïmpacteerd verstandskiezen. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, pericoronitis, wortelresorptie, cystevorming, tumorvorming, ontsteking/infectie, postoperatieve infectie, zenuw schade, schade aan naastgelegen gebitselementen tijdens chirurgie, bloeding, osteonecrose gerelateerd aan medicatie/radiotherapie, kosten, school- of werkverzuim. Beide studies rapporteerden niet over deze uitkomstmaten.

Kwaliteit van bewijs

De mate van zekerheid van het effect op de uitkomstmaten parodontale conditie en cariës is (zeer) laag. Nadere details worden in [bijlage 4](#) gegeven.

Conclusies

Ze er laag	<u>Parodontale conditie, cariës</u> Behoud van een ziektevrije geïmpacteerd derde molaar lijkt een verhoogd risico te geven op verslechtering van de parodontale conditie en cariës in de derde molaar en aangrenzende molaar in de toekomst. <i>Nunn et al., 2013</i>
---------------------------	--

Ze er laag	<u>Crowding</u> Behoud van een ziektevr je geïmpacteerd e derde molaar lijkt mogelijk geen verhoogd risico te geven op crowding in de tandboog. <i>Harradine, 1999</i>
---------------------------	--

Extractie versus retentie van een asymptomatische niet-geïmpacteerd e derde molaar

In twee studies werden niet-geïmpacteerd
e asymptomatische derde molaren geëvalueerd (Venta et al., 1993; Nunn et al., 2013). In de studie van Venta et al. (1993) werden 123 tandheelkundestudenten (68% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 20 jaar geïnc
ludeerd. Zij werden 6 jaar gevolgd. Bij de start en na 6 jaar werden de volgende indices voor cariës gemeten: DMF, DMFS, DS, MS en FS, evenals de parodontale status. Voor het evalueren van de parodontale status werd de ‘Community Periodontal Index’ gebruikt. Zie verdere details van deze studie in [bijlage 4](#).

Cariës en parodontale conditie

[Bijlage 4](#) presenteert de door Venta et al (1993) verscha
fte informatie over cariës en parodontale status. Cariës en een minder gezonde parodontale status lijken iets vaker voor te komen bij een doorgebroken (asymptomatische, ziektevr
je) derde molaar dan wanneer de derde molaar ontbreekt. Voor zover p-waarden werden gerapporteerd door Venta et al. (1993) zijn deze niet juist omdat zij geen rekening hielden met ‘multiple comparisons’ waardoor de kans toeneemt om een significante p-waarde te vinden, ook al is de nulhypothese dat er geen samenhang is juist.⁷ De studie van Nunn et al. (2013) die we eerder bespraken rapporteerde eveneens over genoemde uitkomstmaten. Bij behoud in plaats van verwijdering van een doorgebroken derde molaar neemt het risico op een *pocketdiepte* > 4 mm van de naastgelegen tweede molaar distaal toe, namelijk met een factor 1,9 (95% BI: 1,3-2,8). Bij behoud in plaats van verwijdering van een doorgebroken derde molaar neemt het risico op *alveolair botverlies* (>20%) van de naastgelegen tweede molaar distaal toe, namelijk met een factor 1,5 (95% BI: 0,96-2,31). Deze uitkomst is niet statistisch significant. Bij behoud in plaats van verwijdering van een doorgebroken derde molaar neemt het risico op *cariës* van de naastgelegen tweede molaar distaal bij behoud van een doorgebroken derde molaar toe, namelijk met een factor 2,5 (95% BI: 1,55-4,14).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor zover het uitkomsten van de studie van Nunn et al. (2013) betrof was zeer laag. De studie van Venta et al. (1993) verhoogt de kwaliteit van bewijs niet. Ook in deze studie werd niet gecorrigeerd voor confounders (mondhygiëne, controle door tandarts). Daarnaast was de statistische analyse ondermaats zoals in de tekst werd toegelicht.

Conclusies

Ze er laag	<u>Parodontale conditie, cariës</u> Behoud van een ziektevr je niet geïmpacteerd e derde molaar lijkt een verhoogd risico te geven op een verslechterde parodontale con ditie en cariës van de derde molaar in de toekomst. <i>Nunn et al., 2013; Venta et al., 1993</i>
---------------------------	--

⁷ Wanneer bijvoorbeeld de categorie ‘gezond’ met ‘bloedend tandvlees’ en vervolgens met ‘calculus’ en daarna met ‘pocketdiepte 4-5 mm) is sprake van ‘multiple comparisons’ en moet de significantiedrempel van p=0,05 hiervoor worden gecorrigeerd.

Uitgangsvraag 2 - Patiënteninformatie over complicaties.

Wat dient een patiënt bij wie verwijdering van een derde molaar wordt overwogen, minimaal te weten?

Inleiding

Patiënten behoren op wetenschappelijk bewijs gebaseerde informatie te krijgen over de risico's die gepaard gaan met het al dan niet verwijderen van verstandskiezen. Hiermee kan onder andere een betere afweging worden gemaakt in het beslisproces om een derde molaar wel of niet te verwijderen.

Aanbevelingen

Onderkaak en bovenkaak

Informeer patiënten bij wie de derde molaar wordt verwijderd over postoperatieve complicaties die vaak of zeer vaak optreden, zoals kortdurende nabezwaren:

- Pijn;
- Trismus;
- Zwelling.

Deze zijn maximaal op dag 2-3, daarna vindt afname plaats.

Onderkaak

Informeer patiënten bij wie een verwijdering van de derde molaar wordt overwogen, over het risico (al dan niet blijvende) op schade aan de nervus alveolaris inferior met als mogelijk gevolg een verminderde kwaliteit van leven, in situaties waarin röntgenologisch de volgende tekenen aanwezig zijn:

- Een volledige overlap van de canalis mandibularis met de radices van derde molaar op de panoramische röntgenopname, en/of
- Tekenen van een verhoogd risico zoals donkere wortelpunten, onderbreking van de radiopake lijn en deviatie van de canalis mandibularis op de panoramische röntgenopname (zie diagnostiek).

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Vrijwel alle patiënten zullen een goed geïnformeerde keuze willen maken (verwijdering en alternatieve opties), en daarom geïnformeerd willen worden over het risico op (zeer) vaak voorkomende of ernstige postoperatieve complicaties.

Professioneel perspectief

De werkgroep meent dat de informatieplicht in het bijzonder geldt voor vaak of zeer vaak optredende complicaties (pijn, trismus en zwelling) en wanneer sprake is complicaties die zelden voorkomen maar ernstige gevolgen kunnen hebben, zoals schade aan de nervus alveolaris inferior, voor patiënten die hierop een verhoogd risico hebben.

Rationale voor beide aanbevelingen

De werkgroep heeft veel gewicht toegekend aan de overweging dat de informatieplicht in het bijzonder geldt voor vaak of zeer vaak optredende nabezwaren en complicaties (> 1%).

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Zie hoofdstuk 1 onder [incidentie/prevalentie](#) en [risicofactoren voor postoperatieve complicaties](#).

Samenvatting literatuur

Zie hoofdstuk 1 onder [incidentie/prevalentie](#) en [risicofactoren voor postoperatieve complicaties](#).

Conclusies

Zie hoofdstuk 1 onder [incidentie/prevalentie](#) en [risicofactoren voor postoperatieve complicaties](#).

Uitgangsvraag 3 - Vervolgdiagnostiek

Wat is de plaats van een CBCT en panoramische röntgenopname bij het verwijderen van derde molaren?

Inleiding

Een van de meest vervelende complicaties na verwijdering van de derde molaar in de onderkaak is schade aan de nervus alveolaris inferior, met als gevolg een sensibiliteitsstoornis in het verzorgingsgebied van de nervus mentalis. Deze sensibiliteitsstoornis kan permanent zijn en heeft een negatief effect op de kwaliteit van het leven. Dit komt niet vaak voor, maar als er sprake is van een nauwe relatie tussen de radices van de derde molaar en canalis mandibularis is het risico wel verhoogd.

Het is daarom belangrijk om preoperatief deze relatie goed in te schatten. Een tweedimensionale (2D) röntgenfoto waarop de relatie van de canalis mandibularis met de derde molaar wordt afgebeeld, is hiervoor de standaard diagnostische beeldvormende techniek. Tegenwoordig wordt hiervoor ook steeds meer gebruik gemaakt van driedimensionale (3D) beeldvorming, waarbij vooral de cone beam computer tomografie (CBCT) in zowel de kaakchirurgische als algemeen tandheelkundige praktijk opgang heeft gemaakt. Aan deze toepassing ligt de aanname ten grondslag dat 3D visualisatie een beter inzicht geeft in de relatie tussen de derde molaar en de canalis mandibularis en op deze wijze van grote waarde is bij het voorkomen van schade aan de nervus alveolaris inferior. De chirurgisch ingreep kan dan meer *geleid* plaatsvinden. Inherente nadelen van de CBCT zijn de hogere kosten en de hogere stralingsbelasting. Derhalve kan de belangrijke vraag worden opgeworpen of de CBCT inderdaad leidt tot minder morbiditeit voor de patiënt en of de voordelen van CBCT opwegen tegen de hogere kosten en hogere stralingsbelasting in vergelijking met een panoramische röntgenopname (Ghaeminia et al., 2015).

Aanbevelingen

Een panoramische röntgenopname dient te worden beschouwd als de standaard onderzoeksmethode om de derde molaren en de relatie met omliggende structuren te beoordelen.

Bij patiënten met tekenen van een verhoogd risico op schade van de nervus alveolaris inferior kan de behandelaar overwegen om een CBCT als aanvullende beeldvormende techniek in te zetten teneinde een betere risico-inschatting te kunnen maken. Dit geldt voor een volledige overlap van de radices van de derde molaar met de canalis mandibularis, of overlap in combinatie met een of meer van de onderstaande tekenen op de panoramische röntgenopname:

- donkere radices ter plaatse van de overlap;
- onderbreking van de radiopake lijn van de canalis mandibularis;
- deviatie van de canalis mandibularis.

Als is besloten om aanvullend een CBCT te maken, dienen de volgende tekenen te worden gebruikt om te bepalen of een alternatieve behandeloptie geïndiceerd is bij volledige overlap van de radices van de derde molaar met de canalis mandibularis in combinatie met:

- Een linguale positie van de canalis mandibularis ten opzichte van de radices met afplatting van de canalis mandibularis;
- Afplatting van de canalis mandibularis in het contactoppervlak met de radices;
- Interradicaire positie van de canalis mandibularis met omvatting canalis door de radices.

Overwegingen

Algehele kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs met betrekking tot de diagnostische accuratesse van een panoramische röntgenopname en CBCT in het voorspellen van nervus alveolaris inferior-expositie is zeer laag, voornamelijk vanwege het hoge risico op selectie van patiënten en onbetrouwbare

referentietest. Hierdoor zijn inconsistente uitkomsten over sensitiviteit en specificiteit gerapporteerd. De algehele kwaliteit van bewijs met betrekking tot evaluatie van twee diagnostische en behandelstrategieën is laag. Hierbij is ervan uitgegaan dat schade aan de nervus alveolaris inferior een cruciale uitkomstmaat is, en de overige uitkomstmaten wel belangrijk maar niet cruciaal zijn.⁸

Kosten

Volgens Deense cijfers zou CBCT ongeveer 3 tot 4 keer zo duur zijn als een panoramische röntgenopname. CBCT als aanvulling op een panoramische röntgenopname heeft geen aantoonbaar betere, voor de patiënt belangrijke uitkomsten laten zien. Het toevoegen van CBCT voor alle patiënten met een verhoogd risico op schade aan de nervus alveolaris inferior is geen kosteneffectieve strategie, wanneer gekozen wordt om de derde molaar vervolgens in zijn geheel te verwijderen. Het maken van een CBCT zou dus specifiek moeten worden geïndiceerd voor een bepaalde patiënt om een specifieke vraagstelling te beantwoorden.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Vrijwel alle patiënten zullen de hogere stralingsbelasting vanwege CBCT (in vergelijking met een panoramische röntgenopname) willen vermijden. Alleen wanneer er een duidelijke, specifieke indicatie bestaat dat met de extra informatie uit een CBCT het risico op blijvende zenuwschade verminderd kan worden, zal een CBCT voor een patiënt aanvaardbaar zijn.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

CBCT gaat met een vijfmaal grotere stralingsbelasting gepaard dan een panoramische röntgenopname (Ludlow et al., 2008, 2015). Hoe groot het extra risico op kanker zou zijn door toepassing van CBCT bij patiënten met een verhoogd risico op schade aan de nervus alveolaris inferior laat zich moeilijk becijferen. Onder meer omdat de risico's uiteenlopen voor verschillende typen kankers en verschillende leeftijdsgroepen (Wu et al., 2015).

Tegenover de ongewenste effecten van extra kosten en de verhoogde stralingsbelasting staat bij patiënten met verhoogd risico op schade aan de nervus alveolaris inferior geen aangetoond of redelijk waarschijnlijk effect van minder kans op schade aan de nervus alveolaris inferior en op andere postoperatieve complicaties, wanneer de derde molaar in zijn volledigheid wordt verwijderd.

Het is dan ook te overwegen om bij een hoogrisicopatiënt een expectatief beleid af te spreken dan wel een alternatieve behandeling zoals een coronectomie uit te voeren. Zoals beschreven in [hoofdstuk 4](#) heeft een coronectomie echter ook nadelen en dient dit dus enkel bij de hoogrisicopatiënten te worden uitgevoerd. Een panoramische röntgenopname is uitermate geschikt om de relatie van de derde molaar in relatie met omgevende structuren te beoordelen, maar voor een relatie van de radices en de canalis mandibularis blijkt de betrouwbaarheid van een panoramische röntgenopname zeer laag te zijn om een hoog risico op schade aan de nervus alveolaris inferior aan te tonen. Een CBCT kan deze relatie met een hogere betrouwbaarheid aantonen. Daarnaast blijkt uit [hoofdstuk 1](#) (onderdeel postoperatieve complicaties) dat met behulp van een CBCT het risico op schade aan de nervus alveolaris inferior beter geïdentificeerd kan worden in vergelijking met een panoramische röntgenopname. Een linguale of interradiculaire positie van de canalis mandibularis en afplatting van het kanaal zijn evidente risicofactoren en lijken aan- en afwezigheid van zenuwletsel beter te voorspellen dan tekenen van een verhoogd risico op een panoramische röntgenopname. Uit de studies en op grond van ervaring blijkt dat een linguaal kanaal dat bolvormig is absoluut geen verhoogd risico geeft. Of een afgeplat canalis in andere posities (buccaal, interradiculair) meer risico geeft weten we nog niet, omdat dat veel minder vaak voorkomt.

Rationale voor beide aanbevelingen

⁸ De regel in GRADE is dat de cruciale uitkomstmaat met het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs de algehele kwaliteit van bewijs bepaalt.

De werkgroep heeft veel gewicht toegekend aan het gebruik van beeldvorming met de laagste stralingsbelasting om de benodigde informatie te verkrijgen, indien CBCT meerwaarde heeft voor de diagnostiek en/of de behandelkeuze.

Onderbouwing

Uitgangsvragen

Voor het beantwoorden van de vraag ‘Wat is de plaats van een CBCT bij het verwijderen van verstandskiezen heeft de werkgroep twee systematische reviews uitgevoerd voor de volgende vragen:

1. Is er, wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking bestaat van een relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior, een verschil in accuratesse en betrouwbaarheid tussen CBCT en panoramische röntgenopname in het voorspellen van schade aan de nervus alveolaris inferior na het verwijderen van verstandskiezen in de onderkaak?
2. Is er, wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking op een relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior bestaat, met behulp van informatie uit een aanvullende CBCT schade te voorkomen aan de nervus alveolaris inferior na het verwijderen van de volledige derde molaar in de onderkaak, doordat de chirurg beter is geïnformeerd?

Zoeken en selecteren literatuur

Voor het zoeken naar studies voor zowel de eerste als de tweede vraag werd de zoekstrategie van Guerrero et al. (2011) als uitgangspunt genomen. D.d. 29 november 2016 werd in Medline (via PubMed) een zoekactie verricht. Deze leverde 537 treffers op (zie ook [bijlage 11](#)). Voor de eerste vraag voldeed een recente review (Matzen et al., 2015) aan de inclusiecriteria. De reviewers hanteerden namelijk dezelfde criteria voor inclusie van diagnostische studies die in onderstaande tabel met selectiecriteria staan vermeld. Deze review bevat drie studies waarin een klinische ‘gouden’ referentietest (het peroperatief a vue komen van de nervus alveolaris inferior) werd gebruikt (Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009; Matzen et al., 2013a). Daarnaast werd één studie met accuratesse-uitkomsten gevonden die na het verschijnen van deze review werd gepubliceerd (Hasani et al., 2015) en aan de inclusiecriteria voldeed. In totaal zijn er vier studies beschikbaar waarin accuratesse-uitkomsten werden gepresenteerd. Van de hiervoor genoemde studies zijn er twee (Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009) die zowel accuratesse-uitkomsten als uitkomsten over interwaarnemer betrouwbaarheid presenteerden. De werkgroep droeg nog één studie (Zandi et al., 2015) aan waarin uitkomsten over interwaarnemer betrouwbaarheid werden gerapporteerd. Daarnaast verwijst de review van Matzen et al. (2015) naar een studie (Matzen et al., 2013b) waarin uitkomsten over interwaarnemer betrouwbaarheid werden gerapporteerd. In totaal zijn er vier studies met uitkomsten over interwaarnemerbetrouwbaarheid. Voor de tweede vraag voldeed de review van Matzen et al. (2015) aan de inclusiecriteria. De reviewers hanteerden namelijk dezelfde criteria voor inclusie van interventiestudies die in onderstaande tabel met selectiecriteria staan vermeld. Deze review bevat drie relevante studies (Petersen et al., 2012; Guerrero et al., 2014; Petersen et al., 2014). De studie van Petersen et al. (2012) betreft echter een congresbijdrage die als abstract werd gepubliceerd, en wordt dan ook niet geïncludeerd. Naast deze review werden twee studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden (Petersen et al., 2016; Ghaeminia et al., 2015). In totaal zijn er dus vier studies waarmee de tweede vraag kan worden beantwoord. Voor het selecteren van de literatuur voor de eerste vraag werden de onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Tabel 3.1. Selectiecriteria voor diagnostische studies (vraag 1)

Type studies	Cross-sectionele studies
Type patiënten	Mannen en vrouwen van elke leeftijd met verstandskiezen in de onderkaak
Index test	Panoramische röntgenopname Cone-beam computed tomography (CBCT)
Referentietest	Klinische “gouden” standaard: het peroperatief a vue komen van de n.alveolaris inferior
Type uitkomstmaten	Sensitiviteit Specificiteit Positieve voorspellende waarde

	Negatieve voorspellende waarde Area under the curve Interwaarnemerbetrouwbaarheid
Type setting	Eerste en tweede lijn
Inclusiecriteria	Publicaties in Nederlands, Duits of Engels.

Tabel 3.2. Selectiecriteria voor interventiestudies (vraag 2):

Type studies	Randomised controlled trials
Type patiënten	Mannen en vrouwen vanaf 18 jaar met een derde molaar in de onderkaak met een nauwe relatie met de canalis mandibularis
Interventie Controle	Panoramische röntgenopname en verwijdering derde molaar in de onderkaak Aanvullende CBCT en verwijdering derde molaar in de onderkaak
Type uitkomst- maten	Aantal door patiënt gerapporteerde gevoelsveranderingen 1 week na de operatie Aantal patiënten met objectieve schade aan de n alveolaris inferior Permanente schade aan de n alveolaris inferior [>6 maanden] Incidentie van andere postoperatieve complicaties (wondinfectie, dry socket) Mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (OHIP-14) Pijnintensiteit (VAS score) Duur van de operatie Aantal spoedbezoeken: extra poliklinische en klinische bezoeken in verband met klachten Aantal dagen studie- of werkverzuim Kosten
Type setting	Eerste en tweede lijn
Exclusiecriteria	Publicaties in andere talen dan Nederlands, Duits of Engels

Samenvatting literatuur

1. Bestaat er een verschil in accuratesse (uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde) en interwaarnemerbetrouwbaarheid tussen CBCT en panoramische röntgenopname in het voorspellen van schade aan de nervus alveolaris inferior gerelateerd aan het verwijderen van verstandskiezen in de onderkaak?

In vier studies met in totaal 402 derde molaren in de onderkaak werd over de accuratesse van CBCT en panoramische röntgenopname gerapporteerd (Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009; Matzen et al., 2013; Hasani et al., 2015). In vier studies (Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009; Matzen et al., 2013b, Zandi et al., 2015) werd de interwaarnemerbetrouwbaarheid gerapporteerd.

Accuratesseparameters

De voornaamste karakteristieken van de studies die accuratesse-uitkomsten presenteerden zijn samengevat in tabel 3.3.

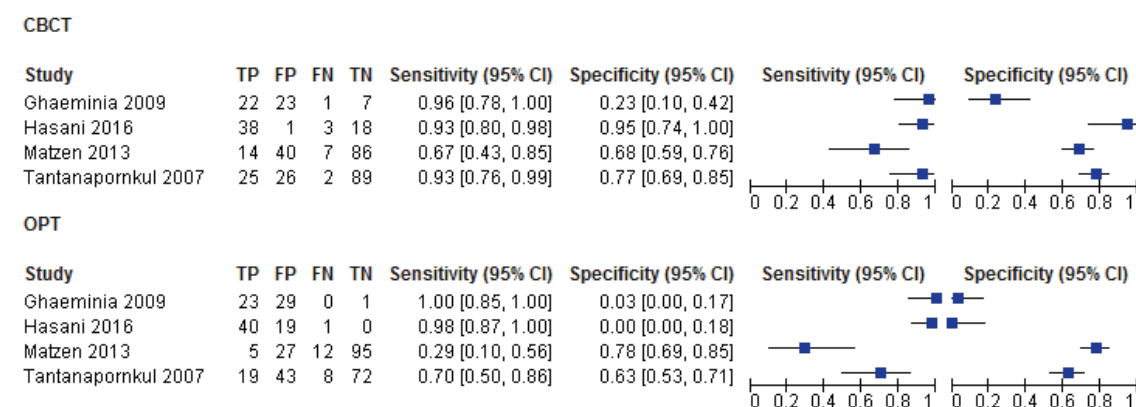
Tabel 3.3. Studies waarin de diagnostische accuratesse van panoramische röntgenopname en CBCT werd vergeleken met een klinische ‘gouden standaard’ voor het bepalen van de relatie tussen de derde molaar in de onderkaak en de canalis mandibularis

Studie	Studieomvang (aantal molaren)	Prevalentie <i>a vue</i> komen van de nervus alveolaris inferior tijdens de operatie	Tekenen van direct/nauw contact
Tantanapornkul et al.	142	19%	panoramische röntgenopname: ond, don, dev, vern CBCT: onderbreking corticale lijn
Ghaeminia et al.	53	43%	panoramische röntgenopname: ond, don, dev, afb, vern, CBCT: onderbreking corticale lijn
Matzen et al.	147	14%	panoramische röntgenopname: ond, dev, don CBCT: onderbreking corticale lijn
Hasani et al.	60	68%	panoramische röntgenopname: ond, don dev, dil, vern, CBCT: ond; dev; dil, vern

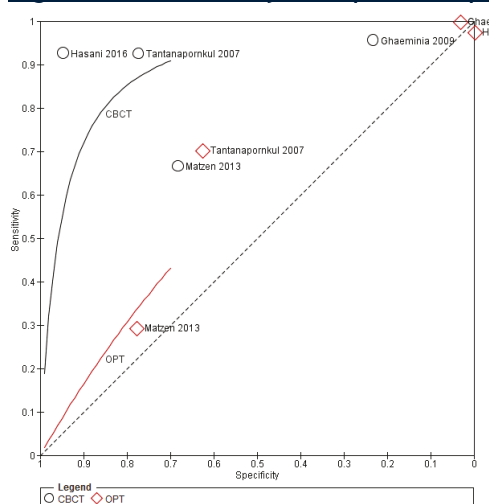
Opm: Don = donkerkleuring radices bij overlap canalis mandibularis; can = canalis mandibularis afb = afbuiging van de radices; dev= deviatie van canalis mandibularis ond = onderbreking van de witte lijn van canalis mandibularis; vern = vernauwing radices. Dil= dilaceratie radices

Figuur 3.1 geeft een overzicht van de sensitiviteit en specificiteit van beide beeldvormende technieken. De sensitiviteit en specificiteit van beide methoden varieert sterk tussen de studies. Deze variatie lijkt samen te hangen met de selectiecriteria en verschil in prevalentie van het a vue komen van de nervus alveolaris inferior na verwijdering van de derde molaar (tabel 3.3). Deze variatie is het grootst voor een panoramische röntgenopname. Dit is mede te verklaren door hoge interwaarnemer variabiliteit en daarmee lage betrouwbaarheid van een panoramische röntgenopname in het beoordelen van de relatie van de derde molaar met canalis mandibularis. CBCT lijkt het peroperatief a vue komen van de nervus alveolaris inferior beter te kunnen voorspellen in vergelijking met een panoramische röntgenopname (figuur 3.1 en figuur 3.2).

Figuur 3.1. Forest plots van sensitiviteit en specificiteit van panoramische röntgenopname en CBCT m.b.t. voorspellen van nervus alveolaris inferior-exponatie



Figuur 3.2. Summary ROC plot van panoramische röntgenopname en CBCT



Interwaarnemer betrouwbaarheid

Tantanapornkul et al. (2007), Ghaeminia et al. (2009), Matzen et al. (2013b) en Zandi et al. (2015) rapporteerden kappa-waarden voor de interwaarnemer betrouwbaarheid (tabel 3.4). Toepassen van CBCT geeft globaal minder variabiliteit in de beoordeling door verschillende operators.

Tabel 3.4. Interwaarnemer betrouwbaarheid (kappa-waarden: κ) panoramische röntgenopname en CBCT met betrekking tot relatie derde molaar tot de canalis mandibularis

	Tekenen op panoramische röntgenopname of CBCT en buccolinguale positie van canalis mandibularis (CM)	Panoramische röntgenopname	CBCT
Tantanapornkul et al. (2007)	Vernauwing radix	κ : 0,56	
	Donkerkleuring radix bij overlap CM	κ : 0,87	

	Onderbreking van de witte lijn CM	κ: 0,69	
	Deviatie van de CM	κ: 0,78	
	Buccolinguale positie CM		κ: 0,75
Ghaeminia et al. (2009)	Donkerkleuring radix bij overlap CM	κ: 0,35	
	Onderbreking van de witte lijn CM	κ: 0,52	
	Contact radix met CM		κ: 0,78
	Buccolinguale positie CM		κ: 0,80
Matzen et al. (2013b)	Contact radix met CM		κ: 0,93*
	Buccolinguale positie CM		K: 0,96*
			K: 0,65
Zandi et al. (2015)	Donkerkleuring van de radix bij overlap CM	κ: 0,15	
	Vernauwing van de radix	κ: 0,07	
	Donkere en gespleten wortelpunt	κ: 0,00	
	Onderbreking van de witte lijn van de CM	κ: 0,17	
	Vernauwing van de CM	κ: 0,07	
	Deviatie van de CM	κ: 0,05	
	'Omleiding' van de CM	κ: 0,07	
	Contact of overlap radix en CM	κ: 0,18	

* Waarden voor twee verschillende CBCT units

Kwaliteit van bewijs

De mate van zekerheid van de accuratesse van beide beeldvormende technieken is zeer gering. Er is sprake van ernstige risk of bias en van zeer ernstige heterogeniteit voor zowel sensitiviteit als specificiteit van beide beeldvormende technieken. Nadere details worden in [bijlage 13](#) en [bijlage 14](#) gegeven. De kwaliteit van bewijs met betrekking tot de interwaarnemer betrouwbaarheid werd niet gegradeerd, omdat GRADE hierin niet voorziet.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<u>Diagnostische accuratesse panoramische röntgenopname en CBCT</u>
	CBCT lijkt een hogere specificiteit dan een panoramische röntgenopname te hebben en voorspelt daardoor bij een positieve testuitslag mogelijk beter het a vue komen van de nervus alveolaris inferior tijdens de ingreep.
	CBCT lijkt sensitiever dan een panoramische röntgenopname, en voorspelt daardoor mogelijk beter het <i>niet</i> a vue komen van de nervus alveolaris inferior bij een negatieve testuitslag, maar gezien de kwaliteit van de studies zijn we hier onzeker over.
	<i>Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009; Matzen et al., 2013 ; Hasani et al., 2015</i>

	<u>Interwaarnemer betrouwbaarheid van panoramische röntgenopname en CBCT</u>
	CBCT lijkt een betrouwbaarder onderzoeksmethode in het beoordelen van de relatie van de derde molaar en canalis mandibularis dan een panoramische röntgenopname.
	<i>Tantanapornkul et al., 2007; Ghaeminia et al., 2009; Matzen et al. (2013b) en Zandi et al. (2015)</i>

- Is er, wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking op een relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior bestaat, met behulp van informatie uit een aanvullende CBCT schade te voorkomen aan de nervus alveolaris inferior na het verwijderen van verstandskiezen in de onderkaak, doordat de chirurg beter is geïnformeerd?

In drie studies (Guerrero et al., 2014; Petersen et al., 2016; Ghaeminia et al., 2015) werden in totaal 910 verstandskiezen in de onderkaak en 705 patiënten geïnccludeerd. In de studie van Petersen et al. (2016) betrof het één molaar per patiënt. Guerrero et al. (2014) sloten patiënten met een hoog risico op IAN-schade uit, omdat zij het ethisch niet verantwoord vonden om bij deze hoog risico patiënten de CBCT 'achterwege' te laten. Dit is methodologisch een zeer zwak punt van deze studie. De patiëntengroepen zijn daardoor niet geheel vergelijkbaar. De leeftijd van de patiënten varieerde van 18 tot circa 65 jaar. In twee studies werd het aantal mannen en vrouwen

gerapporteerd. Vrouwen blijken hierin oververtegenwoordigd: 357 vrouwen en 193 mannen. De volgende uitkomstmaten werden gerapporteerd:

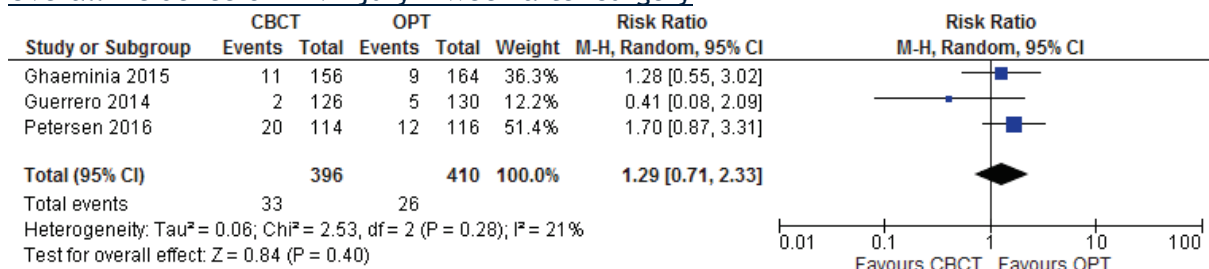
- Door patiënt gerapporteerde gevoelsveranderingen 1 week na de operatie;
- Aantal patiënten met objectieve IAN-schade;
- Permanent schade aan de nervus alveolaris inferior (>6 maanden);
- Wondinfecties;
- Dry socket;
- Bloedingen;
- Zwellingen;
- Ecchymose;
- Trismus;
- Mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven;
- Pijn (VAS-score);
- Duur chirurgie;
- Aantal SEH-bezoeken;
- Aantal dagen werk- of studieverzuim.

Bijlage 4 verschaft nadere details over de karakteristieken van de vermelde studies.

Percentage door patiënt gerapporteerde gevoelsveranderingen 1 week na de operatie

Combineren van de uitkomsten van de drie vermelde studies levert een statistisch niet significant verschil op tussen CBCT en panoramische röntgenopname (figuur 5.3). Gezien het brede betrouwbaarheidsinterval kan zowel een panoramische röntgenopname als CBCT tot een gunstiger effect, dat wil zeggen: minder risico op NAI-letsel, leiden.

Figuur 3.3. Forest plot of comparison: panoramische röntgenopname versus CBCT, outcome: 1.1 Overall incidence of IAN injury 1 week after surgery



Overige uitkomstmaten

Geen van de andere dichotome uitkomstmaten dan schade aan de nervus alveolaris inferior laat een statistisch significant verschil zien (*tabel 3.4*), ofschoon er wel een trend is dat gebruik van informatie uit een aanvullend CBCT tot gunstiger effecten leidt. Houden we voor de operatieduur een toename of vermindering met 3 minuten als een relevant effect aan, dan lijkt er geen klinisch relevant verschil te zijn (*tabel 3.4*). Voor een klinisch relevante vermindering van de pijn wordt doorgaans minimaal 15% aangehouden, ofwel 1.5 mm op een 0-10 mm schaal. Ook wat pijn betreft lijkt er geen klinisch relevant verschil te zijn (*tabel 3.4*). Voor de OHIP-14 zou een verandering van 5 als een klinisch relevant verschil kunnen worden opgevat. Ook hiervoor is er geen klinisch relevant verschil waar te nemen (*tabel 3.4*). Als 2 dagen wordt aangehouden als een klinisch relevant verschil voor studie- en werkverzuim, dan is er ook hier geen klinisch relevant verschil waar te nemen.

Tabel 3.4 Uitkomsten van diagnostische strategie met en zonder additionele CBCT na extractie van derde molaar in de onderkaak

Uitkomstmaat	Studie	Diagnostische en behandelstrategie gebaseerd op informatie uit	Diagnostische en behandelstrategie gebaseerd op	Relatief risico (95% BI)
--------------	--------	--	---	--------------------------

		panoramische röntgenopname en CBCT	informatie uit panoramische röntgenopname	
Dichotome uitkomstmaten				
Percentage permanente schade aan de n alveolaris inferior [>6 maanden]	Ghaeminia 2015	3,2% (5/156)	1,2 % (2/164)	2,63 (0,52 - 13,35)
	Petersen 2016	0,9% (1/114)	0,8% (1/116)	1,02 (0,06 - 16,07)
Dry socket 1 week postoperatief	Guerrero 2014	1,5% (2/126)	2,3% (3/130)	0,69 (0,12 - 4,05)
Infectie tot 2 maanden postoperatief	Ghaeminia 2015	15,4% (24/156)	18,9% (31/164)	0,81 (0,50 - 1,32)
Infectie 1 week postoperatief	Guerrero 2014	3,9% (5/126)	4,6% (6/130)	0,86 (0,27 - 2,75)
Zwelling 1 week postoperatief	Guerrero 2014	3,2% (4/126)	3,9% (5/130)	0,83 (0,23 - 3,00)
Bloedingen 1 week postoperatief	Guerrero 2014	0,0% (0/126)	0,0% (0/130)	-
Ecchymose 1 week postoperatief	Guerrero 2014	2,4% (3/126)	3,1% (4/130)	0,77 (0,18 - 3,39)
Trismus 1 week postoperatief	Guerrero 2014	0,8% (1/126)	3,1% (4/130)	0,26 (0,03 - 2,28)
Percentage extra -bezoeken aan de polikliniek (één patiënt kan meermalen een bezoek aan het ziekenhuis hebben gebracht)	Ghaeminia 2015	16% (25/156)	22% (36/164)	0,73 (0,46 - 1,16)
Continue uitkomstmaten				
Duur operatie	Ghaeminia 2015	11,1 min (SD: 7,3)	11,9 (SD: 8,8)	-
	Guerrero 2014	17,9 min (SD: 10,31)	17,4 min (SD: 6,36)	-
OHIP-14 (day 1-7) [0-56]	Ghaeminia 2015	18 (SD: 13,3)	17 (SD: 11)	-
Pijn (VAS score, day 1-7) [0-10]	Ghaeminia 2015	4,2 (SD: 2,0)	4,1 (SD: 2,3)	-
Duur studie- of ziekteverzuim	Ghaeminia 2015	1,8 dag (SD: 2,4)	2,1 dag (SD: 2,4)	-

Guerrero et al. (2014) onderzochten met behulp van logistische regressie of de beeldvormende techniek invloed had op het risico op postoperatieve complicaties. Daarbij corrigeerden zij voor geslacht, leeftijd en röntgenologische markers. Geen van de uitkomsten was statistisch significant, ofwel: er was geen verschil tussen panoramische röntgenopname en CBCT.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs varieert van redelijk tot zeer laag. Er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias ondanks dat in alle studies operators en patiënten niet waren geblindeerd. Dit was in deze setting onmogelijk. Daarom zijn andere aspecten van risk of bias, zoals bias door loss-to-follow-up, selectiebias en detectiebias, des te kritischer beoordeeld door aan deze criteria extra gewicht toe te kennen. Wel werd voor alle/meeste uitkomstmaten afgewaardeerd voor (zeer) grote onnauwkeurigheid van de effectschattingen vanwege het geringe aantal events, of zeer grote heterogeniteit van de effectschattingen. Een uitgebreide toelichting wordt gegeven in [bijlage 13](#) en [bijlage 14](#).

Conclusies

Laag GRADE	<u>IAN-schade 7 dagen postoperatief en na 6 -12 maanden</u> Wanneer er op een panoramische röntgenopname een verdenking bestaat van de relatie van de derde molaar met de nervus alveolaris inferior leidt het maken van een aanvullende CBCT mogelijk niet tot een reductie van het risico op schade aan de nervus alveolaris inferior wanneer de derde molaar volledig wordt verwijderd.⁹ <i>Petersen et al., 2016; Ghaeminia et al., 2015; Guerrero et al., 2014</i>
Redelijk GRADE	<u>Duur verwijdering derde molaar</u> Er is waarschijnlijk geen verschil tussen gebruik van een aanvullende CBCT en panoramische röntgenopname wat het effect op de duur van de operatie betreft. <i>Ghaeminia et al., 2015; Guerrero et al., 2014</i>
Redelijk GRADE	<u>Mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven 7 dagen postoperatief; postoperatieve pijn 7 dagen; studie- of werkverzuim; extra bezoeken aan de polikliniek 7 dagen postoperatief</u> Er is waarschijnlijk geen verschil tussen gebruik van een aanvullende CBCT en een panoramische röntgenopname wat het effect op mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (verandering van OHIP-score [0-56] met minimaal 5 eenheden), postoperatieve pijn (verandering van VAS-score[0-10] met minimaal 1,5 eenheid), en studie- of werkverzuim (verandering van minimaal twee dagen) betreft na het volledig verwijderen van de derde molaar. <i>Ghaeminia et al., 2015</i>
(Zeer) laag GRADE	<u>Alveolitis; infectie; zwelling; bloeding; ecchymosis; trismus (alle 7 dagen postoperatief)</u> Er is mogelijk geen verschil tussen gebruik van een aanvullende CBCT en een panoramische röntgenopname wat het effect op alveolitis, infectie, bloedingen, ecchymosis en trismus betreft. <i>Ghaeminia et al., 2015 [alleen infectie na 2 maanden]; Guerrero et al., 2014</i>

Systeemkosten CBCT versus panoramische röntgenopname

Petersen et al. (2014) hebben onderzocht wat de kosten van CBCT en panoramische röntgenopname in verband met het verwijderen van een geïmpacteerd derde molaar in de onderkaak zijn. Zij baseerden zich hiervoor op een gerandomiseerde trial over het effect van CBCT versus panoramische röntgenopname op het risico op neurosensorische schade na extractie. Inclusiecriteria voor deze studie waren verticale overlap van of contact tussen radices en de canalis mandibularis, zoals gediagnosticeerd aan de hand van een panoramische röntgenopname, en een indicatie voor extractie van de derde molaar conform de SIGN-richtlijnen. Radiografisch onderzoek gebeurde met een gecombineerde panoramische röntgenopname en CBCT-unit (Scanora® 3D; Soredex, Helsinki, Finland). In totaal werden 68 patiënten in de CBCT-groep en 70 patiënten in de andere groep (waarin geen aanvullend beeldvormend onderzoek plaatsvond) geïnccludeerd. Onderstaande *tabel 3.5* geeft een overzicht van de kosten.

⁹ Tijdens de commentaarronde werd de werkgroep geattendeerd op een meta-analyse van Clé-Ovejero et al. (2017). De conclusie van deze meta-analyse stemt overeen met de conclusie van de werkgroep. De conclusie van Clé-Ovejero et al. luidt: 'Although having preoperative CT images might be useful for clinicians in terms of diagnosing and extracting mandibular third molars, having these CT images does not reduce patients' risk of experiencing IAN injuries nor does it affect their prognosis'.

Tabel 3.5. Kosten direct gerelateerd aan beide beeldvormende technieken

Measurement		Costs (€) panorami- sche rönt- genopname	Costs (€) CBCT imaging
Equipment costs^a	Capital costs for the panoramic setting were €46.000 and for cone beam CT €126.000. For both settings, a depreciation of 5 years and a 10% rest value was assumed with a 3% yearly interest rate.	27,12	121,20
Operational costs^b	Costs were calculated as a yearly mean of 3 years in the setting of the study clinic. The data were drawn from the clinic balance in 2010-12	8,51	14,64
Costs for radiographic examination^c	In 20 examinations, time was measured with a stopwatch. Radiographic professionals' salary data from Statistics Denmark were used for valuation	5,31	9,20
Costs for radiological procedures^d	In 20 procedures, time was measured with a stopwatch. Radiologist's salary data from Statistics Denmark were used for valuation	7,40	32,37
Overheads^e	Actual costs were drawn from the clinic balance 2010-12 and calculated with the actual materials used for each study patient	0,95	2,40
Total		49,29	179,81

a. The initial investment costs of equipment, hardware, software, changes in building construction and education.

b. Maintenance of equipment, quality control, square metre rent, secretary assistance

c. Time used for informing and instructing the patient before imaging. Time used for image recording. Time used for image processing

d. Time used for image interpretation. Time used for reporting and processing images and communicating findings

e. compact discs, printing paper, ink, communication costs.

Kosten direct gerelateerd aan CBCT bedroegen circa 3-4 meer dan de kosten direct gerelateerd aan een panoramische röntgenopname. Aangezien het vermoeden bestond dat CBCT een gunstig effect zou kunnen hebben op chirurgie-gerelateerde (operatieduur; postoperatieve controle en begeleiding; tijd voor interpretatie röntgenbeelden), medicatie-gerelateerde (pijnstilling, sedativa, antibiotica) en patiënt-gerelateerde kosten (werkverzuim; gebruikte tijd pre- en postoperatief) en op kosten verband houdend met verwijzing zou deze kostenverhouding anders kunnen uitpakken. Deze kostensoorten bleken echter niet of nauwelijks verschillen tussen CBCT en panoramische röntgenopname. Met andere woorden, CBCT is volgens deze Deense cijfers ongeveer 3-4 zo duur als een panoramische röntgenopname, terwijl de effectiviteit om problemen te voorkomen niet groter is dan die van een panoramische röntgenopname.

Uitgangsvraag 4 - Chirurgische technieken

Welke chirurgische technieken dienen te worden toegepast?

Inleiding

Wereldwijd worden jaarlijks vele verstandskiezen verwijderd en hiervoor worden verschillende chirurgische technieken gebruikt. Onderzoek suggereert dat verwijdering van een derde molaar een tijdelijk negatief effect heeft op het werkzame en sociale leven van een patiënt. Zo liet een studie van Colarado-Bonnen et al. (2006) zien dat werkverzuim gemiddeld meer dan anderhalve dag duurde, en dat circa eenderde van alle patiënten aangaf dat hun werkprestatie hinder ondervond van de gevolgen van de ingreep. Deelname aan sociale activiteiten, sport en andere hobby's leed daar eveneens onder (Conrad et al., 1999). Bij sommige patiënten is de kwaliteit van leven één of twee weken lang verminderd (Savin et al., 1997). Tegen deze achtergrond is het belangrijk te weten wat de kwaliteit van bewijs is voor de uitkomsten van diverse chirurgische ingrepen. Die biedt wellicht mogelijkheden om postoperatieve morbiditeit te verminderen en de ervaringen van patiënten met het verwijderen van derde molaren te verbeteren.

Aanbevelingen

Neem bij de incisie in ogenschouw dat een triangulaire incisie mogelijk minder alveolitis, pijnklachten en trismus geeft ten opzichte van een envelop incisie, maar wel meer zwelling.

Gebruik van een linguale retractor wordt ontraden.

Gebruik voor het verwijderen van bot een chirurgische boor of piëzo.

Spoel na het verwijderen van de derde molaar de wond en alveole ruim met fysiologisch zout.

Overweeg na het verwijderen van een partieel geërupteerd element waar mogelijk de wond niet geheel primair te sluiten.

Voer een coronectomie alléén uit bij patiënten die een sterk verhoogd risico lopen op blijvende schade aan de nervus alveolaris inferior (zie [hoofdstuk 3](#)). Geef hierbij aan de patiënt uitleg dat de kans bestaat dat een 2^e ingreep noodzakelijk is.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Er zijn vele studies beoordeeld over 7 aspecten van chirurgische procedures voor het verwijderen van verstandskiezen in de onderkaak: type incisie, gebruik van retractoren, technieken voor het verwijderen van bot, peroperatief spoelen van de wond, sluiten van de wond en het uitvoeren van een coronectomie. De kwaliteit van bewijs van elk van deze onderdelen was over het algemeen laag daar de meeste studies te kleine aantallen patiënten hebben geïnccludeerd en de studies een hoog risico op bias hadden. Op basis hiervan kunnen dan ook geen harde conclusies worden getrokken en is er onvoldoende evidence om huidige chirurgische technieken aan te passen.

Waarden en voorkeuren

De patiënt heeft belang bij een chirurgische procedure dat het minste risico geeft op postoperatieve complicaties. Voor alle hierboven genoemde technieken zullen de meeste patiënten meer waarde hechten aan het voorkomen van de complicaties dan de mogelijke nadelen. Wat betreft de coronectomie zullen waarschijnlijk de meeste patiënten meer gewicht toekennen aan het voorkomen van schade aan de nervus alveolaris inferior dan aan het risico op radixmigratie en noodzaak van een 2^e ingreep op langere termijn.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Wat betreft type incisie zullen, bij gebrek aan hoge of redelijke kwaliteit van bewijs, operators de techniek kiezen waarmee ze het meest vertrouwd zijn om op een veilige en efficiënte manier exposure te kunnen krijgen. Een triangulaire incisie lijkt minder pijnklachten, trismus en alveolitis

te veroorzaken in vergelijking met een envelop incisie, maar zou mogelijk wel meer zwelling veroorzaken. Het gebruik van een linguale retractor weegt gezien de ernst van de complicatie (schade nervus lingualis letsel) niet op tegen het verkrijgen van meer exposure. Gebruik van een piëzo boor geeft mogelijk minder postoperatieve zwelling, maar gaat gepaard met langere duur van de ingreep en hogere kosten. Gezien de lage kwaliteit van bewijs is het de vraag of de mogelijke voordelen opwegen tegen de nadelen. Daar er geen bekende nadelen en kosten aan verbonden zijn, zal het gebruik van peroperatieve irrigatie voor het sluiten van de wond te prefereren zijn. Het achterlaten van een drain geeft mogelijk minder zwelling en trismus, maar vermindert postoperatieve pijn niet. Mogelijk ongunstig effect is dat de drain in een vervolgspraak verwijderd dient te worden. De vraag is dan ook of een extra bezoek ter vermindering van tijdelijke zwelling (en niet de pijn) de moeite waard is. Het primair sluiten van de wond lijkt een hoger risico te geven op pijn, zwelling en trismus. Daarbij gaat primaire sluiting over het algemeen gepaard met gebruik van meer hechtmaterialen en blijkt het secundair sluiten geen verhoogd risico op nabloeding te geven. Daar factoren als pocketvorming distaal M2 en genezing op langere termijn niet onderzocht zijn, zal de operateur per casus de techniek kiezen waarmee hij/zij de beste ervaring heeft. Bij een coronectomie zal een afweging gemaakt moeten worden over het voorkomen van schade aan de nervus alveolaris inferior versus het risico op infectie aan achtergebleven radices, migratie op lange termijn en mogelijk noodzaak tot een 2e ingreep voor het verwijderen van de radices. Ook zijn lange termijn resultaten van een coronectomie niet bekend. Daar blijvende schade aan de n. alveolaris inferior een ernstige complicatie is, zal bij een patiënt die een hoog risico op zenuwschade heeft de balans ten gunste van een coronectomie uitvallen. Bij een patiënt met lager risico op blijvende zenuwschade zal volledige verwijdering de voorkeur verdienen.

Kosten

Deze werden niet relevant geacht voor het formuleren van de aanbevelingen.

Rationale voor de aanbevelingen

De lage kwaliteit van bewijs maakte het moeilijk om te bepalen of de ene techniek meer voordelen of meer nadelen had dan de andere techniek. De werkgroep benadrukt daarom het belang van de ervaring van de operateur en het karakter van suggesties van de aanbevelingen. De werkgroep ziet geen klinische meerwaarde in het routinematig plaatsen van een drain. De werkgroep heeft de ernst van de complicatie schade aan n.alveolaris inferior op de kwaliteit van leven en het risico op heringrepen (10%) bij het uitvoeren van een coronectomie zwaar laten wegen bij het formuleren van deze aanbevelingen.

Onderbouwing

Uitgangsvragen

In dit hoofdstuk staan twee vragen centraal:

1. Zijn er verschillen in postoperatieve complicaties tussen verschillende chirurgische technieken? Relevante uitkomstmaten zijn: alveolitis, wondinfectie, tijdelijke of permanent (> 6 maanden) veranderd gevoel van de tong, tijdelijk of permanent (> 6 maanden) veranderd gevoel van de lip of huid van de kin, andere ongewenste effecten zoals een fractuur van de mandibularis, verzuim van werk of studie, kosten.
2. Hoe groot is na coronectomie het langere termijn risico op een tweede ingreep? De vastgestelde relevante uitkomstmaten zijn: heringreep en radixmigratie? ¹⁰

Zoeken en selecteren literatuur

Er werd geen systematische literatuursearch met betrekking tot de eerste vraag verricht omdat de systematische review van Coulthard et al. (2014) nog voldoende actueel werd geacht door de werkgroep. In deze review werden op basis van gerandomiseerde gecontroleerde studies de postoperatieve gevolgen nagegaan van het toepassen van verschillende typen chirurgische flappen,

¹⁰ Vastgesteld door de voorzitter van de werkgroep

verschillende methoden om te beschermen tegen nervus lingualis schade, diverse technieken voor botverwijdering, spoeltechnieken, sluiten van de wond, drainage, en tot slot van de gevolgen van coronectomie vergeleken met volledige verwijdering van de derde molaar. Voor de tweede vraag werd d.d. 2 mei 2017 een literatuursearch in PubMed/Medline verricht (zie [bijlage 11](#) voor de zoekstrategie). Er werden 47 studies gevonden. Hieronder bevonden zich 3 recente systematische reviews: Martin et al. (2015), Moreno-Vicente et al. (2016) en Cervera-Espert et al. (2016). De review van Martin et al. (2015) rapporteerde de gevonden studies en de karakteristieken daarvan het meest transparant. Deze review werd daarom als uitgangspunt gekozen voor een update met nog recentere, oorspronkelijke *prospectieve cohortstudies*. Voor het selecteren van studies werd het criterium ‘prospectieve cohortstudie’ gebruikt, naast het criterium dat de publicaties Nederlands- of Engelstalig dienden te zijn. De genoemde review van Martin et al. (2015) bevatte 4 prospectieve cohortstudies. In de search werden nog 6 andere prospectieve cohortstudies gevonden, wat het totaal te includeren studies op 10 bracht.

Samenvatting literatuur

Postoperatieve complicaties bij toepassen van verschillende typen mucoperiostale flappen

In de review Coulthard et al. (2014) werd 9 studies geïncludeerd (Kirk et al., 2007; Haraji et al., 2010; Baqain et al., 2012; Briguglio et al., 2011; Roode et al., 2010; Sandhu et al., 2010; Erdogan et al., 2011; Goldsmith et al., 2012; Nageshwar et al., 2002) waarin verschillende soorten incisies/flappen met elkaar werden vergeleken voor de uitkomstmaten alveolitis, wondinfectie, permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip, pijn na 24 uur, tijdelijke verandering van gevoel in tong, kin of onderlip (1 maand postoperatief), pijn na 24 uur zwelling na 7 dagen, trismus na 7 dagen, en bijwerkingen (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken). Het effect van een triangulaire versus envelopincisie is voor zeven uitkomstmaten geëvalueerd: alveolitis, wondinfectie, permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip, gemiddelde pijn na 24 uur, zwelling na 7 dagen, trismus na 7 dagen, wonddehiscentie. (zie [tabel 4.1](#)). Wat de vergelijking gesteelde flap versus envelopincisie betreft werd gerapporteerd over drie uitkomstmaten: alveolitis, wondinfectie, en zwelling na 7 dagen. Voor de vergelijking gemodificeerde triangulaire versus alternatieve enkele incisie werd gerapporteerd over drie uitkomstmaten: wondinfectie, gemiddelde pijn na 24 uur, en zwelling na 7 dagen. Voor de vergelijking kommavormige versus gemodificeerde envelopincisie werd gerapporteerd over drie uitkomstmaten: gemiddelde pijn na 24 uur, zwelling na 7 dagen en trismus na 7 dagen. Voor de vergelijking Bayonet versus envelop incisie werd over drie uitkomstmaten gerapporteerd: wondinfectie, zwelling na 7 dagen en wonddehiscentie. In geen van de vergelijkingen was een fractuur van de onderkaak een uitkomstmaat. De omstandigheid dat voor andere vergelijkingen dan triangulaire versus envelopincisie het aantal geëvalueerde uitkomstmaten beperkt is, maakt een vergelijking tussen alle typen incisies/flappen onmogelijk. Om deze reden blijft de beoordeling van de kwaliteit van bewijs beperkt tot de effecten van triangulaire versus envelopincisie.

Tabel 4.1. Uitkomsten van toepassen verschillende typen mucoperiostale flappen

Alveolitis			
	<i>Uitkomst A</i>	<i>Uitkomst B</i>	<i>Relatief effect</i>
Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	29 per 1.000	100 per 1.000	RR: 0.29 (0.11, 0.78)
Gesteelde flap (A) versus envelop (B) incisie			RR: 0.09 (0.01, 1.60)
Wondinfectie			
Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	47 per 1.000	30 per 1.000	RR: 1.55 (0.07, 35.89)
Gesteelde flap (A) versus envelop (B) incisie			RR: 0.20 (0.01, 4.07)
Gemodificeerde triangulaire incisie (A) versus alternatieve enkele incisie (B)			RR: 0.33 (0.04, 3.04)
Bayonet (A) versus envelop (B) incisie			RR: 5.00 (0.26, 97.99)
Permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip			
Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	90 per 1.000	20 per 1.000	OR: 4.48 (0.07, 286.49)
Gemiddelde pijn na 24 uur			

Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	3,79 (schaal 0-10)	4 (schaal 0-10)	MD: -0.21 (-0.32, -0.10)
Komma-vormige incisie (A) versus gemodificeerde envelop (B) incisie			MD: -1.18 (-1.37, -0.99)
Gemodificeerde triangulaire (A) versus alternatieve enkele incisie (B)			MD: -0.80 (-1.41, -0.19)
Zwelling na 7 dagen			
Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	Zwelling was 0,66 meer in de triangulaire incisiegroep		MD: 0.66 (0.26, 1.07)
Gesteelde flap (A) versus envelop incisie (B)			MD: 0.21 (-0.09, 0.51)
Kommavormige incisie (A) versus gemodificeerde envelop (B) incisie			MD: -2.38 (-2.81, -1.95)
Gemodificeerde triangulaire (A) versus alternatieve enkele incisie (B)			MD: 0.20 (-0.22, 0.62)
Bayonet (A) versus envelop (B) incisie			MD: 0.71 (0.20, 1.21)
Trismus na 7 dagen			
Envelop (A) versus triangulaire (B) incisie		Maximale mond-opening was 0,81 mm meer in triangulaire flap groep	MD: -0.81 (-4.94, 3.32)
Kommavormige incisie (A) versus gemodificeerde envelop incisie (B)			MD: -1.20 (-2.33, -0.07)
Bijwerkingen (wonddehiscentie)			
Triangulaire (A) versus envelop (B) incisie	Niet vermeld	Niet vermeld	RR: 1.00 (0.16, 6.38)
Bayonet (A) versus envelop (B) incisie			RR: 0.14 (0.02, 1.06)

Opmerkingen: MD: mean difference; RR: risk ratio; OR: odds ratio; SMD: standardized mean difference

Bron: Coulthard et al., 2014.

Kwaliteit van bewijs

Voor alle uitkomstmaten is afgewaardeerd met één niveau (van hoog naar redelijk) vanwege ernstige risk of bias (overgenomen uit summary of findings tabel in Coulthard et al., 2014, p. 5). Voor zwelling en trismus werd daarnaast afgewaardeerd met één niveau vanwege grote onnauwkeurigheid van de uitkomst door kleine studieomvang; voor trismus met nog eens één niveau vanwege inconsistente uitkomsten (studies van Baqain et al. en Erdogan et al. geven tegenovergestelde uitkomsten; $I^2 > 75\%$). Voor de uitkomstmaten permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip en wondinfectie werd voor zeer grote onnauwkeurigheid met twee niveaus afgewaardeerd (onder- en bovengrens van betrouwbaarheidsinterval wijzen op een aanmerkelijk gunstig en aanmerkelijk ongunstig effect). Er werd niet afgewaardeerd voor indirect bewijs en publicatiebias.

Conclusies

Redelijk GRADE	<u>Alveolitis</u> Een triangulaire incisie geeft waarschijnlijk minder risico op alveolitis dan een envelopincisie. <i>Briguglio et al., 2011; Haraji et al., 2010; Kirk et al., 2007</i>
Redelijk GRADE	<u>Pijn na 24 uur</u> Een triangulaire incisie geeft waarschijnlijk minder risico op pijn na 24 uur dan een envelopincisie. <i>Baqain et al., 2012; Kirk et al., 2007</i>
Laag GRADE	<u>Zwelling na 7 dagen</u> Een triangulaire incisie geeft mogelijk meer risico op zwelling dan een envelopincisie.

	<i>Baqain et al., 2012; Erdogan et al., 2011</i>
Zeer laag GRADE	<u>Permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip; wondinfectie</u> Een triangulaire incisie geeft mogelijk meer risico op permanente schade n. lingualis en wondinfectie dan een envelopincisie, maar we zijn hier zeer onzeker over. <i>Briguglio et al., 2011</i>
Zeer laag GRADE	<u>Trismus na 7 dagen</u> Een triangulaire incisie heeft mogelijk een gunstig effect op trismus in vergelijking met een envelopincisie, maar we zijn hier zeer onzeker over. <i>Baqain et al., 2012; Erdogan et al., 2011</i>

Postoperatieve complicaties bij toepassen van (verschillende typen) retractors voor nervus lingualis bescherming

In drie studies werden retractors geëvalueerd (Gargallo-Albiol et al., 2000; Gomes et al., 2005; Greenwood et al., 1994). In twee studies (Gargallo-Albiol et al., 2000; Gomes et al., 2005) betrof het een vergelijking tussen gebruik van een retractor en het niet-gebruiken van een retractor. In één studie (Greenwood et al., 1994) werden twee verschillende retractors vergeleken. *In deze studies was de enige uitkomstmaat een tijdelijke gevoelsverandering* (duur < 1 maand). Zie bijlage 6.2 voor de studiekarakteristieken. Combineren van de studies van Gargallo-Albiol et al. en Gomes et al. liet een odds ratio zien van 5.19 (95% BI 1.38-19.49). Vergelijking van twee verschillende retractors (Howarth's versus Broad retractor) liet een odds ratio van 5.83 (95% BI 1.92-17.69) ten nadele van de Howarth's retractor zien.

Kwaliteit van bewijs

Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie-procedure, onduidelijke blinding van toewijzing aan onderzoeksgroepen, geen blinding van uitkomstenbeoordelaar). Er werd tevens met één niveau afgewaardeerd voor grote onnauwkeurigheid van de uitkomst (aantal 'events' was 9; optimal information size: 300).

Conclusie

Laag GRADE	<u>Tijdelijke gevoelsverandering in tong, kin of onderlip</u> Gebruik van een linguale retractor leidt mogelijk tot een groter risico op tijdelijke gevoelsverandering in de tong. <i>Gargallo-Albiol et al., 2000; Gomes et al., 2005</i>
---------------	--

Postoperatieve complicaties bij verschillende technieken voor verwijdering van bot

In vijf studies werden verschillende chirurgische technieken voor het verwijderen van bot geëvalueerd. Drie studies (Absi et al., 1993; Mocan et al., 1996; Praveen et al., 2007) vergeleken een 'distale split-techniek' met elevator met een boor voor het verwijderen bot. Twee studies (Barone et al., 2010; Rullo et al., 2013) vergeleken een piëzo boor met een microchirurgische boor voor het verwijderen van bot. Uitkomstmaten die werden gerapporteerd waren: wondinfectie, tijdelijke verandering van gevoel in tong, kin of onderlip, pijn na 24 uur, zwelling na 7 dagen en trismus na 7 dagen (tabel 4.2). Geen van de genoemde studies rapporteerde over alveolitis, wondinfectie en over een permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip. Zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken.

Tabel 4.2 Uitkomsten 'distale split-techniek' met elevator of boor voor het verwijderen bot

Tijdelijke verandering van gevoel in tong			
	Uitkomst A	Uitkomst B	Relatief effect

'Distale split' met elevator (A) versus boor (B)	19 per 1.000	6 per 1.000	RR: 3.00 (0.13, 71.99)
Tijdelijke verandering van gevoel in kin			
'Distale split' met elevator (A) versus boor (B)	19 per 1.000	77 per 1.000	RR: 0.25 (0.03, 2.16)
Wondinfectie			
'Distale split' met elevator (A) versus boor (B)	58 per 1.000	58 per 1.000	RR: 1.00 (0.21, 4.73)
Gemiddelde pijn na 24 uur			
'Distale split' met elevator (A) versus boor (B)	Pijn (VAS-schaal 1-10) was 0.50 meer door gebruik hevel		MD: 0.50 (0.08, 0.92)
Piëzo (A) versus conventionele microboor (B)	Pijn (VAS-schaal 1-10) was 0.20 minder door gebruik piëzo		MD: -0.20 (-1.32, 0.92)
Zwelling na 7 dagen			
'Distale split' met elevator (A) versus boor (B)	Zwelling (VAS-schaal 1-10) was 0.10 minder door gebruik hevel		MD: -0.10 (-0.33, 0.13)
Piëzo (A) versus conventionele microboor (B)	Zwelling (VAS-schaal 1-10) was 0.37 minder door gebruik piëzo		MD: -0.37 (0.20, 0.54) ¹
Trismus na 7 dagen			
Piëzo (A) versus conventionele microboor (B)	Maximale mondopening was 2.90 mm meer door gebruik piëzo		MD: 2.90 (-0.27, 6.07)

¹ Coulthard et al. hebben het '-teken vergeten, waardoor ten onrechte de indruk wordt gewekt dat ultrageluid voor meer zwelling zorgde. De studie waar het hier om gaat (Barone et al., 2010) rapporteert: "This study showed that the use of ultrasound bone surgery for third molar extraction significantly reduced the occurrence of postsurgical trismus, the occurrence of swelling, and the number of analgesics taken after surgery".

Kwaliteit van bewijs

M.b.t. vergelijking ultrageluid versus boor: er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias (alleen voor 'blinding van uitkomstenbeoordelaar' was onduidelijk of er sprake was van high risk of bias), indirect bewijs, inconsistentie en publicatiebias. Wel werd voor alle uitkomstmaten (pijn, zwelling en trismus) afgewaardeerd voor zeer grote onnauwkeurigheid (aantal patiënten was 26; optimal information size: 300-400 patiënten). M.b.t. vergelijking 'Distale split' met elevator versus boor: er werd voor alle uitkomstmaten afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige risk of bias (één van beide studies verschaft voor vrijwel alle domeinen - selectiebias, performancebias, attrition bias, reporting bias - onvoldoende duidelijkheid). Voorts werd voor wondinfecties, tijdelijke gevoelsverandering in kin en tong met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer grote onnauwkeurigheid (1-5 'events; ondergrens/bovengrens betrouwbaarheidsinterval wijst op aanmerkelijk gunstig / ongunstig effect; optimal information size: 300). Voor pijn na 24 uur werd met één niveau afgewaardeerd vanwege grote onnauwkeurigheid (effect significant maar wijd betrouwbaarheidsinterval). Voor zwelling na 7 dagen werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer grote onnauwkeurigheid (60 patiënten; optimal information size: 300-400). Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias.

Conclusies

Laag GRADE	<u>Zwelling na 7 dagen; trismus na 7 dagen</u> Piëzo in vergelijking met een chirurgische boor vermindert mogelijk de mate van pijn en zwelling. <i>Barone et al., 2010</i>
Laag GRADE	<u>Pijn na 24 uur</u> Gebruik van een elevator bij een 'distale split'-techniek veroorzaakt mogelijk meer pijn dan gebruik van een boor. <i>Praveen et al., 2007</i>

Zeer Laag GRADE	<u>Wondinfecties na 7 dagen; zwelling na 7 dagen</u> Er is mogelijk geen verschil in het risico op wondinfecties en zwelling tussen gebruik van een elevator in vergelijking met een boor. <i>Absi et al., 1993; Praveen et al., 2007</i>
--------------------------------	---

Zeer Laag GRADE	<u>Tijdelijke gevoelsverandering in kin en tong (duur < 1 maand)</u> Gebruik van een elevator zorgt mogelijk voor minder tijdelijke gevoelsveranderingen dan gebruik van een boor. <i>Absi et al., 1993</i>
--------------------------------	--

Postoperatieve complicaties bij verschillende technieken voor irrigatie

Twee studies (Butler et al., 1977; Sweet et al., 1976) onderzochten verschillende irrigatietechnieken. Butler et al. vergeleken een hoog volume zoutoplossing met een laag volume oplossing. Sweet et al. vergeleken mechanische irrigatie met manuele irrigatie, waarbij beide groepen hoog volume spoelvloeistof kregen. De uitkomstmaten in beide studies waren *alveolitis* en *wondinfectie*, beide na 7 dagen (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken). Mechanische wondirrigatie liet in vergelijking met manuele irrigatie een kleiner risico op *alveolitis* zien (relatief risico: 0,33; 95% BI: 0,01-8,09). Irrigeren met hoog volume liet in vergelijking met laag volume eveneens een kleiner risico op *alveolitis* zien (relatief risico: 0,52; 95% BI: 0,27-1,02). Mechanische wondirrigatie liet in vergelijking met manuele irrigatie een kleiner risico op *wondinfectie* zien (relatief risico: 0,50; 95% BI: 0,05-5,43). Irrigeren met hoog volume liet in vergelijking met laag volume eveneens een kleiner risico op een *wondinfectie* zien (relatief risico: 0,17; 95% BI: 0,02-1,37).

Kwaliteit van bewijs

M.b.t. vergelijking mechanische versus manuele irrigatie: er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias, indirect bewijs en publicatiebias. Voor beide uitkomstmaten werd met twee niveaus (van hoog naar laag) afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (zeer wijde betrouwbaarheidsintervallen). M.b.t. vergelijking hoog volume en laag volume irrigatie: er werd met één niveau (van hoog naar redelijk) afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatieprocedure, onduidelijk blinding van toewijzing aan onderzoeksgroepen, onduidelijk of uitkomstenbeoordelaar was geblindeerd en geen correctie voor mechanisch/manueel irrigeren in de analyse). Voorts werd met twee niveaus (van redelijk naar zeer laag) afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (zeer wijde betrouwbaarheidsintervallen). Er werd niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, inconsistentie en publicatiebias.

Conclusies

Laag GRADE	<u>Alveolitis; wondinfectie</u> Mechanische wondirrigatie geeft mogelijk een kleiner risico op alveolitis en wondinfecties dan manuele wondirrigatie. <i>Sweet et al., 1976</i>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	<u>Alveolitis; wondinfectie</u> Wondirrigatie met een grotere hoeveelheid NaCl-oplossing geeft mogelijk een kleiner risico op alveolitis en wondinfecties dan een laag volume NaCl-oplossing. <i>Butler et al., 1977</i>
----------------------------	--

Postoperatieve complicaties bij toepassen van primair (volledig sluiten) versus secundair (genezing per secundam intentionem) sluiten van de wond

In acht trials werd primair versus secundair sluiten van de wond onderzocht (Bello et al., 2011; Danda et al., 2010; Hashemi et al., 2012; Osunde et al., 2011; Osunde et al., 2012; Pasqualini et al., 2005; Refo'a et al., 2011; Xavier et al., 2008).

Over de volgende uitkomstmaten werd gerapporteerd: *alveolitis*, *wondinfectie*, *pijn na 24 uur*, *zwelling na 7 dagen*, *trismus na 7 dagen*, *nabloedingen*. Er werd niet gerapporteerd over *tijdelijke of permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip* (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken). Tabel 4.3 geeft een overzicht van de uitkomsten. Voor één uitkomstmaat, zwelling na dagen, werd een statistisch significant effect gezien.

Tabel 4.3 Uitkomsten van primair versus secundair sluiten van de wond

Alveolitis			
	Uitkomst A	Uitkomst B	Relatief effect
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond			RR: 0,99 (0,41-2,40)
Wondinfectie			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond			RR: 4,77 (0,24-96,34)
Permanente verandering van gevoel in tong, kin of onderlip			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond	-	-	-
Gemiddelde pijn na 24 uur			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond	5,99 (schaal 0-10)	5,20 (schaal 0-10)	MD: 0,79 (0,35-1,24)
Zwelling na 7 dagen			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond	0,10 mm meer dan bij secundair		MD: 0,33 (0,09-0,57)
Trismus na 7 dagen			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond	0,14 meer dan bij secundair		SMD: -0,14 (-0,41 tot 0,13)
Bijwerkingen (bloedingen)			
primaire (A) versus secundaire (B) sluiting van de wond			RR 0,41 (0,11-1,47)

MD: mean difference; RR: risk ratio; SMD: standardized mean difference

Kwaliteit van bewijs

Voor alle uitkomstmaten werd afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige risk of bias (overgenomen uit summary of findings tabel in Coulthard et al., 2014, pp. 30-31). Voor de uitkomstmaten alveolitis, infectie en bloedingen werd verder met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer grote onnauwkeurigheid (onder- en bovengrens van betrouwbaarheidsinterval wijzen op een aanmerkelijk gunstig en aanmerkelijk ongunstig effect). Voor de uitkomstmaat pijn, werd met één niveau afgewaardeerd vanwege grote onnauwkeurigheid (wijd betrouwbaarheidsinterval). Voor de uitkomstmaten zwelling en trismus werd met één niveau afgewaardeerd vanwege inconsistentie (variabele effectgroottes; $I^2 > 75\%$). Er werd niet afgewaardeerd voor indirect bewijs en publicatiebias.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Alveolitis; wondinfectie; bloedingen Er is mogelijk geen verschil tussen primair versus secundair sluiten van de wond in het optreden van alveolitis, wondinfecties en nabloedingen. <i>Bello et al., 2011; Pasqualini et al., 2005; Danda et al., 2010</i>
Laag GRADE	Pijn na 24 uur Secundair sluiten van de wond geeft mogelijk minder pijn dan primair sluiten van de wond. <i>Bello et al., 2011; Osunde et al., 2011; Osunde et al., 2012; Pasqualini et al., 2005</i>

Laag GRADE	<u>Trismus na 7 dagen</u> Secundair sluiten van de wond heeft mogelijk een gunstiger effect op trismus dan primair sluiten van de wond. <i>Bello et al., 2011; Osunde et al., 2011; Osunde et al., 2012</i>
-------------------	---

Laag GRADE	<u>Zwelling na 7 dagen</u> Secundair sluiten van de wond heeft mogelijk een gunstiger effect op zwelling dan primair sluiten van de wond. <i>Bello et al., 2011; Danda et al., 2010; Osunde et al., 2011; Osunde et al., 2012; Hashemi et al., 2012; Pasqualini et al., 2005; Xavier et al., 2008</i>
-------------------	---

Postoperatieve complicaties bij gebruik van een drain versus geen drain na verwijdering van een derde molaar in de onderkaak

Zes trials (Cerqueira et al., 2004; Chukwuneke et al., 2008; de Brabander et al., 1988; Rakprasitkul et al., 1997; Saglam et al., 2003; Srinivas et al., 2006) evalueerden drie uitkomstmaten: pijn na 24 uur, zwelling na 7 dagen en trismus na 7 dagen (tabel 6.4). Geen van deze studies rapporteerde over alveolitis, wondinfecties, permanente of tijdelijke gevoelsveranderingen in tong, kin of onderlip, of neveneffecten zoals bloedingen (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken).

Tabel 4.4. Uitkomsten van een drain versus geen drain

Gemiddelde pijn na 24 uur			
	<i>Uitkomst A</i>	<i>Uitkomst B</i>	<i>Relatief effect</i>
Gebruik van een drain (A) versus geen drain (B)			MD: 0,0 (-0,34 tot 0,34)
Zwelling na 7 dagen			
Gebruik van een drain (A) versus geen drain (B)	Mediane zwelling was 0,90 mm minder	Mediane zwelling was 3 mm	MD: -0,90 mm (-1,62 tot -0,19)
Trismus na 7 dagen			
Gebruik van een drain (A) versus geen drain (B)	Maximale mondopening 3,72 mm meer	Maximale mondopening was 36,8 mm	MD: 3,72 mm (2,84-4,59)

MD: mean difference; RR: risk ratio; SMD: standardized mean difference

Kwaliteit van bewijs

Voor alle uitkomstmaten werd afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (voor geen van de studie kon selectie- en performancebias worden uitgesloten vanwege onduidelijkheid over randomisatie-procedure, blinding van de toewijzing aan de onderzoeksgroepen en blinding van de uitkomstenbeoordelaar). Alleen voor de uitkomstmaat zwelling na 7 dagen werd voor inconsistentie afgewaardeerd met één niveau vanwege sterke spreiding van uitkomsten van de geïncludeerde studies ($I^2 > 75\%$). Er werd niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Conclusies

Redelijk GRADE	<u>Pijn na 24 uur; trismus na 7 dagen</u> Gebruik van een drain heeft in vergelijking met het niet-gebruiken van een drain waarschijnlijk geen effect op pijn, en waarschijnlijk een gunstig effect op trismus. <i>Chukwuneke et al., 2008; Rakprasitkul et al., 1997</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	<u>Zwelling na 7 dagen</u> Gebruik van een drain geeft mogelijk minder zwelling in vergelijking met het niet-gebruiken van een drain <i>Cerqueira et al., 2004; Chukwuneke et al., 2008; Rakprasitkul et al., 1997; Saglam et al., 2003; Srinivas et al., 2006</i>
-------------------	--

Postoperatieve complicaties bij coronectomie versus volledige verwijdering van een derde molaar in de onderkaak¹¹

In twee studies (Leung et al., 2009; Renton et al., 2005) werd volledige verwijdering van derde molaren in de onderkaak vergeleken met coronectomie. Bij een coronectomie werd alleen het kroongedeelte tot 3-4 mm onder de glazuur-cement grens van de kroon werd verwijderd. De pulpa werd intact gelaten, en onderging geen andere behandeling dan spoelen met een zoutoplossing en het weer aanhechten van de muco-periostale flap (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken). Voor beide studies geldt dat patiënten werden geïnccludeerd voor zover op basis van röntgenologisch onderzoek een nauwe relatie met de nervus alveolaris inferior was aangetoond. Leung et al. (2009) rapporteerden over schade nervus alveolaris inferior na 1 week, schade nervus lingualis pijn (VAS-schaal 0-10), infectie, alveolitis, expositie van de radix, radixmigratie, en de noodzaak van een her-operatie. Renton et al. (2005) rapporteerden over schade nervus alveolaris inferior alveolitis, infecties en pijn (NB: hoe pijn werd gemeten werd niet gerapporteerd) direct na de ingreep, op dag 3 en 1-2 weken postoperatief. De gemiddelde follow-up in Leung et al. (2009) was minder dan één jaar, en in Renton et al. (2005) twee jaar. In de studie van Leung et al. (2009) werden geen gevallen van nervus lingualis letsel gezien. In de studie van Renton et al. (2005) werd hierover niet gerapporteerd. Combineren van de overige uitkomsten van beide studies laat zien dat coronectomie aanmerkelijk minder risico geeft op nervus alveolaris inferior letsel en minder pijn ten gevolge heeft. Alveolitis lijkt ook minder voor te komen met coronectomie en wondinfecties lijken in gelijke mate voor te komen bij coronectomie en volledige verwijdering van de derde molaar (*tabel 4.5*). Radixmigratie kwam rond 12 maanden na de ingreep bij ca. 13 van de 100 coronectomieën voor.

Tabel 4.5. Uitkomsten van volledige verwijdering van derde molaren in de onderkaak en coronectomie

Nervus alveolaris inferior letsel			
	<i>Uitkomst A*</i>	<i>Uitkomst B*</i>	<i>Relatief effect**</i>
Coronectomie (A) versus volledige verwijdering 3^e molaar (B)	4,7 per 1.000	51 per 1.000	RR: 0,08 (0,01-0,40)
Incidentie van alveolitis			
Coronectomie (A) versus volledige verwijdering 3^e molaar (B)	33 per 1.000	54 per 1.000	RR: 0,76 (0,34-1,72)
Incidentie van wondinfecties			
Coronectomie (A) versus volledige verwijdering 3^e molaar (B)	56 per 1.000	46 per 1.000	RR: 1,13 (0,54-2,39)
Incidentie van pijn			
Coronectomie (A) versus volledige verwijdering 3^e molaar (B)	343 per 1.000	443 per 1.000	RR: 0,72 (0,58-0,89)
Radixmigratie			
Coronectomie (A) versus volledige verwijdering 3^e molaar (B)	13-24% (na 12-13 maanden)	-	-

* cijfers zijn afgerond op geheel getal. ** meta-analyse (fixed effects) werd uitgevoerd door de werkgroep.

Kwaliteit van bewijs

In beide studies was sprake van hoog risico op report bias en op performance bias omdat uitkomstenbeoordelaar niet was geblindeerd. In één van beide studies was er een hoog percentage (19%) uitvallers. In beide studies werd ten onrechte aangenomen dat twee elementen van dezelfde

¹¹ Coulthard et al. (2014) beschreven weliswaar de studies van Leung et al. en Renton et al. in hun review maar oordeelden: "We considered that the data from these studies were not sufficiently reliable to include in this review". Andere reviewers zoals Cervera-Espert et al. (2016) beoordeelden deze twee studies als studies met low respectievelijk high risk of bias, en includeerden deze twee studies wel. Martin et al. (2015) beoordeelden in hun review deze studies als studies van hoge respectievelijk redelijke tot hoge methodologische kwaliteit. In onze beoordeling van de methodologische kwaliteit van beide studies zullen wij uitgaan van de beoordeling door Coulthard et al. (2014) en daaraan onze overwegingen toevoegen.

patiënt dezelfde mate van statistische onafhankelijkheid heeft als twee elementen van twee verschillende patiënten. Om deze redenen werd met twee niveaus voor zeer ernstige risk of bias afgewaardeerd voor alle uitkomstmaten. Voor alle uitkomstmaten, behalve pijn, werd afgewaardeerd met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid vanwege gering aantal events (aantal events <300). Voor pijn werd nochtans ook afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid: de reden is dat in beide studies het aantal elementen werd gebruikt in de noemer in plaats van het aantal patiënten (in één van beide studies werd niet gerapporteerd hoeveel patiënten naar beide groepen waren gerandomiseerd). Omdat het aantal patiënten minder is dan het aantal elementen zijn de betrouwbaarheidsintervallen smaller en dus *schijnbaar* nauwkeuriger. Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<u>Alveolitis; wondinfecties; pijn</u> Er is mogelijk geen verschil in incidentie van alveolitis, wondinfecties en pijn tussen coronectomie en volledige verwijdering van de derde molaar in de onderkaak. <i>Renton et al., 2005; Leung et al., 2009</i>
Zeer laag GRADE	<u>Nervus alveolaris inferior letsel</u> Coronectomie lijkt aanmerkelijk minder risico op nervus alveolaris letsel te geven dan volledige verwijdering van een derde molaar in de onderkaak. <i>Renton et al., 2005; Leung et al., 2009</i>

Hoe groot is na coronectomie het langere termijn risico op radixmigratie en een tweede ingreep? 10 studies rapporteerden data over een her-operatie (tabel 4.6) (zie [bijlage 4](#) voor de studiekarakteristieken). Combineren van de per studie gerapporteerde incidentie met weging van de grootte van de studie levert een geschatte incidentie op van 5,1 % (95% BI: 3,1-7.0%). Voor de Nederlandse situatie acht de werkgroep dit echter een onderschatting, en meent zij dat de studie van Kouwenberg et al., waarin 11% heroperaties werd gevonden, de Nederlandse omstandigheden (lokale anesthesie, geen antibiotica, verscheidenheid van operateurs) beter weerspiegelt. De mate waarin radices migreren, was zeer variabel: van 30 tot 84%. De afstand waarover radices migreerden varieerde van 1 tot bijna 5 mm. Na 12 maanden postoperatief bedroeg de migratieafstand circa 3 mm (tabel 4.6).

Tabel 4.6. Uitkomsten na coronectomie

	Heroperatie	Radix-migratie na 3 maanden	Radix-migratie na 6 maanden	Radix-migratie na 12 maanden	Radix-migratie na 24 maanden	Radix-migratie na 36 maanden
Progrell et al. (2004)	3/50 (6%)		15/50 (30%) 2-3 mm			
Dolanmaz et al. (2009)	0/47 (0%)		3,4 mm	3,8 mm	4,0 mm	
Goto et al. (2012)	8/116 (6,9%)			3,0 mm		
Monaco et al. (2012)	1/43 (2,3%)	1,6 mm	2 mm	2 mm		
Agbaje et al. (2015)	5/96 (5,2%)			14/96 (14,6%)		
Mukherjee et al. (2016)	0/20 (0%)				5/20 (25%) 1-2 mm	
Wijs et al. (2010)	3/38 (7,9%)			11/38 (28,9%) [16 mnd FU]		
Kouwenberg et al. (2016)	17/151 (11,3%)		127/151 (84,1%) 1,85 mm			
Leung et al. (2016)	20/612 (3,3%)					

Monaco et al. (2015)	7/116 (6%)	1.85 mm	93/116 (80%) 2,36 mm	3,30 mm	4,63 mm	4.83 mm (30% loss-to-follow-up)
----------------------	------------	---------	-------------------------	---------	---------	---------------------------------

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs werd niet met GRADE beoordeeld. Wel kan worden opgemerkt dat:

- De percentages uitvallers in de studies doorgaans ver onder de 10% waren, met twee uitzonderingen: in de studie van Kouwenberg et al. (2016) was het percentage uitvallers 21. In de studie van Monaco et al. (2015) was het percentage uitvallers 20 na 6 maanden, en na 36 maanden 30. Enige 'attrition bias' kan hierdoor niet worden uitgesloten;
- Niet in alle studies werd CBCT toegepast om een nauwe relatie met de nervus alveolaris inferior aan te tonen. In vijf studies werd alleen een orthopantomogram gemaakt, in 4 studies werd in aanvulling daarop een CBCT verricht. In 1 studie werd bij een deel van de patiënten aanvullend een CBCT verricht. Enige selectiebias kan hierdoor niet worden uitgesloten.

Conclusie

GRADE	<u>Langetermijn risico radixmigratie en heroperatie na coronectomie</u> Het risico op radixmigratie en heroperaties na coronectomie is variabel. <i>Bron: tabel 4.6.</i>
-------	---

Uitgangsvraag 5 - Nazorg

Inleiding

Het verwijderen van derde molaren kan in de postoperatieve periode zorgen voor pijn, zwelling en trismus. Dit zijn voor de patiënt onprettige effecten van het verwijderen van een derde molaar die tot gevolg kunnen hebben dat patiënten meer moeite met kauwen of spreken hebben, dat mondhygiëne moeilijker is, en dat patiënten hun dagelijks leven moeten aanpassen wat kan resulteren in absentie op het werk of school. De genezing kan gepaard gaan met complicaties, dat kan resulteren in een alveolitis of wondinfectie. Alveolitis is een van de meest voorkomende postoperatieve complicaties na verwijdering van geïmpacteerde derde molaren in de onderkaak (Rodriguez Sanchez et al., 2017). Er bestaat een grote variatie in gebruikte definities van alveolitis in de literatuur. Alveolitis komt aanzienlijk meer voor bij verwijdering van een derde molaar dan bij andere gebitselementen (Bloomer, 2000). De pathogenese is onduidelijk. Waarschijnlijk spelen bacteriën een belangrijke rol in het uiteenvallen van het fibrinestolsel (Birn, 1970). Door de pijnklachten kan een patiënt met alveolitis meermalen voor consult komen na een chirurgische verwijdering van een derde molaar. Dit leidt tot aanzienlijk meer behandel tijd van de zorgverlener waar geen vergoeding tegenover staat.

Definitie alveolitis

Een algemene definitie, zoals voorgesteld door Blum (2002), is: postoperatieve pijn in en rond de plaats van verwijdering van een gebitselement die in hevigheid toeneemt tot 1-3 dagen na verwijdering in combinatie met volledige of gedeeltelijke afwezigheid van het bloedstolsel in de alveole, al dan niet gepaard gaand met halitose. Daarnaast kan een onderscheid worden gemaakt in een alveolitis met matige en ernstige symptomen, waarbij de patiënt met ernstige symptomen zeer heftige pijnklachten ervaart, waarbij sprake is van een volledige afwezigheid van het bloedstolsel (dry socket). Adequate nazorg kan het risico op postoperatieve complicaties verminderen. In dit kader wordt aandacht besteed aan het toedienen van antibiotica, gebruik van chloorhexidine en postoperatief spoelen van de alveole met een monoject spuit.

5.1. Dienen antibiotica te worden toegepast?

Inleiding

Het gebruik van antibioticaprofylaxe die het risico op de hiervoor genoemde complicaties mogelijk beperken is controversieel. Dit is deels terug te voeren op de afweging van de grootte van het effect enerzijds en het optreden van bijwerkingen en de (maatschappelijke) noodzaak om resistentie en de kans op het ontwikkelen van allergie voor antibiotica te voorkomen anderzijds.

Aanbevelingen

Geef niet routinematig antibiotica wanneer een derde molaar moet worden verwijderd. Bij aanwezigheid van risicofactoren voor postoperatieve complicaties of in geval van noodzaak tot antibioticaprofylaxe kan hiervan worden afgeweken.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Als alveolitis en wondinfecties cruciale uitkomststaten zijn en de overige uitkomstmaten belangrijk maar niet cruciaal voor de strekking van een aanbeveling, dan is de algehele kwaliteit van bewijs laag voor preoperatief, postoperatief en pre- en postoperatief toedienen van antibiotica in verband met het verwijderen van een derde molaar. De cruciale uitkomst met de laagste kwaliteit van bewijs bepaalt de algehele kwaliteit van bewijs.

Waarden en voorkeuren

Volgens de werkgroep is er waarschijnlijk variatie in hoe patiënten bijwerkingen als diarree, maagpijn, braken afwegen tegen het mogelijk voorkomen van wondinfectie en alveolitis.

Kosten

Deze hebben geen invloed op de strekking van de aanbeveling en worden buiten beschouwing gelaten.

Balans van gunstige en ongunstige effecten

Gunstige effecten

	Wondinfectie	Kwaliteit van bewijs	Alveolitis	Kwaliteit van bewijs
Preoperatief	112 minder per 1.000 (136 tot 54 minder) met amoxicilline	laag	67 minder per 1.000 (94 tot 1 minder)	redelijk
Postoperatief	106 minder per 1.000 (116 tot 85 minder)	laag	7 minder per 1.000 (8 minder tot 22 meer)	laag
Pre- en postoperatief	5 meer per 1.000 (31 minder tot 99 meer)	laag	120 minder per 1.000 (183 tot 5 minder)	laag

Ongunstige effecten

	Bijwerkingen	Kwaliteit van bewijs
Preoperatief	12 minder per 1.000 (22 minder tot 134 meer)	laag
Postoperatief	45 meer per 1.000 (7 tot 152 meer)	laag
Pre- en postoperatief	113 meer per 1.000 (5 minder tot 320 meer)	laag

Wat is de balans?

Vanwege het ontbreken van een redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs, van een groot en precies effect, en een geringe kans op infectie en alveolitis (ca. 10%) enerzijds en het tegengaan van resistentie en de kans op ontwikkelen allergie en bijwerkingen meent de werkgroep dat het advies moet zijn om geen antibiotica toe te passen.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen voor de relevante stakeholders acceptabel en haalbaar.

Rationale

De werkgroep heeft veel gewicht toegekend aan de nadelen van het gebruik van antibiotica (ontwikkeling resistentie en allergie, bijwerkingen) en relatief weinig aan de mogelijke voordelen (minder kans op infectie en alveolitis).

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er werd geen literatuursearch verricht vanwege de beschikbaarheid van twee systematische reviews die door de werkgroep werden aangedragen en van voldoende methodologische kwaliteit waren:

- Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No.:CD003811.
- Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr;74(4):693-703.

Samenvatting literatuur

De review van Lodi et al. (2012) wordt gebruikt voor het samenvatten van de literatuur over het postoperatief of pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo voor *alle uitkomstmaten*, en voor het preoperatief toedienen van antibiotica voor zover het de *uitkomstmaten trismus, koorts, pijn, zwelling en bijwerkingen* betreft. De review van Marcussen et al. (2016) voor het preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo wordt gebruikt voor zover het de

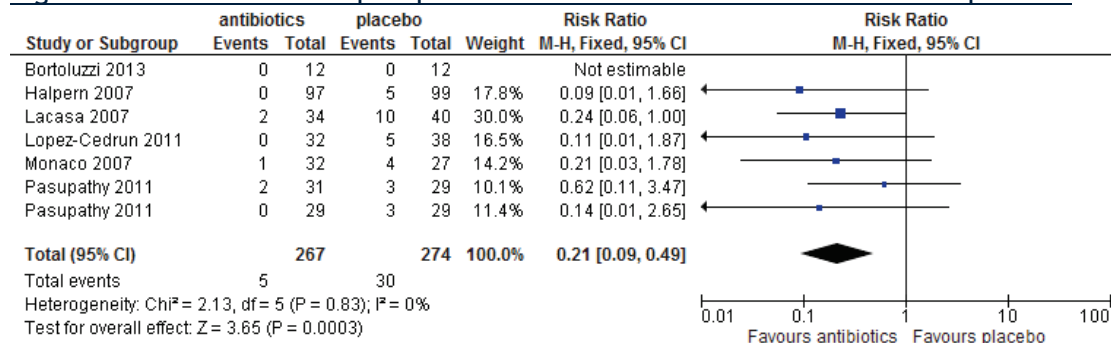
uitkomstmaten wondinfectie en alveolitis betreft. Wat de inclusiecriteria betreft zijn er twee verschillen tussen beide reviews: Lodi et al. (2012) hebben alleen gerandomiseerde trials met een dubbelblinde opzet geïnccludeerd; Marcussen et al. (2016) hebben wel gerandomiseerde trials geïnccludeerd die *geen* dubbelblinde opzet hadden, en verdisconteerden dit gegeven in de beoordeling van de risk of bias. Het voordeel van de ruimere inclusie is dat de precisie van de schatting kan worden vergroot doordat meerdere studies kunnen worden gecombineerd. Het tweede verschil tussen beide reviews is dat Marcussen et al. (2016) alleen studies includeerden wanneer tijdens het verwijderen van een derde molaar een *osteotomie* werd verricht. In de review van Lodi et al. (2012) wordt osteotomie niet als inclusie- of exclusie criterium vermeld. Ook wordt dit niet vermeld bij de karakteristieken van geïnccludeerde studies. Gezien de grote overlap in geïnccludeerde studies werd in het overgrote deel van de studies een osteotomie verricht. In beide reviews betreft het vrijwel alleen studies waarin sprake was van verwijdering van een derde molaar in de onderkaak. Beide reviews voldoen in hoge mate aan de AMSTAR-criteria.¹²

Preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo

Wondinfectie

In 6 trials werd gerapporteerd over wondinfecties. Een wondinfectie werd gedefinieerd als purulente afvloed uit de wond, koorts en/of lymfadenopathie. Een alveolitis werd gedefinieerd als toename van pijn na dag 3, partieel of volledige afwezigheid van bloedstolsel in de alveole met of zonder halitose. In deze trials werd pre-operatief amoxicilline oraal (Lacasa 2007; Monaco 2009; López-Cedrún 2011; Pasupathy 2011; Bortoluzzi 2013), metronidazol (Pasupathy 2011) of penicilline intraveneus (Halpern 2007) als preantibioticum gebruikt. Voor frequentie en dosering van de medicatie zie [bijlage 4](#). Het preoperatief geven van antibiotica verminderde het risico op een wondinfectie met bijna 80% significant (RR: 0,21; 95% BI: 0,09-0,49), ofwel van circa 11% naar circa 2% (*figuur 5.1*).

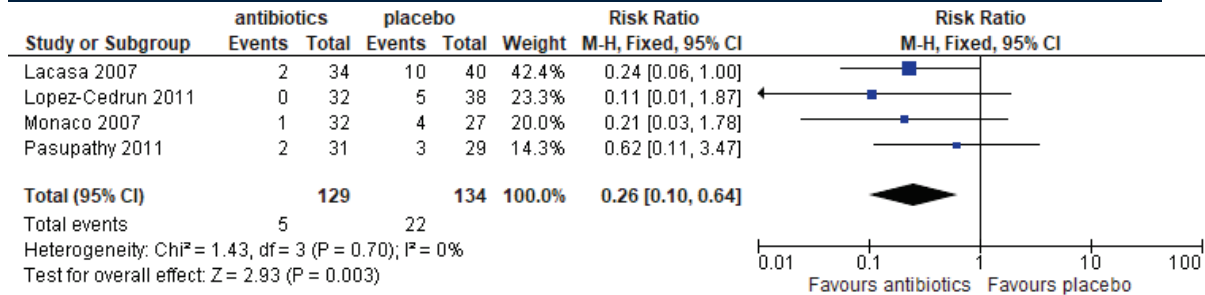
Figuur 5.1. Wondinfectie: preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Een subgroepanalyse van 4 trials (Lacasa 2007; Monaco 2007; López-Cedrún 2011; Pasupathy 2011) waarin amoxicilline oraal werd gebruikt laat een significante reductie van 74% op het risico op een wondinfectie zien. In absolute termen is dit een reductie van ruim 11% (van 15,1% naar 3,5%; *figuur 5.2*).

¹² Criteria: 1) Was an 'a priori' design provided? 2) Was there duplicate study selection and data extraction? 3) Was a comprehensive literature search performed? 4) Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? 5) Was a list of studies (included and excluded) provided? 6) Were the characteristics of the included studies provided? 7) Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 8) Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? 9) Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? 10) Was the likelihood of publication bias assessed?

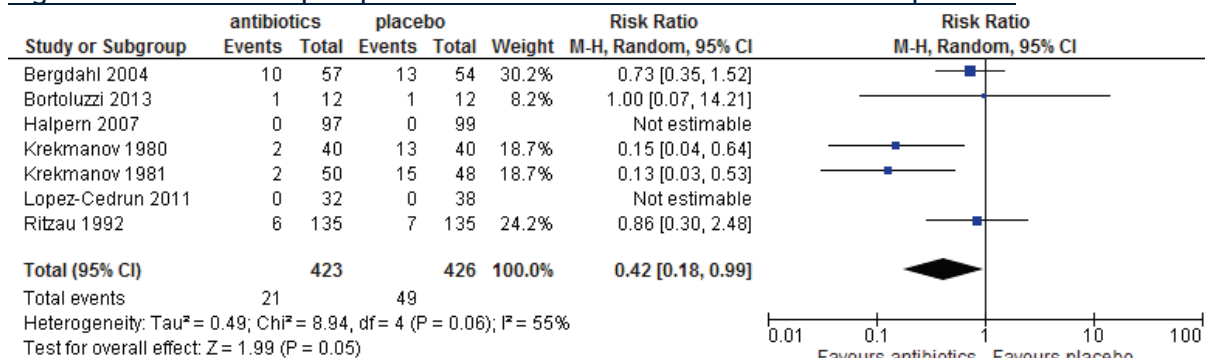
Figuur 5.2. Wondinfectie: preoperatief toedienen van amoxicilline oraal versus placebo



Alveolitis

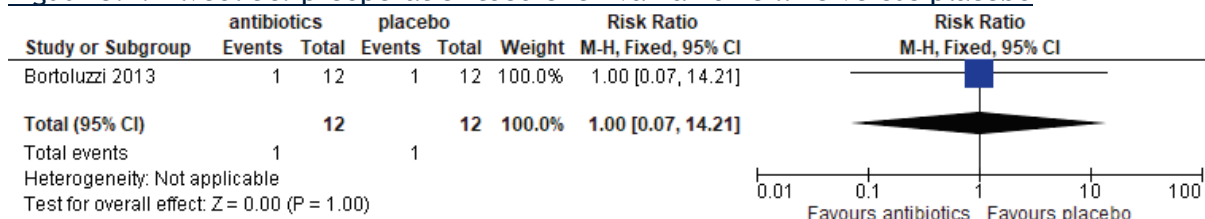
In 7 trials werd gerapporteerd over alveolitis. In deze trials werd amoxicilline oraal (López-Cedrún 2011; Bortoluzzi 2013), metronidazol (Ritzau 1992; Bergdahl 2004), penicilline V oraal (Krekmanov 1980, 1981) of penicilline intraveneus (Halpern 2007) gebruikt. Het preoperatief geven van antibiotica verminderde het risico op alveolitis met bijna 60% significant (RR: 0,42; 95% BI: 0,18-0,99), ofwel van circa 11% naar circa 5% (figuur 5.3).

Figuur 5.3. Alveolitis: preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo

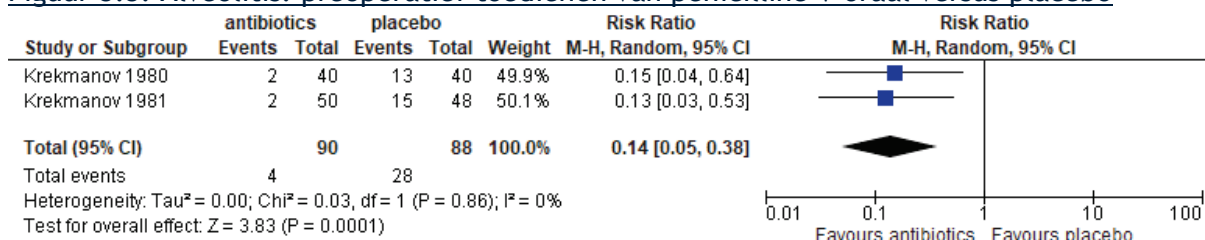


Subgroepanalyses waarin de effecten van amoxicilline oraal, penicilline V oraal en metronidazol oraal afzonderlijk werden geëvalueerd, liet alleen voor penicilline V oraal een significant effect zien (figuren 5.4, 5.5 en 5.6) op het risico op alveolitis.

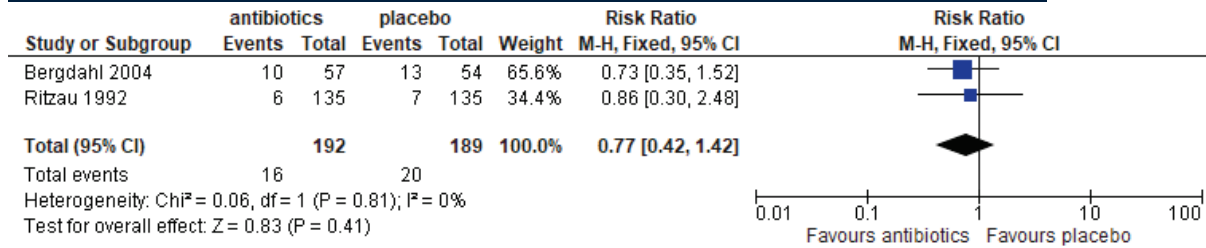
Figuur 5.4. Alveolitis: preoperatief toedienen van amoxicilline versus placebo



Figuur 5.5. Alveolitis: preoperatief toedienen van penicilline V oraal versus placebo



Figuur 5.6. Alveolitis: preoperatief toedienen van metronidazol versus placebo



Postoperatieve pijn t/m dag 7

Alleen Sekhar 2001 rapporteerde over postoperatieve pijn. Metronidazol had geen significant effect op het risico op pijn (RR: 0,97; 95% BI: 0,53-1,76).

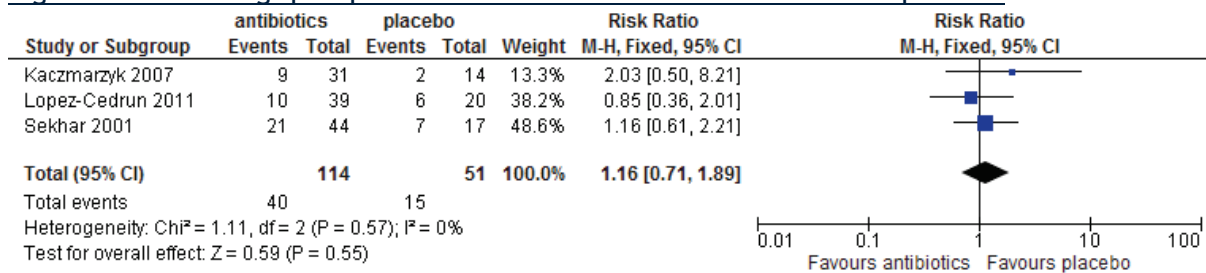
Koorts t/m dag 7

Lacasa 2007 was de enige studie die over koorts rapporteerde. In deze studie waren alle patiënten op dag 7 vrij van koorts.

Zwelling t/m dag 7

In drie trials (Sekhar 2001; Kaczmarzyk 2007; López-Cedrún 2011) werd gerapporteerd over zwelling. Metronidazol, clindamycine of amoxicilline werd als antibiotica toegediend. Deze antibiotica lijken zwelling niet te verminderen (*figuur 5.7*).

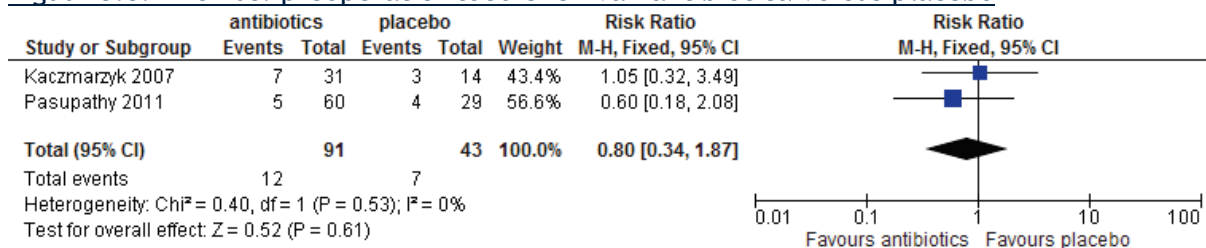
Figuur 5.7. Zwelling: preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Trismus t/m dag 7

In twee trials (Kaczmarzyk 2007; Pasupathy 2011) werd gerapporteerd over trismus. Clindamycine of amoxicilline werd als antibioticum toegepast. Deze antibiotica lijken een gunstig, ofschoon niet significant effect te hebben op het risico op trismus (*figuur 5.8*).

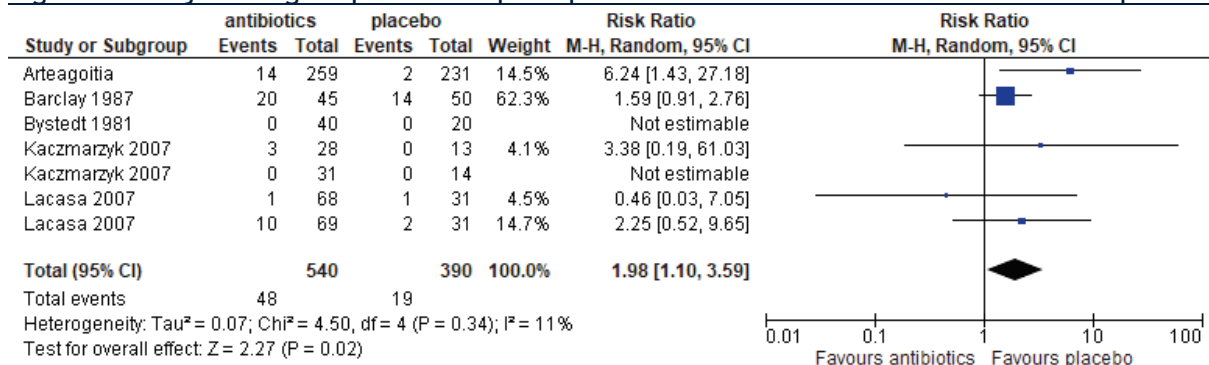
Figuur 5.8. Trismus: preoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Bijwerkingen

In vijf trials (Bystedt et al., 1981; Barclay et al., 1987; Arteagoitia et al., 2005; Kaczmarzyk et al., 2007; Lacasa et al., 2007) werd gerapporteerd over bijwerkingen. Gerapporteerd werden: braken, maagpijn, diarree. Het risico op bijwerkingen was als gevolg van antibioticagebruik verdubbeld (*figuur 5.9*).

Figuur 5.9. Bijwerkingen: pre- en/of postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Opmerking: sommige studies hadden drie groepen die onderling vergeleken werden. Om deze reden komen sommige studies twee keer voor.

Kwaliteit van bewijs

Voor twee uitkomstmaten (alveolitis, pijn t/m dag 7) is er redelijke kwaliteit van bewijs. Voor alle andere uitkomstmaten is er lage kwaliteit van bewijs. Redenen om de kwaliteit van bewijs af te waarderen waren meestal gebrek aan precisie vanwege een gering aantal 'events' en risico op vertekening vanwege relatief veel uitvallers en onduidelijke of ondeugdelijke blindering van de toewijzing aan experimentele of controlegroep. Zie [bijlage 13](#) voor nadere details.

Conclusies

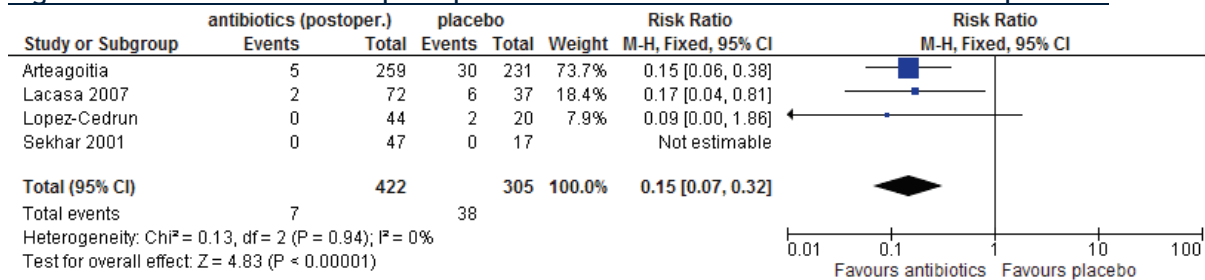
Redelijk GRADE	<u>Alveolitis, pijn t/m dag</u> Preoperatief toedienen van antibiotica vermindert waarschijnlijk het risico op alveolitis.
	Preoperatief toedienen van antibiotica heeft waarschijnlijk geen effect op het risico op pijn op dag 7. <i>Lodi et al, 2012; Marcussen et al., 2016</i>
Laag GRADE	<u>Wondinfectie, koorts t/m dag 7, zwelling t/m dag 7, trismus t/m dag 7, bijwerkingen</u> Preoperatief toedienen van antibiotica zou kunnen resulteren in een kleine vermindering van het risico op een wondinfectie.
	Het effect van preoperatief toedienen van antibiotica op koorts, zwelling, trismus en bijwerkingen is onzeker. <i>Lodi et al, 2012; Marcussen et al., 2016</i>

Postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo

Wondinfectie

In vier trials (Sekhar 2001; Arteagoitia 2005; Lacasa 2007; López-Cedrún 2011) werd gerapporteerd over wondinfecties. Alle studies betroffen verwijdering van een derde molaar in de onderkaak. In één studie werd metronidazol (Sekhar 2001) gegeven, in twee studies amoxicilline/clavulaanzuur (Arteagoitia 2005; Lacasa 2007) en in één studie amoxicilline (López-Cedrún 2011). Toediening van antibiotica reduceerde het risico op een wondinfectie met 85% (RR: 0.15; 95% BI 0.07 - 0.32; [figuur 5.10](#)). In absolute termen komt dit neer op een vermindering met 11% (95% BI: 7-15%).

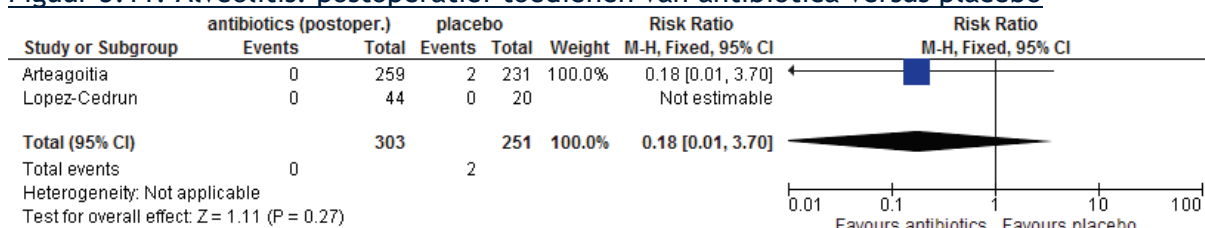
Figuur 5.10. Wondinfecties: postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Alveolitis

In twee trials (Arteagoitia 2005; López-Cedrún 2011) werd gerapporteerd over alveolitis. In beide studies werd amoxicilline/clavulaanzuur als antibioticum gebruikt. Eén van deze studies betrof derde molaren in de onderkaak. Vanwege het geringe aantal 'events' (n=2) is geen uitspraak te doen in hoeverre postoperatief toedienen van antibiotica het risico op alveolitis verminderden (*figuur 5.11*).

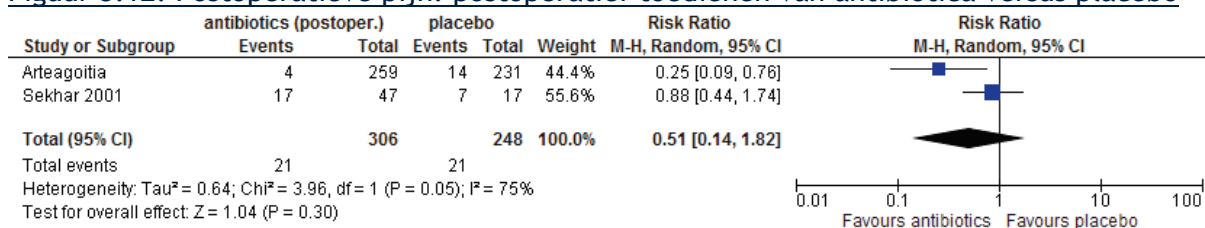
Figuur 5.11. Alveolitis: postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Postoperatieve pijn t/m dag 7

In twee trials (Sekhar 2001; Arteagoitia 2005) werd gerapporteerd over de aan- of afwezigheid van pijn. Zoals *figuur 5.12* laat zien was er een groot verschil tussen beide studies in de mate waarin antibiotica pijn verminderden. Mogelijk heeft dit als oorzaak dat verschillende antibiotica werden gebruikt: amoxicilline/clavulaanzuur (breedspectrum) en metronidazol (alleen actief tegen anaerobe bacteriën).

Figuur 5.12. Postoperatieve pijn: postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Koorts t/m dag 6-7

In één studie (Arteagoitia 2005) werd gerapporteerd over koorts (temperatuur >37,8). In deze studie werd amoxicilline/clavulaanzuur als antibioticum toegepast. Dit antibioticum reduceerde koorts met bijna 90% (RR: 0,11; 95% BI: 0,01; 0,88): in absolute termen een reductie van 3,5% (van 3,5% naar 0.0%).

Zwelling t/m dag 7

In één studie (Sekhar 2001) werd gerapporteerd over zwelling. In deze studie werd metronidazol als antibioticum toegepast. Dit antibioticum had geen statistisch significant effect op zwelling, al wijst de puntschatter op een reductie van circa 50% (RR: 0,50; 95% BI: 0,24; 1,02): in absolute termen een reductie van 24% (van 47% naar 23%).

Trismus t/m dag 7

Geen van de studies rapporteerde over trismus.

Bijwerkingen

Zie *figuur 5.9*.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is laag voor alle uitkomstmaten vanwege de relatieve kleine studieomvang waardoor de uitkomsten onnauwkeurig zijn en relatief hoge percentages uitvallers. Zie [bijlage 13](#) voor nadere details.

Conclusies

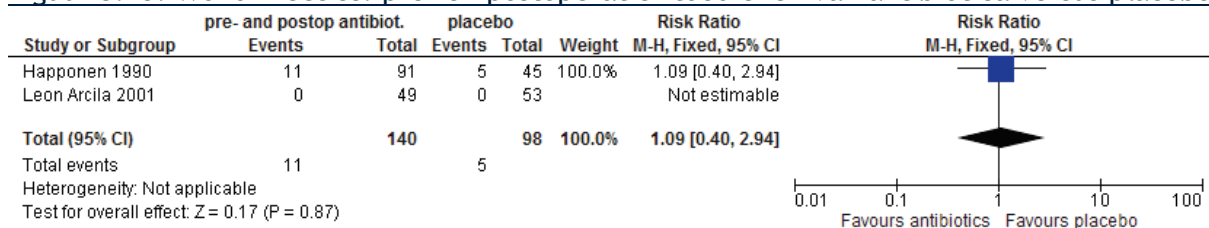
Laag GRADE	<u>Wondinfectie, alveolitis, koorts, zwelling, trismus en pijn t/m dag 7, bijwerkingen</u> Postoperatief toedienen van antibiotica zou het risico op een <i>wondinfectie</i> en <i>koorts</i> op dag 7 kunnen verminderen.
	Het effect van postoperatief toedienen van antibiotica op <i>alveolitis, pijn en zwelling</i> op dag 7 is onzeker.
	Postoperatief toedienen van antibiotica zou het risico op <i>bijwerkingen</i> kunnen vergroten.
	<i>Lodi et al., 2012; Marcussen et al., 2016</i>

Pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo

Wondinfectie

In twee trials (Happonen 1990; Leon Arcila 2001) werd gerapporteerd over wondinfecties. In beide studies werd niet gerapporteerd of het derde molaren in onder- of bovenkaak betrof. In de ene studie (Happonen 1990) werd tinidazol, in de andere studie (Leon Arcila 2001) amoxicilline als antibioticum gebruikt. Er was geen statistisch significant verschil tussen antibioticum en placebo (*figuur 5.13*).

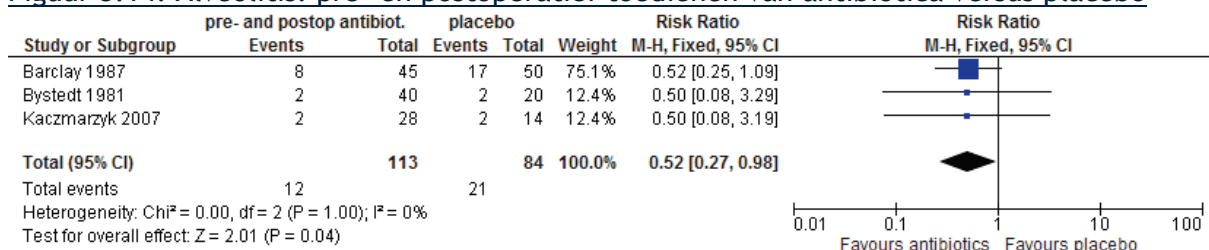
Figuur 5.13. Wondinfecties: pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Alveolitis

In drie trials (Bystedt 1981; Barclay 1987; Kaczmarzyk 2007) werd gerapporteerd over alveolitis. De toegepaste antibiotica waren metronidazol (Barclay 1987) en clindamycine (Bystedt 1981; Kaczmarzyk 2007). Deze antibiotica gaven een risicoreductie van bijna 50% (RR: 0,52; 95% BI: 0,27 - 0,98; *figuur 5.14*): in absolute termen een reductie van 14% (van 25% naar 11%).

Figuur 5.14. Alveolitis: pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



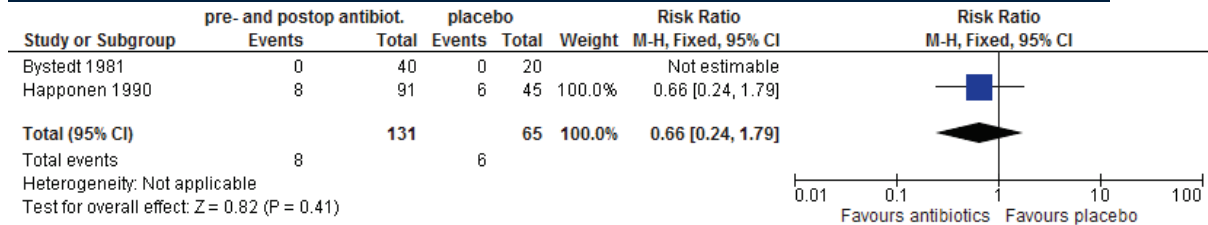
Postoperatieve pijn t/m dag 6-7

In slechts één studie (Bystedt 1981) werd gerapporteerd over postoperatieve pijn. In deze studie werd clindamycine als antibioticum toegepast. Het risico op postoperatieve pijn werd met meer dan 60% verminderd door dit antibioticum (RR:0,36; 95% BI: 0,13-0,98).

Koorts t/m dag 7

In twee trials (Bystedt 1981; Happonen 1990) werd gerapporteerd over koorts. In deze studies werd tinidazol (Happonen 1990) of clindamycine (Bystedt 1981) als antibiotica toegepast. In één van de trials werd bij niemand koorts waargenomen. De andere trial liet een niet significante vermindering van het risico op koorts zien bij toepassen van tinidazol (*figuur 5.15*).

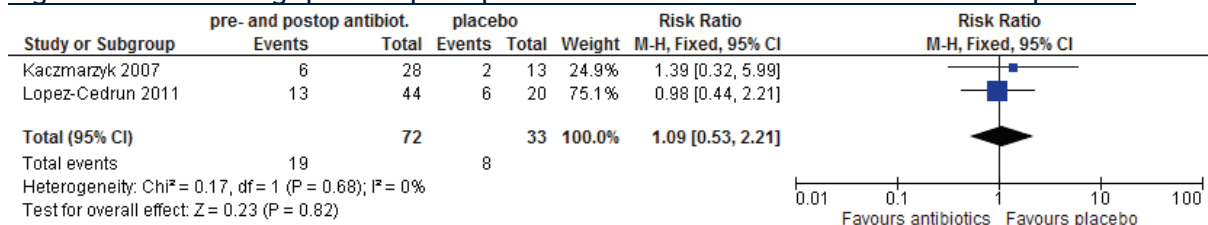
Figuur 5.15. Koorts: pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Zwelling t/m dag 7

In twee trials (Kaczmarzyk 2007; López-Cedrún 2011) werd gerapporteerd over zwelling. In deze studies werd clindamycine (Kaczmarzyk 2007) of amoxicilline (López-Cedrún 2011) als antibioticum toegepast. Toedienen van deze antibiotica had geen significant effect op het optreden van zwelling (*figuur 5.16*).

Figuur 5.16. Zwelling: pre- én postoperatief toedienen van antibiotica versus placebo



Trismus t/m dag 7

In slechts één studie (Kaczmarzyk 2007) werd gerapporteerd over trismus. Er werd geen statistisch significant effect van clindamycine waargenomen (RR: 0,93; 95% BI: 0,27-3,14].

Bijwerkingen

Zie *figuur 5.9*.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is (zeer) laag voor alle uitkomstmaten vanwege de relatieve kleine studie-omvang waardoor de uitkomsten onnauwkeurig zijn, en relatief hoge percentages uitvallers. Zie [bijlage 4](#) voor nadere details.

Conclusies

Laag tot zeer laag GRADE	Wondinfectie, alveolitis. Pijn, koorts zwelling en trismus t/m dag 7, bijwerkingen
	Pre- en postoperatief toedienen van antibiotica vermindert het risico op een wondinfectie mogelijk niet.
	Pre- en postoperatief toedienen van antibiotica vermindert wellicht het risico op alveolitis en pijn t/m dag 7.
	Het effect van pre- en postoperatief toedienen van antibiotica op koorts, zwelling, trismus en bijwerkingen is onzeker.
	Lodi et al., 2012; Marcussen et al., 2016

5.2. Dient chloorhexidine te worden toegepast?

Inleiding

De vraag is of chloorhexidine als gel of als spoelmiddel het risico op alveolitis vermindert, en in hoeverre de concentratie van chloorhexidine en toedieningsduur op een mogelijk effect van invloed zijn.

Aanbeveling

Overweeg het preoperatief laten spoelen met 0,12% of 0,2% chloorhexidine om het risico op alveolitis na verwijdering van een derde molaar te verminderen.

Aangezien het merendeel van de patiënten vanwege zwelling in de mond of anderszins slechts een deel van de mond dagelijks kan reinigen:

Overweeg het voorschrijven van 0,12% of 0,2% chloorhexidine om gedurende 7 dagen, te beginnen daags na verwijdering van de derde molaar, tweemaal dagelijks te laten spoelen.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs varieert van laag tot redelijk.

Waarden en voorkeuren

Volgens de werkgroep worden alveolitis aan de ene kant en smaakverandering, nare smaak en verkleuring van gebitselementen aan de andere kant door goed geïnformeerde patiënten cruciale uitkomstmaten gevonden, terwijl, extra tandsteenvorming, en opzwellen van de parotis speekselklier (komt zeer zelden voor) minder belangrijke uitkomstmaten zijn.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

- Number needed to treat voor chloorhexidine als mondspoeling (0,12-0,2%; 7 dagen of een halve minuut preoperatief én 7 dagen postoperatief spoelen) en voor chloorhexidine als gel (0,2%; intra-alveolair) is vergelijkbaar: om één extra geval van alveolitis (ten opzichte van placebo) te voorkomen moeten acht patiënten worden behandeld.
- Een ongewenst effect van chloorhexidine is opzwellen van de parotis speekselklier. Enkele case reports (Van der Weijden et al., 2010) wekken de suggestie dat niet chloorhexidine maar het spoelen zelf de oorzaak is van het opzwellen van de parotis speekselklier.
- Intra-alveolaire applicatie van chloorhexidine heeft geen neveneffecten in termen van verkleuring van gebitselementen, veranderde of nare smaak.

Vrijwel alle besproken studies hebben betrekking op verwijdering van de derde molaar in de onderkaak. Enkele studies betrokken ook derde molaren in de bovenkaak. Het is echter onduidelijk in hoeverre de resultaten van de besproken studies toepasbaar zijn op verwijdering van derde molaren in de bovenkaak. In drie studies waarin chloorhexidine als spoelmiddel werd geëvalueerd, werd in één studie 48 uur na verwijdering van de derde molaar gestart met het spoelen met chloorhexidine: "Postoperative instructions were identical for each group and included avoiding all commercial mouthwashes for 48 hours postoperatively". In twee studies werd daags na de extractie gestart met spoelen met chloorhexidine: "The day after surgery, the patients began home use of the CHX solution (15 mL for 30 seconds) twice daily for 7 Days". In de andere studies werd niet gerapporteerd wanneer exact gestart werd met spoelen met chloorhexidine. Waarschijnlijk was dat net als in de twee andere studies daags na de operatie.

Kosten

Wat de kosten betreft gaat het om de vraag of het toepassen van de aanbevelingen een belangrijke verandering van de bestaande praktijk tot gevolg heeft. Deze vraag is echter moeilijk te beantwoorden omdat:

- Inzicht ontbreekt in de mate waarin überhaupt chloorhexidine door behandelaars wordt toegepast. Een beknopte inventarisatie van patiëntfolders die hier te lande door maatschappen van

MKA-chirurgen zijn samengesteld, leert dat chloorhexidine (als spoelmiddel) niet altijd wordt voorgeschreven;

- Inzicht ontbreekt in welke mate de voorkeursaanbeveling (applicatie van chloorhexidine gel) kan worden gevolgd. Dit hangt immers af van de mate waarin de meeste patiënten na extractie van de derde molaar tot goede hygiëne in de gehele mond in staat zijn. Is dit vaak niet mogelijk door bijvoorbeeld zwelling dan zal veeleer chloorhexidine als spoelmiddel worden voorgeschreven, zo dit al voorgeschreven zou worden.

De kosten voor een verpakkingseenheid chloorhexidine als gel (50 gram) of als mondspoeling (200 ml) ontlopen elkaar nauwelijks: circa 6 euro.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Voor de meeste patiënten is applicatie van chloorhexidine in de extractie-alveole de preferente optie: minder last van bijwerkingen als verkleuring, veranderde of nare smaak, en minder behandel-last omdat niet een aantal dagen hoeft te worden gespoeld.

De meeste behandelaars passen applicatie van chloorhexidine niet toe. Overigens schrijven ook niet alle behandelaars chloorhexidine als spoelmiddel voor, zo leert een beknopte inventarisatie van patiëntfolders die hier te lande door maatschappen van MKA-chirurgen zijn samengesteld. De aanvaardbaarheid van het appliceren met chloorhexidine gel of voorschrijven van chloorhexidine als spoelmiddel kan voor een deel van de behandelaars dan ook een probleem zijn.

Op zich is het appliceren van chloorhexidine gel haalbaar. In Nederland is de 1% concentratie en niet de 0,12% concentratie beschikbaar. Het vergt wat meer voorbereiding van de afspraak, zoals het klaarleggen van een monoject spuit met de gel. Met het toepassen van gel om het risico op alveolitis te verminderen is in Nederland weinig ervaring opgedaan.

Rationale

De werkgroep heeft vanwege een overeenkomstig effect van chloorhexidine als spoelmiddel en als gel veel gewicht toegekend aan het gebrek aan ervaring in Nederland met het toepassen van chloorhexidine als gel.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de vraag 'Is chloorhexidine effectief in het voorkomen van complicaties na het verwijderen van verstandskiezen?' heeft de werkgroep zelf geen systematische review verricht maar gebruik gemaakt van een zeer recente systematische review en meta-analyse (Rodríguez Sánchez et al. 2017).¹³

Samenvatting literatuur

De review van Rodríguez Sánchez et al. (2017) had tot doel:

- De incidentie van postoperatieve alveolitis na verwijdering van een derde molaar te onderzoeken onder patiënten bij wie voor, tijdens én/of na de extractie al dan niet chloorhexidine werd toegepast;
- De werkzaamheid van gel en mondspoeling te vergelijken ten opzichte van een placebo product.

In totaal werden 18 studies geïnccludeerd, waaronder 2 met een split-mouth opzet, waarvan 16 met extracties van een derde molaar in de onderkaak en 2 met extracties in zowel onder- als bovenkaak (Hermesch et al., 1998; Abu-Mostafa et al., 2015). Deze betroffen in totaal 2.824 extracties. In deze onderzoeken was er globaal (percentage vrouwen was 55) een gelijke verdeling tussen mannen en vrouwen. De gemiddelde leeftijd varieerde van 21 tot 33 jaar. In 13 van de 18 studies

¹³ In een andere recente systematic review en meta-analyse (Zhou et al., 2016) werd alleen naar chloorhexidine-gel vs. chloorhexidine-mondspoeling of chloorhexidine-gel vs. placebo gekeken. In deze review werd slechts één studie geïnccludeerd waarin chloorhexidine-gel vs. chloorhexidine-mondspoeling werd geëvalueerd. In Rodríguez Sanchez et al. (2017) werden twee studies, waarvan één dezelfde als in Zhou et al., geïnccludeerd.

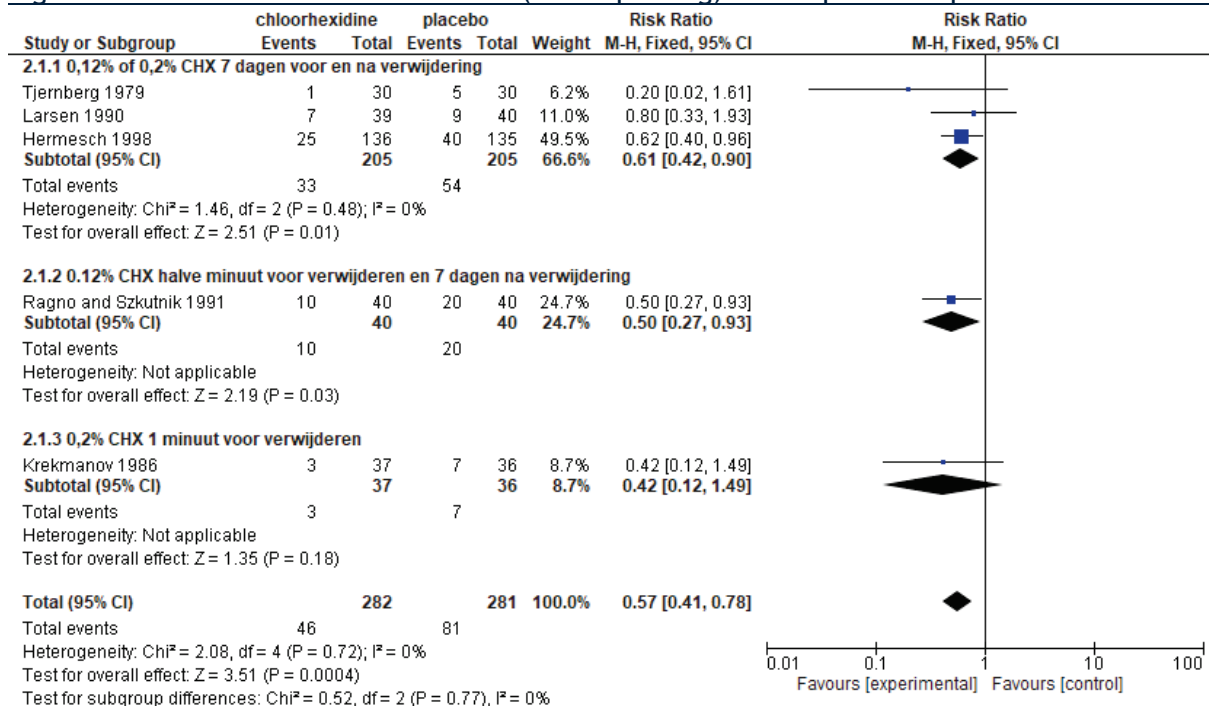
werden rokers geïnccludeerd. In 6 studies werd de door Blum (2002) voorgestelde definitie van alveolitis gehanteerd (zie de inleiding voor de definitie). In de andere studies werden definities gehanteerd die hiermee overeenkomsten vertoonden. In 5 studies werd chloorhexidine als mondspoeling vergeleken met een placebo. Drie van de 5 studies gebruikten 0,12% chloorhexidine 7 dagen voor en 7 dagen na verwijdering van de derde molaar. Een van de 5 studies gebruikte 0,20% chloorhexidine 7 dagen voor en 7 dagen na verwijdering van de derde molaar. Een van de 5 studies gebruikte 0,20% chloorhexidine 1 minuut voor het verwijderen van de derde molaar. In 2 studies werd chloorhexidine als mondspoeling vergeleken met een zoutoplossing. In 1 van de 2 studies betrof het 0,12% chloorhexidine 0,5-1 minuut voor het verwijderen van de derde molaar. In 1 van de 2 studies betrof het 0,20% chloorhexidine 0,5-1 minuut voor het verwijderen van de derde molaar. In 1 studie werd het toepassen van chloorhexidine 7 dagen voor en 7 dagen na het verwijderen van de derde molaar vergeleken met toepassen van chloorhexidine 7 dagen na het verwijderen van de derde molaar. In 7 studies werd 0,2% chloorhexidine als gel (intra-alveolair) vergeleken met een placebo. In 1 studie werden 0,2% en 1% chloorhexidine als gel (7 dagen postoperatief) vergeleken. In 2 studies werden 0,12% chloorhexidine als mondspoeling vergeleken met 0,2% chloorhexidine als gel (7 dagen postoperatief). De belangrijkste kenmerken van de studies zijn samengevat in [bijlage 4](#). In hun meta-analyse combineerden Rodríguez Sánchez et al. (2017) alle studies waarin chloorhexidine als mondspoeling of als gel werd toegepast zonder rekening te houden met mogelijke effecten van verschillende concentraties van chloorhexidine, duur van toepassen en of toepassen voor en/of na verwijderen van de derde molaar plaatsvond. De werkgroep heeft daarom besloten een nieuwe meta-analyse te verrichten waarbij subgroepen werden geïntroduceerd voor toepassingsduur etc.

Chloorhexidine als mondspoeling versus placebo

Alveolitis

Het gecombineerde effect van de 5 studies die chloorhexidine als mondspoeling versus placebo onderzochten komt neer op een vermindering van het risico op alveolitis met 43% (RR: 0,57; 95% BI: 0,41-0,78; figuur 5.17). In absolute termen komt dit er op neer dat bij een groep van 8 personen 1 incident van alveolitis minder optreedt in vergelijking met de controlegroep (number needed to treat (NNT) is 8, 95% BI: 5-18). Vergelijking 2.1.1 (7 dagen preoperatief en 7 dagen postoperatief spoelen) en vergelijking 2.1.2 (halve minuut preoperatief en 7 dagen postoperatief spoelen), die beide een statistisch significante uitkomst geven, kunnen gebruikt worden om te beoordelen of 7 dagen preoperatief spoelen effectiever is dan een halve minuut preoperatief spoelen. Er blijkt geen statistisch significant verschil te zijn (relatief risico [halve minuut versus 7 dagen preoperatief]: 1,55; 95% BI: 0,83-2,89). Berekenen we de NNT voor de vier studies waarin in ieder geval 7 dagen na verwijdering van de derde molaar chloorhexidine als mondspoeling werd gebruikt, én waarbij minimaal een halve minuut voor verwijderen met chloorhexidine werd gespoeld, dan komt de NNT uit op: 8 (95% BI: 5-20).

Figuur 5.17. Effect van chloorhexidine (mondspoeling) versus placebo op risico van alveolitis



Ter informatie: Hermesch et al. (1998) betrokken in hun onderzoek derde molaren in onder- en bovenkaak, maar rapporteerden niet of er verschillen in uitkomsten waren.

Bijwerkingen

In 2 van de 5 studies werd *niet* gerapporteerd over het al dan niet optreden van bijwerkingen. In 2 studies werden geen ernstige bijwerkingen gesignaleerd. In 1 studie (Hermesch et al., 1998) werd glossitis (placebogroep) en stomatis (chloorhexidinegroep) gerapporteerd. Ragno & Szkutnik (1981) rapporteerden dat 3 van de 40 patiënten klaagden over een nare smaak van het spoelmiddel met 0,12% chloorhexidine.

Kwaliteit van bewijs

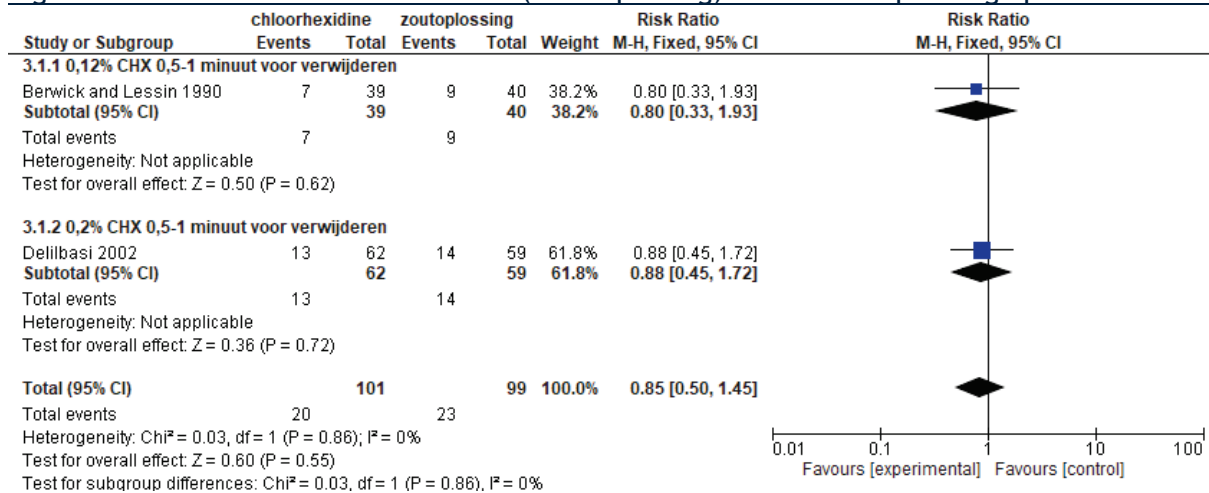
De kwaliteit van bewijs is redelijk voor de uitkomstmaat alveolitis. Er werd niet afgewaardeerd voor ernstige risk of bias al waren 3 studies niet geblindeerd, en werd in 4 studies het genereren van de randomisatievolgorde niet gerapporteerd. Er werd evenmin afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Wel werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (200-300 events) met 127 events (figuur 1) niet werd gehaald. De kwaliteit van bewijs met betrekking tot bijwerkingen is laag. Er werd afgewaardeerd voor zeer ernstige risk of bias omdat er duidelijk sprake is van selectieve uitkomstrapportage. Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Chloorhexidine als mondspoeling versus zoutoplossing

Alveolitis

Het gecombineerde effect van de 2 studies die chloorhexidine vergeleken met een zoutoplossing komt neer op een vermindering van het risico op alveolitis met 15% (RR: 0,85; 95% BI: 0,50-1,45; *figuur 5.18*). Het effect is echter niet statistisch significant. Tussen verschillende concentraties lijkt geen verschil in effect te zijn.

Figuur 5.18. Effect van chloorhexidine (mondspoeling) versus zoutoplossing op risico van alveolitis



Bijwerkingen

In 1 van de 2 studies werd *niet* gerapporteerd over het al dan niet optreden van bijwerkingen. Delilbasi et al. (2002) rapporteerden als belangrijke klachten over chloorhexidine verkleuring van de gebitselementen en de orale mucosa, verandering van smaakbeleving en de nare smaak van het spoelmiddel.

Kwaliteit van bewijs

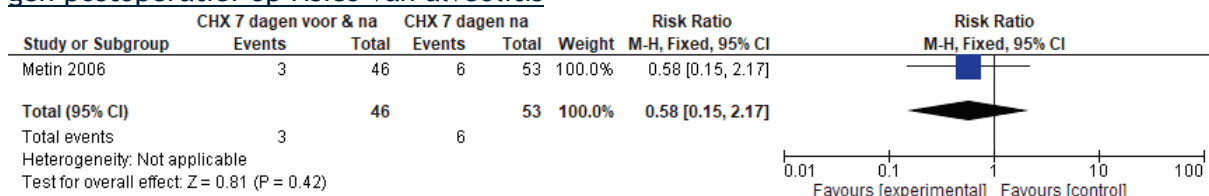
De kwaliteit van bewijs is laag voor de uitkomstmaat alveolitis. Er werd niet afgewaardeerd voor ernstige risk of bias al was 1 studie niet geblindeerd, en werd in 1 studie het genereren van de randomisatievolgorde niet gerapporteerd. Er werd evenmin afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Wel werd afgewaardeerd voor zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (300 events) met 43 events (figuur 5.17) niet werd gehaald. De kwaliteit van bewijs met betrekking tot bijwerkingen is laag. Er werd afgewaardeerd voor zeer ernstige risk of bias omdat er naast de in de vorige alinea genoemde beperkingen duidelijk sprake is van selectieve uitkomstrapportage. Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

0,2% chloorhexidine als mondspoeling gedurende 7 dagen pre- en 7 dagen postoperatief versus chloorhexidine als mondspoeling gedurende 7 dagen postoperatief.

Alveolitis

De studie van Metin et al. (2006) suggereert dat 7 dagen pre- en 7 dagen postoperatief spoelen effectiever is dan 7 dagen postoperatief spoelen. Dit effect is echter niet statistisch significant (figuur 5.19).

Figuur 5.19. Effect van chloorhexidine (mondspoeling) 7 dagen pre- en postoperatief versus 7 dagen postoperatief op risico van alveolitis



Bijwerkingen

In studie van Metin et al. (2006) werd *niet* gerapporteerd over het al dan niet optreden van bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is laag voor de uitkomstmaat alveolitis. Er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias, al werd noch het percentage uitvallers noch het genereren van de

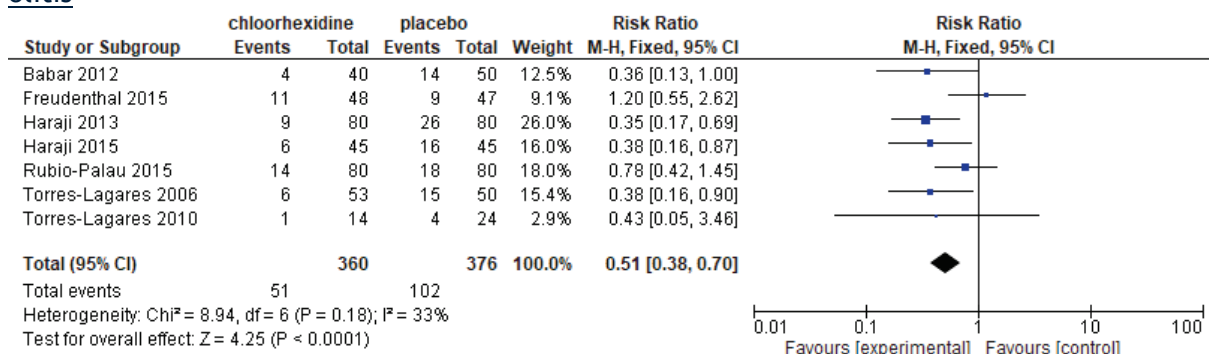
randomisatievolgorde gerapporteerd. Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Er werd wel afgewaardeerd voor zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (300 events) met 9 events (figuur 5.19) niet werd gehaald. De kwaliteit van bewijs is laag voor de uitkomstmaat bijwerkingen: er is evident sprake van selectieve uitkomstrapportage.

Chloorhexidine als gel (0,2%; intra-alveolair) versus placebo

Alveolitis

Het gecombineerde effect van de 7 studies die chloorhexidine als gel versus placebo onderzochten komt neer op een vermindering van het risico op alveolitis met 49% (RR: 0,51; 95% BI: 0,38-0,70; figuur 5.20). In absolute termen komt dit er op neer dat bij een groep van 8 personen 1 incident van alveolitis minder optreedt in vergelijking met de controlegroep (number needed to treat (NNT) is 8 95% BI: 5-14).

Figuur 5.20. Effect van chloorhexidine (gel; 0,2% intra-alveolair) versus placebo op risico van alveolitis



Bijwerkingen

In 3 van de 7 studies werd *niet* gerapporteerd over het al dan niet optreden van bijwerkingen. In de overige studies werden geen ernstige bijwerkingen gesignaleerd.

Kwaliteit van bewijs

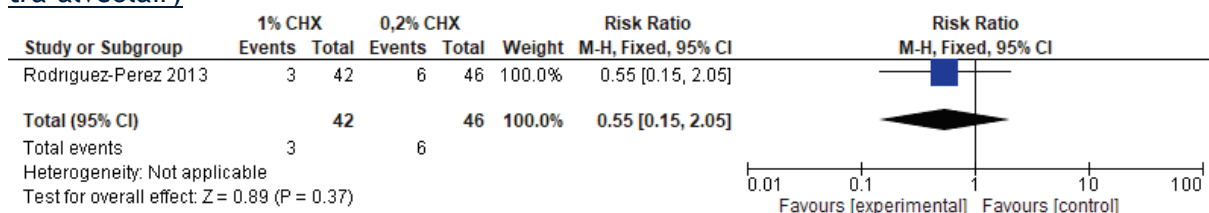
De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat alveolitis is redelijk. Er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias al was 1 studie niet geblindeerd, werd in 3 studies het genereren van de randomisatievolgorde niet gerapporteerd, en werd in 3 studies het aantal uitvallers niet gerapporteerd. Er werd niet afgewaardeerd voor inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Wel werd afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (300 events) met 153 events (figuur 5.20) niet werd gehaald. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat bijwerkingen is laag omdat er evident sprake is van selectieve uitkomstrapportage.

Chloorhexidine als gel (1%; intra-alveolair) versus chloorhexidine als gel (0,2%; intra-alveolair)

Alveolitis

De studie van Rodriguez-Perez et al. (2013) suggereert dat 1% chloorhexidine effectiever is dan 0,2% chloorhexidine. Dit effect is echter niet statistisch significant (figuur 5.21).

Figuur 5.21. Effect van chloorhexidine (gel; 1% intra-alveolair) versus chloorhexidine (gel; 0,2% intra-alveolair)



Bijwerkingen

Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Kwaliteit van bewijs

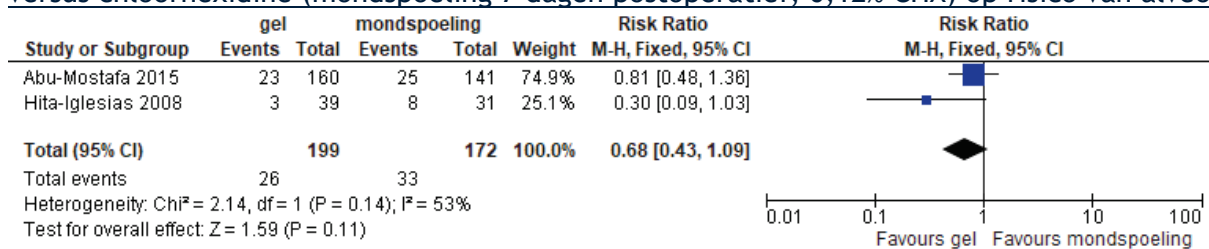
De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat alveolitis is laag. Er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias, indirect bewijs, inconsistentie en publicatiebias. Er werd wel afgewaardeerd voor zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (300 events) met 9 events (*figuur 5.21*) niet werd gehaald. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat bijwerkingen is laag omdat er evident sprake is van selectieve uitkomstrapportage.

Chloorhexidine (mondspoeling) versus chloorhexidine (gel)

Alveolitis

Het gecombineerde effect van de 2 studies die chloorhexidine als gel versus chloorhexidine als spoelmiddel onderzochten komt neer op een vermindering van het risico op alveolitis met 32% (RR: 0,68; 95% BI: 0,43-1,09; *figuur 5.22*). Dit effect is echter niet statistisch significant. Opgemerkt moet worden dat in Hita-Iglesias et al. (2008) de gel plaatselijk 2x daags gedurende 7 dagen werd aangebracht, terwijl in Abu-Mostafa et al. (2015) de gel intra-alveolair werd toegepast. Dit zou de inconsistente uitkomsten kunnen verklaren. Het is echter ook mogelijk dat de uitkomst in Hita-Iglesias et al. (2008) een 'uitbijter' is gezien het zeer geringe aantal events. Nog een andere mogelijkheid is dat de verschillende onderzoeksresultaten van doen hebben met het feit dat Abu-Mostafa et al. (2015) zowel derde molaren in de onder- en bovenkaak includeerden, en Hita-Iglesias et al. (2008) alleen derde molaren in de onderkaak in hun onderzoek betrokken. Abu-Mostafa et al. (2015) rapporteerden evenwel dat er geen significant verschil in de uitkomsten was tussen derde molaren in onder- en bovenkaak.

Figuur 5.22. Effect van chloorhexidine (gel: 7 dagen postoperatief of direct na extractie 0,2% CHX) versus chloorhexidine (mondspoeling 7 dagen postoperatief; 0,12% CHX) op risico van alveolitis



Bijwerkingen

Er werd niet gerapporteerd over het al dan niet optreden van bijwerkingen.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat alveolitis is redelijk. Er werd niet afgewaardeerd voor risk of bias, indirect bewijs, publicatiebias. Er werd wel afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid omdat de optimal information size (300 events) met 59 events (*figuur 5.22*) niet werd gehaald. Tevens werd afgewaardeerd voor inconsistentie (I²>50%). De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat bijwerkingen is laag omdat er evident sprake is van selectieve uitkomstrapportage.

Conclusies

Redelijk GRADE	<u>Alveolitis</u>
	Toepassen van 0,12-0,2% chloorhexidine als mondspoeling 7 dagen of een halve minuut preoperatief én 7 dagen na verwijdering van een derde molaar vermindert waarschijnlijk het risico op alveolitis aanzienlijk in vergelijking met een placebo. Er zijn onvoldoende studies om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van 0,12 en 0,2% chloorhexidine voor zover het vermindering van het risico op alveolitis betreft.

	<i>Hermesch et al., 1998; Larsen et al., 1990; Ragno & Szkutnik 1991; Krekmanov et al., 1986; Tjernberg et al., 1979</i>
Laag GRADE	<u>Alveolitis</u> Het is onzeker in welke mate het effect van 0,12% of 0,2% chloorhexidine, 1 minuut voor het verwijderen van een derde molaar gegeven, verschilt van het effect van een zoutoplossing op vermindering van het risico op alveolitis. <i>Delilbasi et al., 2002; Berwick & Lessin, 1990</i>
Laag GRADE	<u>Alveolitis</u> Het is onzeker in welke mate het toepassen van 0,2% chloorhexidine gedurende 7 dagen voor en 7 dagen na het verwijderen van een derde molaar het risico op alveolitis meer vermindert dan alleen postoperatief toepassen ervan. <i>Metin et al., 2006</i>
Redelijk GRADE	<u>Alveolitis</u> Toepassen van chloorhexidine als gel (0,2%; intra-alveolair) na verwijdering van een derde molaar vermindert waarschijnlijk het risico op alveolitis aanzienlijk in vergelijking met een placebo. <i>Feudenthal et al., 2015; Rubio-Palau et al., 2015; Haraji et al., 2015, 2013; Babar et al., 2012; Torres-Lagares et al., 2010, 2006</i>
Laag GRADE	<u>Alveolitis</u> Het is onzeker in welke mate het toepassen van 1% chloorhexidine (intra-alveolair) als gel gedurende na verwijdering van een derde molaar het risico op alveolitis meer vermindert dan 0,2% chloorhexidine als gel. <i>Rodriguez-Perez et al., 2013</i>
Laag GRADE	<u>Alveolitis</u> Het toepassen van chloorhexidine als gel (intra-alveolair of topisch) na verwijdering van een derde molaar lijkt het risico op alveolitis meer te verminderen dan 0,12% chloorhexidine als mondspoeling 7 dagen postoperatief. <i>Abu-Mostafa et al., 2015; Hita-Iglesias et al., 2008</i>
Laag GRADE	<u>Bijwerkingen</u> In de meeste studies werden geen ernstige bijwerkingen gezien, maar er was evident sprake van selectieve rapportage: veel studies rapporteerden namelijk niet of er wel of geen bijwerkingen waren opgetreden. Voor zover bijwerkingen werden gerapporteerd, betrof dat het optreden van smaakverandering of nare smaak van chloorhexidine als spoelmiddel. <i>Ragno & Szkutnik, 1981; Delilbasi et al., 2002</i>

5.3. Dient postoperatief spoelen van de alveole m.b.v. een monoject spuit te worden toegepast?

Inleiding

In de vorige paragrafen zijn het preventief gebruik van chloorhexidine en antibiotica in het voorkomen van postoperatieve complicaties na verwijdering van derde molaren besproken. Een grote hoeveelheid debris in de alveole blijkt geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op alveolitis na verwijdering van derde molaren in de onderkaak. In de praktijk wordt soms een spuitje meegegeven om de alveole en wond uit te spoelen met water met het doel om de wond schoon te spoelen en daarmee het risico op het optreden van een alveolitis te reduceren. Anderzijds zou het vroegtijdig schoonspuiten van de alveole het bloedstolsel kunnen wegspoelen wat het risico op alveolitis juist zou kunnen verhogen. Hoe sterk is het bewijs dat irrigeren met water het risico op complicaties vermindert?

Aanbeveling

Er wordt geen aanbeveling gegeven voor het gebruik van irrigatiespuit en kraanwater.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is redelijk.

Waarden en voorkeuren

Gezien de lage kosten en grote beschikbaarheid kan het spoelen met kraanwater laagdrempelig uitgevoerd worden. Daar er ook geen bijwerkingen bekend zijn en het spoelen het risico op een alveolitis lijkt te reduceren zal de patiënt de voorkeur hebben om deze interventie toe te passen. Wel zal het voor de patiënt van belang zijn om een goede instructie te krijgen hoe het spuitje te gebruiken.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De NNT van 13 valt hoger uit dan de NNT=8 in geval van chloorhexidine. Anderzijds zijn ongunstige effecten van het gebruik van een monoject spuit met kraanwater afwezig. Dit in tegenstelling tot het gebruiken van chloorhexidine. Nochtans meent de werkgroep dat gegeven het feit dat de effecten van een monojectspuit met kraanwater slechts in één studie zijn onderzocht, het niet toelaat met enige zekerheid de balans van gunstige en ongunstige effecten te bepalen.

Kosten

In het licht van de kosten van behandeling van inflammatoire complicaties zijn de kosten voor gebruik van monoject injectiespuit om het risico op inflammatoire complicaties te verminderen verwaarloosbaar.

Rationale

Ondanks de lage kosten en het ontbreken van bijwerkingen heeft de werkgroep groot gewicht toegekend aan het feit dat slechts 1 RCT het effect van injectiespuit met kraanwater heeft geëvalueerd.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de vraag 'Is het postoperatief spoelen van de alveole m.b.v. een monoject spuit effectief in het voorkomen van complicaties na het verwijderen van derde molaren?' heeft de werkgroep geen systematische review verricht vanwege de beschikbaarheid van een zeer recente randomized controlled trial, de eerste en tot dusverre enige studie waarin deze vraag is onderzocht (Ghaeminia et al., 2017).

Samenvatting literatuur

De studie van Ghaeminia et al. (2017) had tot doel:

- Het effect van het postoperatief irrigeren van de alveole met kraanwater door gebruik van een Monoject® injectiespuit op postoperatieve complicaties na verwijdering van een derde molaar in de onderkaak;
- Het effect van wondinfectie en alveolitis op de kwaliteit van leven te evalueren en risicofactoren geassocieerd met deze complicaties te identificeren.

In totaal werden 280 patiënten met 333 derde molaren geïnccludeerd. Hiervan waren 220 molaren van vrouwen en 112 molaren van mannen. De verdeling naar sekse (v/m) over de interventie- en de controlegroep was 1,7 respectievelijk 2,2. In de interventiegroep is 31% ouder dan 26 jaar; in de controlegroep is het overeenkomstige cijfer 32%. In de interventiegroep kreeg de patiënt een Monoject® injectiespuit met kromme punt (12 cm³). Naast de reguliere instructies voor postoperatieve zorg kreeg de patiënt instructie hoe de injectiespuit te gebruiken: door de punt van de spuit naar de distale zijde van de tweede molaar in of boven de alveole te brengen en viermaal daags met lauw kraanwater te irrigeren. Om vroegtijdige verwijdering van het bloedstolsel te vermijden werd de patiënt geïnstrueerd 48 uur na de ingreep met irrigeren te starten tot aan het eerste bezoek 7 dagen later. Ruim een derde van de patiënten blijkt echter niet in staat tot een adequate irrigatietechniek! In de controlegroep kreeg de patiënt reguliere instructies voor postoperatieve zorg: gedurende 30 minuten op een gaasje bijten, niet spoelen en spugen gedurende de eerste 24 uur, en regulier poetsen van de tanden daags na de ingreep. Gebruik van paracetamol (4xd/1000 mg) in combinatie met ibuprofen (3x d/600 mg) werd postoperatief voorgeschreven. De primaire uitkomstmaat is het aantal derde molaren in de onderkaak met postoperatieve inflammatoire complicaties, bestaande uit wondinfecties en alveolitis. Een wondinfectie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van een lokaal abces, ontstaan van faciaal of cervicaal abces / cellulitis, en andere tekenen die een infectie suggereren, zoals roodheid, zwelling, pusvorming en koorts. Alveolitis werd gedefinieerd volgens Blums criteria: postoperatieve pijn in en rond de plaats van extractie, die tussen 1 en 3 dagen na de ingreep in hevigheid toeneemt en gepaard gaat met een gedeeltelijk of geheel uiteenvallen van het bloedstolsel in alveole, met of zonder halitose. Secundaire uitkomstmaten waren: pijn gemeten een VAS-score, trismus (verandering in de maximale afstand tussen incisieven), OHIP-14 en gemiste werk- of studiedagen.

Postoperatieve inflammatoire complicaties

Op basis van een intention-to-treat analyse bleek de incidentie van inflammatoire complicaties in de interventiegroep 11,4% en in de controlegroep 19,4% te zijn. Dit verschil van 8,0% (95% BI: 0,4%-15,7%) correspondeert met een number needed to treat van 13 (95% BI: 6,4-276,9).¹⁴ Vooral het risico op alveolitis wordt verminderd door het irrigeren met water.

Pijn, trismus, OHIP-14 en gemiste werk- of studiedagen

Ghaeminia et al. (2017) zijn nagegaan in welke mate postoperatieve complicaties waren geassocieerd met pijn, trismus, mondgezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, en het missen van werk- of studiedagen. Omdat de scores op de uitkomstmaten 'an sich' weinig informatief zijn over de grootte van het effect, heeft de werkgroep de scores omgerekend naar een Cohen's D, een maat voor effectgrootte. De conventie is om bij een Cohen's D van 0,80-1,29 van een groot effect te spreken, van een middelgroot effect in geval van 0,50-0,79 en van een klein effect in geval van 0,20-0,49. Voor de meeste uitkomstmaten is sprake van een groot effect (tabel 5.1).

Tabel 5.1. Grootte van effect (Cohen's D) van inflammatoire complicaties na extractie derde molaar in de onderkaak op kwaliteit van leven uitkomstmaten

Uitkomstmaat	Cohen's D
Pijn	1,13
OHIP-14 (dag 1-7)	
Functionele beperkingen	0,84

¹⁴ Berekening door de werkgroep.

Fysieke pijn	0,55
Psychisch ongemak	1,11
Fysiek onvermogen	0,76
Psychisch onvermogen	0,88
Sociaal onvermogen	0,86
Handicap	0,92
Trismus	0,86
Aantal gemiste werk- of studiedagen	0,52

Bron: Ghaeminia et al. (2017). Berekening Cohen's D door de werkgroep

Risicofactoren geassocieerd met inflammatoire complicaties

Ghaeminia et al. (2017) hebben door middel van multivariate analyse waarbij werd gecorrigeerd voor het al of niet gebruiken van een injectiespuit, leeftijd, sekse, verwijdering van bot, mate van impactie tot buurelement, en hoeveelheid debris in de alveole, geanalyseerd wat significante risicofactoren zijn. De volgende factoren blijken een significante risicofactor (tabel 5.2):

Tabel 5.2. Risicofactoren voor inflammatoire complicaties na verwijdering van derde molaar in de onderkaak

Aanwezige risicofactor	Odds ratio (95% BI)
Vrouwelijk geslacht	5,59 (2,17-14,41)
Leeftijd >26 jaar	2,13 (1,04-4,36)
Botverwijdering	2,86 (1,08-7,56)
Diep geïmpacteerd derde molaren	3,77 (1,07-13,3)
Minder ervaren operateur	2,20 (1,11-4,33)
Grote hoeveelheid debris op de plaats van extractie	4,87 (1,91-12,4)

Bron: Ghaeminia et al. (2017)

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de **primaire** uitkomstmaat inflammatoire complicaties is redelijk. Vanwege het geringe aantal 'events' (<<300) is afgewaardeerd voor zeer ernstige onnauwkeurigheid. Dit wordt weerspiegeld in het wijde betrouwbaarheidsinterval van de NNT (6,4-276,9). Er werd niet afgewaardeerd voor publicatiebias, indirect bewijs en risk of bias¹⁵

Conclusie

Laag GRADE	<u>Inflammatoire complicaties</u>
	Spoelen van de alveole met een met injectiespuit en kraanwater viermaal daags vanaf 48 uur na de ingreep tot aan het eerste bezoek 7 dagen later kan een matig effect hebben op vermindering van inflammatoire complicaties na verwijdering van de derde molaar in de onderkaak. <i>Ghaeminia et al., 2017</i>

¹⁵ Overwogen is om voor risk of bias af te waarderen vanwege enige onbalans tussen interventie- en controlegroep en vanwege attrition bias. Dit is echter niet gedaan. Toelichting: gebleken is dat in de controlegroep meer vrouwen aanwezig zijn én dat vrouwen een meer dan 5x zo grote kans op een inflammatoire complicatie hebben. Dit impliceert dat de interventiegroep in ieder geval - dus los van de interventie - een *kleinere* kans op inflammatoire complicaties heeft. In de controlegroep namelijk zitten 121/175 = 69% vrouwen en in de interventiegroep 63%. Dit verschil lijkt te klein om voor ernstige risk of bias te zorgen. Hetzelfde geldt voor attrition bias: in de interventiegroep zijn er namelijk 10/158 uitvallers en in de controlegroep 17/175.

Bijlage 1. Overzicht belangenverklaringen

NVMKA-werkgroep

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valoriserings	Overige belangen
H. Ghaemina (voorzitter)	MKA-chirurg	Docent/spreker diverse congressen, workshops, cursussen, avondlezingen (betaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
M. S. Burger	Tandarts-algemeen practicus Ziekenhuis-tandarts	Voorzitter PAOT Commissie Regio Eindhoven	geen	Tandarts in familie	geen	geen	geen	geen
M. Galjart	Tandarts-algemeen practicus Praktijkcoach Dental Clinics Neo.	Voorzitter PAOT Commissie Regio Den Bosch Docent Dentclass (betaald)	Directeur groot aandeelhouder: Fraga BV	geen	geen	geen	geen	geen
J.K.M. Maertens	Orthodontist, Orthodontistenpraktijk Venray Staflid vakgroep orthodontie Radboudumc Nijmegen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
J.M. van der Sleen	MKA-chirurg	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
A. Vissink	MKA-chirurg	Mede-directeur Ter Stal beheer (betaald) Lid-beroepsgenoot Centraal Medisch Tuchtcollege (betaald) Vice-voorzitter examencommissie geneeskunde en tandheelkunde (Rijksuniversiteit Groningen) Associate editor Oral Diseases	geen	geen	geen	geen	geen	geen
G.A. van der Weijden	Hoogleraar parodontologie ACTA Parodontoloog (Paropraktijk Utrecht) Implantoloog (Implantologie Utrecht)	Voorzitter commissie 'Parodontologie in de algemene praktijk' nvvp Bestuurslid nvvp Lid EMEA advisory council meeting (op initiatief Procter & Gamble; betaald) Raad van Advies Dentalcens Docent/spreker diverse congressen, workshops, cursussen, avondlezingen (betaald) Lid commissie verrichtingen en tarieven NVvP Lid wetenschapscommissie NVvP	Directeur groot aandeelhouder: Jardin BV (eigenaar webwinkel www.ragershop.nl) Directeur groot aandeelhouder: Alldents BV Directeur Paropraktijk Utrecht BV Directeur groot aandeelhouder: Implantologie Utrecht) Aandeelhouder-Aldentis BV	geen	geen	Onderzoek voor firma Waterpik®	geen	geen
J.J.A. de Beer	Richtlijnmethodoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	Lid internationale GRADE Working Group

KIMO-ROC

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valorisatie	Overige belangen
H. Ghaemina (voorzitter)	MKA-chirurg, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem		geen	geen	geen	geen	geen	geen
M. Tuut (secretaris)	Zelfstandig richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld	PhD-candidate, CAPHRI Medical School, Maastricht University	geen	geen	geen	geen	geen	geen
M. Galjart	Tandarts	- Lid tandheelkundig bestuur dental clinics (Hilversum) - Voorzitter PAOT Den Bosch e.o.	Tandheelkundig bestuur Denta (vergoeding n.v.t.)	Geen	- PAOT Den Bosch - Boegbeeld Dental Clinics	geen	geen	geen
R.N. Vermeulen	Tandarts/grotaandeelhouder Tandarts RN Vermeulen B.V.		geen	geen	Richtlijn Advies Commissie (RAC) KIMO, 2017-2019	geen	geen	geen
G.A. van der Weijden	- Directeur grotaandeelhouder Jardin BV - Directeur grotaandeelhouder Alldents BV - Directeur grotaandeelhouder Paropraktijk Utrecht BV - Directeur grotaandeelhouder Implantologie Utrecht BV	- Hoogleraar parodontologie ACTA - Mede-eigenaar Aldentis BV - Eigenaar via Jardin BV van www.ragershop.com	geen	geen	Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Peri-Implantaire Infecties, voorzitter, 2012-2015, NVVP Richtlijn parodontale screening diagnostiek en behandeling in de algemene praktijk, voorzitter, 2015-2019, NVVP	geen	geen	Als tandarts in de praktijk is er altijd een belang met de uitkomst van de richtlijn

Bijlage 2. Uitgebreide verantwoording van het literatuuronderzoek

1. Indicatiestelling. Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten?

Zoekvragen

1. Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?
2. Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van de derde molaar?
3. Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
4. Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?
5. Welke tekenen op een panoramische röntgenopname en welke tekenen op een CBCT duiden op een risicofactor voor nervus alveolaris inferior letsel bij verwijdering van een derde molaar?
6. Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?
7. Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?

Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?

Er werden 28 studies (in de gecombineerde resultaten van de search naar prevalentie/incidentie en naar prognostische factoren) gevonden die na lezing van de fulltext wat prevalentie of incidentie betreft over een of meer aspecten van een symptomatische derde molaar (pericoronitis, verslechtering van de parodontale conditie derde molaar, cariës derde molaar, cystevorming en tumoren derde molaar, schade buurelement: verslechtering parodontale conditie, cariës, wortelresorptie) rapporteerden, en waarbij gebruik werd gemaakt van röntgenbeelden of CBCT. Eén studie voldeed weliswaar aan deze criteria maar was zeer onduidelijk over de studiestudiepopulatie (Dogan et al., 2007). Er werden geen systematische reviews gevonden. De werkgroepleden leverden nog 3 studies aan (Venta et al., 2017; Huang et al., 2014; Hasegawa et al., 2012). Zie voor de zoekstrategie [bijlage 11](#) over de vraag met betrekking tot risicofactoren voor het symptomatisch worden van een asymptomatische derde molaar.

Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van de derde molaar?

D.d. 28-7-2017 werd in Medline (via PubMed) een zoekactie verricht naar studies over de prevalentie en incidentie evenals over prognostische / risicofactoren voor het symptomatisch worden van een derde molaar. De resultaten van beide zoekacties werden gecombineerd. De zoekactie in verband met studies over prevalentie en incidentie leverde 173 treffers op, de zoekactie in verband met studies over prognostische / risicofactoren leverde 408 treffers op. Voor verdere details over de zoekstrategie zie [bijlage 11](#).¹⁶ Voor het selecteren van de literatuur werden onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Selectiecriteria voor studies over prognostische/risicofactoren voor symptomatisch worden van derde molaar

Type studies	Oorspronkelijke of systematische reviews van prospectieve en retrospectieve cohort studies en cross-sectionele studies
Type patiënten	mannen en vrouwen met een (a-)symptomatische derde molaar
Type uitkomstmaten	• pericoronitis M3 • parodontale conditie M3 • cariës M3 • cystevorming M3 • tumorvorming M3 • schade buurelement: parodontale conditie, cariës, wortelresorptie
Type setting	eerste en tweede lijn
Inclusiecriteria	publicaties in het Nederlands, Duits of Engels.
Exclusiecriteria	patiëntenseries

¹⁶ De veel geciteerde studie van McArdle en Renton (2005) over cariës in de tweede molaar en angulatie van de derde molaar werd niet geïncludeerd, omdat in deze studie wordt verondersteld dat cariës zich in de tweede molaar alleen ontwikkelt in aanwezigheid van de derde molaar. Dat hoeft geenszins het geval te zijn (Ozec et al., 2009; Chang et al., 2009).

narratieve reviews

Er werden 13 studies geselecteerd die aan de hiervoor genoemde criteria voldeden (Divaris et al., 2012; Elter et al., 2005; Falci et al., 2012; Hazza'a et al. 2009; Kang et al. 2016; Nunn et al., 2013; Ozeç et al., 2009; Toedtling et al. 2016; Yamalik et al. 2008; Wang et al. 2016; Chang et al., 2009; Nemcovsky et al., 1996; Oenninget al., 2015). De werkgroep droeg nog 5 studies aan (Polat et al., 2008; Allen et al., 2009; Li et al., 2017; Matzen et al., 2017; Ventä et al., 2017).

Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

D.d. 18 november 2016 werd in Medline (via PubMed) en de Cochrane Library (CDSR en CENTRAL) een zoekactie verricht. Deze leverde 173 treffers op. Voor verdere details zie [bijlage 11](#). Voor het selecteren van de literatuur werden onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Selectiecriteria voor studies over incidentie van postoperatieve complicaties na extractie van derde molaar

Type studies	prospectieve cohort studies
Type patiënten	mannen en vrouwen bij wie de derde molaar is geëxtraheerd
Type uitkomstmaten	- wondinfectie, - alveolitis, - schade nervus alveolaris inferior, - nabloeding, - osteoradionecrose, - medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ), - schade buurelement (parodontale conditie, schade kroon) - antrumperforatie, - kaakfractuur, - kwaliteit van leven, - pijn en zwelling
Type setting	eerste en tweede lijn
Inclusiecriteria	publicaties in Nederlands, Duits of Engels.
Exclusiecriteria	Studies die enkel patiënten met hoog risico op complicaties hebben geïncludeerd.

Tien studies (Benediktsdóttir et al., 2004; Haug et al., 2005; Blondeau, 2007; Chuang et al., 2007; Baqain et al., 2008; Al-Asfour, 2009; Cheung et al., 2010; Malkawi et al., 2011; Hasegawa et al., 2011; Bienstock et al., 2011) voldeden aan de selectiecriteria.

Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

D.d. 18 november 2016 werd in Medline (via PubMed) en de Cochrane Library (CDSR en CENTRAL) een zoekactie verricht. Deze leverde 173 treffers op. Voor verdere details zie [bijlage 11](#). Voor het selecteren van de literatuur voor de eerste vraag werden onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Selectiecriteria voor studies over risicofactoren voor postoperatieve complicaties na extractie van derde molaar

Type studies	- randomised controlled trials - prospectieve met multivariate analyse van risicofactoren waarin regressiecoëfficiënten, "percentage verklaarde variantie", of odds ratio's worden gepresenteerd voor elke potentiële risicofactor - in logistische regressiemodellen minimaal 10 events per predictor; in multi-pele regressiemodellen minimaal 2 studiedeelnemers per predictor
Type patiënten	mannen en vrouwen bij wie de derde molaar is geëxtraheerd
Type uitkomstmaten	- wondinfectie, - alveolitis, - schade nervus alveolaris inferior, - nabloeding, - osteoradionecrose, - MRONJ, - schade buurelement (parodontale conditie, schade kroon)

	• antrumperforatie, • kaakfractuur, • kwaliteit van leven, • pijn en zwelling
Type setting	eerste en tweede lijn
Exclusiecriteria	publicaties in andere talen dan Nederlands, Duits of Engels.

Zeven studies voldeden aan de selectiecriteria (Kugelberg et al., 1991; Grossi et al., 2007; Bienstock et al., 2011; Hasegawa et al., 2011, 2013; Shiratori et al., 2013; Ghaeminia et al., 2017).

Welke tekenen op een panoramische röntgenopname en welke tekenen op een CBCT duiden op een risicofactor voor nervus alveolaris inferior letsel bij verwijdering van een derde molaar?

Hiervoor werd geen systematische review verricht maar gebruik gemaakt van beschikbare literatuur (reviews).

Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?

Voor het beantwoorden van de vraag ‘Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven van patiënten na het verwijderen van verstandskiezen?’ heeft de werkgroep een search verricht in PubMed d.d. 2 februari 2017. Zie [bijlage 11](#) voor de zoekstrategie. Voor het selecteren van de literatuur werden onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Selectiecriteria voor studies over schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar

Type studies	Vergelijkende studie
Type patiënten	mannen en vrouwen van elke leeftijd bij wie (niet-) geïmpacteerd derde molaren uit de onderkaak zijn verwijderd
Interventie Controle	• mannen en vrouwen met letsel van de nervus alveolaris inferior langer dan 12 maanden • mannen en vrouwen zonder letsel van de nervus alveolaris inferior langer dan 12 maanden
Type uitkomstmaten	kwaliteit van leven (gemeten met behulp van gestandaardiseerd (mondgezondheid gerelateerde) meetinstrument)
Type setting	eerste en tweede lijn
Exclusiecriteria	publicaties in andere talen dan Nederlands, Duits of Engels.

Er werden 9 studies gevonden waarvan er één aan de inclusiecriteria voldeed (Leung et al., 2013).

Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?

Voor het beantwoorden van de vraag ‘Is het verwijderen van een asymptomatische derde molaar effectiever dan het in situ laten ervan?’, voor zover het niet-geïmpacteerd verstandskiezen betreft, heeft de werkgroep in de Cochrane database CENTRAL en Medline een literatuursearch verricht waarbij de zoekstrategie uit Ghaeminia et al. (2016) werd gehanteerd. Zie [bijlage 11](#) voor de zoekstrategie.

Voor het selecteren van de literatuur werden onderstaande selectiecriteria gebruikt.

Selectiecriteria voor studies over de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan

Type studies	• (quasi-) randomised controlled trials • quasi-randomised controlled trials en prospectieve cohort studies met follow-up van minimaal 5 jaar en studieomvang van minimaal 50 personen.
Type patiënten	mannen en vrouwen van elke leeftijd met asymptomatische ziektevrije (niet-) geïmpacteerd verstandskiezen uit boven- of onderkaak
Interventie Controle	• Verwijderen van asymptomatische derde molaar* • Retentie van derde molaar*

	*waarbij regelmatige controle door tandarts etc. bleef plaatsvinden, en derde molaar verwijderd kan zijn wanneer symptomen of ziekte aantoonbaar waren.
Type uitkomstmaten	• kwaliteit van leven, • ongewenste effecten in geval van retentie van derde molaar - pericoronitis, - infectie en osteomyelitis, - parodontale conditie, - cariës (in derde molaar of aangrenzende 2e molaar), - wortelresorptie die derde molaar of aangrenzende 2e molaar aantast, - crowding, - cystevorming, tumorvorming, • ongewenste effecten in geval van verwijderen van derde molaar - zenuwbeschadiging, - beschadiging aangrenzend gebitselement tijdens chirurgie, - bloeding, - osteonecrose gerelateerd aan medicatie/radiotherapie, - infectie, • verzuim studie of werk, • directe kosten ten gevolge van retentie of verwijdering van derde molaar en behandeling van geassocieerde symptomen of complicaties.
Type setting	eerste en tweede lijn
Exclusiecriteria	publicaties in andere talen dan Nederlands, Duits of Engels.

Twee studies voldeden aan de selectiecriteria (Venta et al., 1993; Nunn et al., 2013).

Bijlage 3. Methode beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd voor therapeutische en diagnostische studies beoordeeld met behulp van GRADE en waar nuttig gepresenteerd in een zogeheten summary of findings table (Guyatt et al., 2011). GRADE is een methode die per uitkomstmaat een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2) (Balshem et al., 2011).

Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria

Type bewijs	<i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observationele studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'. <i>Voor studies over diagnostische accuratesse:</i> Cross-sectionele studies met opeenvolgende patiënten starten in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.	
Afwaarderen	'Risk of bias'	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	– 1 Waarschijnlijk – 2 Zeer waarschijnlijk
Opwaarderen	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	<i>Alle plausibele residuele 'confounding'</i>	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

Van consistent bewijs is sprake als $\geq 75\%$ van de studies eenzelfde richting van het effect laat zien en statistisch significant is. Van beperkt bewijs is sprake in geval van één studie waarin een potentiële prognostische factor is onderzocht en deze significant was. Van conflicterend bewijs is sprake als de studies inconsistente bevindingen laten zien. Er is sprake van ontbreken van bewijs als meerdere studies geen significante associatie laten zien. Een odds ratio (OR) $<1,50$ (of $>0,67$) wordt als een zwakke associatie geduid, $1,50 \leq OR \leq 2,99$ (of $0,33 \leq OR \leq 0,67$) als een matige associatie en $OR \geq 3,0$ (of $OR < 0,33$) als een sterke associatie (Davis et al., 2013).

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken

1. Indicatiestelling. Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten?

Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?

Pericoronitis derde molaar

Prevalentie pericoronitis 3^e molaar

Setting / bronpopulatie		Aantal pati- enten	Leef- tijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie pericoronitis 3 ^e molaar
Huang et al. (2014)	Vrijwilligers uit dental practice-based research network VS. (1e lijn) Waarschijnlijk goed gemotiveerde patiënten populatie met goede leefstijlfactoren. 88% minimaal 1 x per jaar professionele reiniging gebit, 94% niet rokers.	801; met minimaal 1 M3i,s	18	49%	200 per 1.000 in geval van partieel doorgebroken/zichtbare M3i,s, 60 per 1.000 patiënten in geval van niet-zichtbare M3i,s
Venta et al., 2017	Finland population based studie (1e lijn)	6005;	52	54%	140 per 1.000 in geval van in zacht weefsel geïmpacteerde M3i,s, 30 per 1.000 in geval van in bot geïmpacteerde M3i,s

Parodontale conditie derde molaar

Prevalentie verslechterde parodontale conditie 3^e molaar

	Setting / bronpopulatie	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie verslechterde parodontale conditie 3 ^e molaar
Venta et al. (2015)	Academisch centrum Finland (1e lijn). Parodontale conditie zoals waargenomen op panoramische röntgenopname	293 (181 dentaat); 99 M3i,s	79	70%	Röntgenologisch verslechterde parodontale conditie (wijde parodontale ruimte, botdefect, radiolucentie in bifurcatie, periapicale laesie), waargenomen op panoramische röntgenopname: M3s: 180 per 1.000 elementen, M3i: 440 per 1.000 elementen (idem)
Garaas et al. (2012)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	409; met 4 asymptomatische M3i,s en 4 buurelementen	25	53%	M3i,s: 550 personen met minimaal 1 M3 met PD≥4 mm per 1.000
Blakey et al. (2002)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	329 met 4 asymptomatische M3i,s en 4 buurelementen	25	52%	M3i,s: 200 personen met minimaal 1 M3 met PD≥5 mm per 1.000

Incidentie verslechterde parodontale conditie 3^e molaar

Setting / bronpopulatie		Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Incidentie verslechterde parodontale conditie 3 ^e molaar
Fisher et al. (2012)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	179 met 4 asymptomatische derde molaren en 4 buurelementen	29	54%	M3i,s: 6.4 personen met minimaal 1 M3 met PD≥4 mm per 1.000 per jaar

Cariës derde molaar

Prevalentie cariës 3^e molaar

Setting en bronpopulatie		Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie cariës 3 ^e molaar
Chu et al. (2003)	Primary Care Clinic China (1e lijn)	2115; 3178 <i>geïmpacteerde</i> M3i	28	55%	25 per 1.000 (elementen)
Polat et al. (2008)	Verwijzing voor MKA-chirurgie Turkije	1914; 3050 <i>geïmpacteerde</i> M3i	26	57%	53 per 1.000 (elementen)
Huang et al. (2014)	Vrijwilligers uit dental practice-based research network VS (1 ^e lijn)	801; met minimaal M3i,s	18	49%	80 personen met minimaal 1 carieuze M3 per 1.000 (260 per 1.000 in geval van zichtbare M3i,s)
Allen et al. (2009)	Verwijzing naar 3 MKA units in district general hospitals in the Surrey area UK	420; 776 M3i	28	?	236 per 1.000 (elementen)
Shugars et al. (2004)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	303; 4 asymptomatische M3i,s met 4 buurelementen	27	53%	280 personen met minimaal 1 carieuze M3 per 1.000
Padhye et al. (2013)	Verwijzing voor MKA-chirurgie India	1200; 1200 (?) <i>geïmpacteerde</i> M3i	26	48%	390 per 1.000 (elementen)
Fisher et al. (2010)	Dental Atherosclerosis Risk in Communities (DARIC) study VS (1e lijn)	2003; (aantal derde molaren ?) zichtbare M3i,s	61	43%	770 personen met minimaal 1 carieuze M3 per 1.000.
Venta et al. (2015)	Academisch centrum Finland (1e lijn)	293 (181 dentaat); 99 M3i,s	79	70%	800 per 1.000 (elementen)
Venta et al. (2017)	Finland population based studie (1e lijn)	6005; 5665 M3i,s	52	54%	680 per 1.000 (doorgebroken elementen) 480 per 1.000 (in zacht weefsel <i>geïmpacteerde</i> elementen)

Incidentie cariës 3^e molaar

		Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Incidentie cariës 3 ^e molaar
Von Wowern et al. (1989)	Vrijwilligers (studenten tandheelkunde) Denemarken	70; 130 asymptomatische <i>geïmpacteerde</i> M3i	20	66	4 per 1.000 elementen per jaar (occlusaal ?)
Shugars et al. (2005)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	211; met minimaal één asymptomatische M3i,s tot op occlusaal niveau doorgebroken	27	55%	13 personen met minimaal 1 carieuze derde molaar per 1.000 per jaar (cariës prevalentie alleen op discrete punten? Zie Divaris) (occlusaal)
Fisher et al. (2012)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	179; met 4 asymptomatische M3i,s en 4 buurelementen	29	54%	30 personen met minimaal 1 carieuze derde molaar per 1.000 per jaar (occlusaal)
Huang et al. (2014)	Vrijwilligers uit dental practice-based research network VS (1 ^e lijn)	801; met minimaal 1 M3i,s	18	49%	33 per 1.000 persoon-jaar (occlusaal)
Divaris et al. (2012)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	215; met minimaal één M3i,s tot op occlusaal niveau doorgebroken	26	53%	110 carieuze laesies per 1.000 personen per jaar (occlusaal)

Cysten en tumoren

Prevalentie cysten en tumoren

	Setting en bronpopulatie	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie cysten en tumoren
Chu et al. (2003)	Primary Care Clinic China (1e lijn)	2115; 3178 <i>geïmpacteerde</i> M3i	28	55%	6 cysten en 2 tumoren per 1.000 elementen
Shin et al. (2016)	Academisch centrum MKA-chirurgie Zuid-Korea	17535; 20802 <i>geïmpacteerde</i> M3i	26	42%	6 cysten en 2 tumoren per 1.000 elementen (loopt op naarmate patiënt ouder is (1%; 30-39; 2% 40-49; c. 10% 50+))
Venta et al. (2015)	Academisch centrum Finland (1e lijn)	293 (181 dentaat); 99 M3i,s	79	70%	20 cysten per 1.000 elementen (0 tumoren)
Patil et al. (2014)	Academisch centrum MKA-chirurgie India	4133; 5486 <i>geïmpacteerde</i> M3i,s	34	36%	22 cysten en 12 tumoren (2 maligne) per 1.000 elementen
Guven et al. (2000)	Academisch centrum MKA-chirurgie Turkije	7582; 9994 <i>geïmpacteerde</i> M3i,s	29	NR	23 cysten en 8 tumoren (2 maligne) per 1.000 elementen
Stathopoulos et al. (2011)	Academisch centrum MKA-chirurgie Griekenland	417 monsters van <i>geïmpacteerde</i> M3i,s voor histopathologisch onderzoek	33	NR	27 cysten en 8 tumoren (0 maligne) per 1.000 elementen

Schade buurelement (parodontale conditie)

Prevalentie verslechterde parodontale conditie buurelement van derde molaar

	Setting en bronpopulatie	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie verslechterde parodontale conditie buurelement van derde molaar
Chu et al. (2003)	Primary Care Clinic China (1e lijn)	2115; 3178 <i>geïmpacteerde</i> M3i	28	55%	87 per 1.000 elementen; röntgenologisch botverlies > 5mm
Polat et al. (2008)	Verwijzing naar academisch centrum voor chirurgie 3e molaar Turkije	1914; 3050 <i>geïmpacteerde</i> M3i	26	57%	89 per 1.000 (botverlies > 3 mm; in geval van meer dan één laesie voor een M2, telde elke laesie individueel)
Nunn et al. (2013)	Veterans Affairs Dental Longitudinal Study (1e lijn)	416; 804 M3i,s	46	NR	<i>Röntgenologisch botverlies > 20%</i> 92 per 1.000 elementen (doorgebroken) 169 per 1.000 elementen (in het bot <i>geïmpacteerde</i>) 280 per 1.000 elementen (in zacht weefsel <i>geïmpacteerde</i>) <i>Pocketdiepte > 4mm</i> 71 per 1.000 elementen doorgebroken 67 per 1.000 elementen (in het bot <i>geïmpacteerde</i>) 320 per 1.000 elementen (in zacht weefsel <i>geïmpacteerde</i>)
Venta et al. (2017)	Population based studie Finland van derde molaren in M3i en M3s (1e lijn)	6005; 5665 M3i,s	52	54%	<i>Pocketdiepte ≥ 4 mm</i> 400 per 1.000 elementen (doorgebroken) 330 per 1.000 elementen (in het bot <i>geïmpacteerde</i>) 360 per 1.000 elementen (in zacht weefsel <i>geïmpacteerde</i>)

Blakey et al. (2002)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	329 met 4 asymptomatische derde molaren en 4 buurelementen	25	52%	150 personen met minimaal 1 M2 met PD $\geq$ 5 mm per 1.000
Li et al. (2016)	Department of Periodontology, Military Medical University, China	1958; 4057 M3i,s	37	NR	410 per 1.000 elementen (conform Schei rule; > 20% alveolair botverlies. In geval van meer dan één laesie voor een M2, telde elke laesie individueel)
Garaas et al. (2012)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	409; met 4 asymptomatische M3i,s en 4 buurelementen	25	53%	460 personen met minimaal 1 M2 met PD $\geq$ 4 mm per 1.000
Huang et al. (2014)	Vrijwilligers uit dental practice-based research network VS (1 ^e lijn)	801; met minimaal 1 M3i,s	18	49%	590 personen met minimaal 1 M2 met PD $\geq$ 4 mm per 1.000

Schade buurelement (cariës)

Prevalentie cariës buurelement van derde molaar

	Setting en bronpopulatie	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie cariës buurelement van derde molaar
Chu et al. (2003)	Primary Care Clinic China(1e lijn)	2115; 3178 <i>geïmpacteerd</i> M3i	28	55%	74 per 1.000 (elementen; M2 distaal; klinisch en röntgenbeelden)
Polat et al. (2008)	Verwijzing voor MKA-chirurgie Turkije	1914; 3050 <i>geïmpacteerd</i> M3i	26	57%	126 per 1.000 (elementen; M2 distaal; röntgenfoto)
Srivastava et al. (2017)	Verwijzing naar academisch centrum MKA-chirurgie India	150; 200 <i>geïmpacteerd</i> M3i	18+	45%	375 per 1.000 (elementen; M2 distaal; o.b.v. röntgenfoto)
Falci et al. (2012)	MKA-centrum universiteitsziekenhuis Brazilië	N?; 246 partieel doorgebroken M3i	24	72%	134 per 1.000 (elementen; klinisch en röntgenfoto)
Chang et al. (2009)	Verwijzing naar MKA centrum Samsung Medisch Centrum, Zuid-Korea	786; 883 M3i	28	61%	172 per 1.000 (elementen; M2 distaal; klinisch en röntgenfoto)
Ozec et al. (2009)	MKA-centrum universiteitsziekenhuis, Turkije	485; 585 partieel doorgebroken M3i	24	72%	200 per 1.000 (elementen; klinisch en röntgenfoto)
Toedtling et al. (2016)	Verwijzing naar University Dental Hospital in Manchester, UK	210; 224 M3i	29	54.5%	380 per 1.000 (elementen; M2 distaal; klinisch + röntgenfoto)
Kang et al. (2016)	MKA-centrum universiteitskliniek China	469; 500 M3i	29	56%	520 per 1.000 (elementen; CBCT)
Nunn et al. (2013)	Veterans Affairs Dental Longitudinal Study (1e lijn)	416; 804 M3i,s	46	NR	401 per 1.000 elementen (doorgebroken) 168 per 1.000 elementen (in het bot <i>geïmpacteerd</i>) 320 per 1.000 elementen (in zacht weefsel <i>geïmpacteerd</i>) (op basis van röntgenfoto)

Shugars et al. (2004)	Academisch centra VS (vrijwilligers)	303; 4 asymptomatische M3i,s met 4 buurelementen	27	53%	740 personen met minimaal 1 carieuze M2 of M1 per 1.000 (alle oppervlakken; klinisch + röntgenfoto)
------------------------------	--------------------------------------	--	----	-----	---

Schade buurelement (wortelresorptie)

Prevalentie wortelresorptie buurelement van derde molaar

	Setting en bronpopulatie	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	% vrouw	Prevalentie wortelresorptie buurelement van derde molaar
Chu et al. (2003)	Primary Care Clinic China (1e lijn)	2115; 3178 <i>geïmpacteerde</i> M3i	28	55%	4 per 1.000 (elementen) (op basis van röntgenfoto)
Wang et al. (2016)	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Stomatology, Nanjing Medical University China	216; 362 mesiaal en horizontaal <i>geïmpacteerde</i> M3i	30	49%	202 per 1.000 (elementen)(op basis van CBCT)
Oenning et al. (2015)	University of Campinas, School of Dentistry at Piracicaba, Sao Paulo, Brazil	116; 174 mesiaal en horizontaal <i>geïmpacteerde</i> M3i	24	60%	494 per 1.000 (elementen) (op basis van CBCT)
Yamaoka et al. (1999)	Verwijzing voor MKA-chirurgie Japan	3174; minimaal 1 M3i en 1 M2i aanwezig	30	55%	13 per 1.000 (elementen; mannen) 3 per 1.000 (elementen; vrouwen) (op basis van röntgenfoto)
Li et al. (2016)	Department of Periodontology, Military Medical University, China	1958; 4057 derde molaren M3i,s	37	NR	8-24 per 1.000 (elementen afhankelijk van impactiestatus M3) (op basis van röntgenfoto)
Nemcovsky et al. (1996)	The Maurice and Gabriela Gold-schieger School of Dental Medicine, Tei Aviv Universi-ty, Tel Aviv, Israel	202; 186 niet-doorgebroken M3i,s	29	43%	242 per 1.000 (elementen) (op basis van röntgenfoto)

Wat zijn risicofactoren voor het symptomatisch worden van een derde molaar?

Studiekenmerken, en incidentie van postoperatieve complicaties na extractie van derde molaar

Study	Aim	Setting	Inclusion (IC) and exclusion criteria (EC)	Number of patients; age; gender (%F)	Study duration
Yamalik & Bozkaya, 2008	To describe the characteristics of the mandibular third molar at highest risk for acute pericoronitis using clinical and radiographic analysis.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Gazi, Ankara, Turkey	IC: patients with pericoronitis mandibular third molar	102; 23y; 60%	
Hazza'a et al., 2009	To investigate the association between pericoronitis and the angular position, state of eruption, and the depth of impaction of mandibular third molars.	Faculty of Dentistry at the Jordan University of Science and Technology in Irbid, Jordan	IC: patients with pericoronitis but without radiographic signs of periodontal disease or other pathological conditions affecting the mandibular third molar.	242; 25y; 55%	6 mo
Divaris et al. (2012)	To study the third molar occlusal caries incidence and identify related patient-level	2 academic clinical centers University of North Carolina USA	IC: all subjects (14-45y) with at least 1 third molar erupted at the occlusal plane at enrollment that was retained for follow-up for at least 1 year	215; 26y; 53%	48 mo

	sociodemographic, dental behavior, and clinical risk factors.				
Ozec et al., 2009	To evaluate the prevalence of second molar distal caries in a Turkish population and to determine the factors that affect it.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Cumhuriyet University, Dental School, Sivas, Turkey	IC: Partially erupted third molars (in which the tooth has penetrated the mucosa but is partially covered by bone or soft tissue, or both), whether reaching the occlusal plane or not.	485; 25y; NR	NR
Falci et al., 2012	To verify, using periapical radiographs, whether a partially erupted mandibular third molar is a factor in the presence of dental caries on the distal surface of the adjacent second molar	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dentistry School, Federal University of Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, MG, Brazil;	IC: NR	246; 24y; 72%	NR
Kang et al., 2016	To analyze the effect of the eruption status of the mandibular third molar (MTM) on distal caries in the mandibular second molar (MSM) by cone-beam computed tomography (CBCT)	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, Tongji University, Shanghai, China	IC: All CBCT images were required to adequately display the relationship between the second molar and the adjacent third molar. EC: Images of the involving teeth that displayed root resorption, extensive carious lesions, or cystic lesions were excluded	469; 29y; 56%	36 mo
Toedtling et al., 2016	To establish the prevalence of distal caries (DC) in the mandibular second molar and to assess the outcomes of these diseased teeth in our population. Further aims were to identify associated risk factors and to design a protocol for prevention	The University of Manchester School of Dentistry, University of Leeds Leeds Dental School,	IC: patients that had been referred by general dental practitioners for lower wisdom tooth assessment or related issues for example, signs or symptoms suggestive of mandibular third molar pathology EC: Patients with absent mandibular second molars	210; 29y; 54.5%	3 mo
Chang et al., 2009	To analyze the correlation parameters between the distal caries of the mandibular second molars (M2Ms) and the eruption status of the mandibular third molars (M3Ms)	Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Samsung Medical Center, South Korea	NR	786; 28y; 61%	70 mo
Polat et al., 2008	To determine the association between commonly found pathologic conditions and angulations and impaction depths of lower third molar teeth	Oral and Maxillofacial Surgery Clinic, Faculty of Dentistry, Cumhuriyet University.	NR	1914; 26y; 57%	96 mo
Li et al. 2016	To investigate the influence of non-impacted third molars (N-M3s) on the pathologies of the adjacent second molars (A-M2s).	National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Periodontology, School of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an, China	IC: patients ≥ 19 y. EC: Patients with craniofacial anomalies (e.g., cleidocranial dysplasia or Down's syndrome), maxillofacial cysts or tumors, trauma or fracture to the jaw, less than two-thirds of M3 root formation, incomplete records or poor-quality OPGs and those undergoing orthodontic therapy were excluded. Quadrants with missing M2s or extensive caries affecting M2s or M3s were also excluded	2395; 37y; NR	2 mo
Allen et al., 2009	To identify the prevalence of caries in lower third molars and the distal aspect of corresponding lower second molars in patients referred for lower third molar assessment	Department Oral and Maxillofacial Surgery in 3 hospitals Surrey, UK	IC and EC NR. consecutive patients	420; 28y; %F NR	5 mo

Elter et al., 2005	To assess the association between the presence of visible third molars and periodontal pathology in a community-dwelling sample of middle-aged and older adults	ARIC study, targeted 4 sites in the United States: Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi; Suburbs of Minneapolis, Minnesota; and Washington County, Maryland. USA	IC: all dentate. ARIC (Atherosclerosis. Risk in Communities) participants aged 52 to 64 years	6793; 62y; 54%	48 mo
Wang et al., 2016	To assess the incidence and risk factors of ERR in second molars with mesially and horizontally impacted mandibular third molars using cone beam computed tomography (CBCT) images	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Stomatology, Nanjing Medical University China	IC: patients with mesioangular or horizontal impacted mandibular third molars. EC: the impacted molars associated with cystic or tumor lesions, tumors or bone defects extending to the posterior mandible, the impacted molars with less than two thirds of root, the adjacent second molars showing extensive carious lesions, crowns or distal fillings as well as root canal therapies, the second molars extracted or simultaneously impacted, low quality of CBCT image due to the presence of high-density materials or other reasons which jeopardized unambiguous view of local anatomy and structures.	216; 30y; 49%	24 mo
Oenning et al., 2015	To investigate the presence of external root resorption (ERR) in second molars adjacent to horizontally and mesioangular impacted mandibular third molars by cone-beam computed tomography	University of Campinas, School of Dentistry at Piracicaba, Sao Paulo, Brazil	IC: second molar adjacent to a horizontally or mesioangular impacted mandibular third molar in the field of view (FOV). EC: Images of completely erupted third molars, impacted teeth associated with cystic or tumor lesions, nonodontogenic tumors or bone defects extending to the posterior mandible, third molars with less than two thirds of root developed, and second molars showing extensive carious lesions.	116; 24y; 60%	36 mo
Nemcovsky et al., 1996	To determine the prevalence of root resorption in second molars adjacent to non-erupted third molars, its association to age and gender of the patient, location and inclination of the non-erupted third molar and to distal bone support of the 2nd molars.	The Maurice and Gabriela Goldschieger School of Dental Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel	IC: Only clinically undetectable 3rd molar cases	202; 29y; 43%	NR
Matzen et al., 2017	To identify risk factors for pathosis related to mandibular third molars observed in CBCT	Section of Oral and Maxillofacial Surgery and Pathology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University (for mandibular third molar removal)	IC: superimposition of the second and third molars assessed in a panoramic image taken prior to the CBCT. EC: Cases in which a medium or large field-of-view (FOV) was used; cases with artifacts that obscure the areas of interest	320; 26y; 54%	60 mo
Venta et al., 2017	To assess clinical and radiographic signs of disease in third molars within a population that is representative of the Finnish adult population aged 30 years and older.	Population based study in Finland	No in- and exclusion criteria	6005; 52,5y; 54%	24 mo

Nunn et al., 2013	To evaluate the association of retained asymptomatic third molars with risk of adjacent second molar pathology (caries and/or periodontitis), based on third molar status (i.e., absent, erupted, or unerupted).	1.231 volunteers enrolled in the Dental Longitudinal Study (Boston, MA, USA)	No in- and exclusion criteria	416; 46y; gender?	20+ years of follow-up
--------------------------	--	--	-------------------------------	-------------------	------------------------

Pericoronitis derde molaar

Prognostische/risicofactoren pericoronitis M3

Potentiële prognostische/risicofactor	Yamalik & Bozkaya, 2008 (M3i)**	Hazza'a et al., 2009 (M3i)**
Percentage occlusale bedekking door operculum	U: S* (75% bedekking meest prevalent)↑	-
Weefsel inklemming (impingement) door een tegenover gelegen element in de bovenkaak	U: NSS	-
Angulatie mandibulaire 3e molaar	U: S* (verticale impactie meest prevalent)↑	U: S* (verticaal meest prevalent) ↑
Eruptieniveau 3e molaar in de onderkaak / Pell & Gregory class	U: S* (kroon ter hoogte occlusale vlak meest prevalent) ↑	U: S* (Klasse A = kroon ter hoogte van of boven occlusaal vlak meest prevalent) ↑
Mate van eruptie (volledig, partieel, niet)		U: S* (partieel meest prevalent) ↑
Leeftijd	-	U: S* (meest prevalent leeftijdsgroep 21-25j)↑

Legenda.

§ NS: $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ↑: groter risico; ↓: lager risico; M: multivariate analyse; U: univariate analyse.

** Er werden geen odds ratio's of ander effectmaten gerapporteerd.

Cariës derde molaar

Prognostische/risicofactoren cariës derde molaar

Potentiële prognostische/risicofactor	Divaris et al, 2012 (M3i,s doorgebroken tot occlusale vlak)	Polat et al., 2008 (geïmpacteerd M3i)	Allen et al. (2009) (geïmpacteerd en niet-geïmpacteerd M3i)
Angulatie mandibulaire 3 ^e molaar ($>30^\circ$ = mesio-angulair en horizontaal)	-	U: S*↑	U: OR=1,6 (95% BI: NR) S* (mesio-angulair)↑
Eruptiestatus 3 ^e molaar	-	-	-
Opleidingsniveau (hoger vs lager opgeleid)	M: IRR 0.76↓	-	-
Frequentie poetsen (2x of meer daags vs 1x daags)	M: IRR 0.70↓	-	-
Frequentie flossen (niet vs twee of meer keren per week)	M: IRR 0.84↓	-	-
Roken (j/n)	M: IRR 2.00↑	-	-
Etniciteit (anders vs. wit)	M: IRR 1.47↑		
	Opmerking: IRR's van leeftijd, sekse, inkomensklasse, hoe lang geleden laatste bezoek tandarts, toename caries eerste en toename caries tweede molaar waren geen relevante prognostische factoren.		

Legenda. § NS: $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ↑: groter risico; ↓: lager risico; M: multivariate analyse; U: univariate analyse. IRR: incidence rate ratio (verhouding tussen twee incidentiecijfers; incidentie uitgedrukt als aantal nieuwe cariës gevallen per persoon-jaar.

Schade buurelement: cariës aangrenzende tweede molaar

Potentiële prognostische/risicofactoren schade buurelement (cariës aangrenzende tweede molaar)

Potentiële prognostische/risicofactor	Ozec et al., 2009 (partieel doorgebroken M3i)	Falci et al., 2012 (partieel doorgebroken M3i)	Kang et al., 2016 (M3i)	Toedling et al., 2016 (M3i)	Chang et al., 2009 (M3i)	Polat et al. (2008) (geïmpacteerd M3i)	Li et al., 2016 (M3i)	Allen et al., 2009 (M3i)	Nunn et al., 2013 (M3i en M3s)
Aanwezigheid 3^e molaar (afwezig is referentiegroep)							Cross-sectionele analyse: niet-geïmpacteerd M: 1.10 (0.89, 1.35) NS§; geïmpacteerd M: OR=2.36 (1.96, 2.85)↑ (gecontroleerd in analyse voor gender en leeftijd)		Cross-sectionele analyse: doorgebroken M: OR=1.73 (1.23, 2.43) ↑; In weke delen geïmpacteerd M: OR=1.24 (0.61, 2.52) NS§; In het bot: geïmpacteerd M: OR=0.55 (0.30, 1.01) NS§; Longitudinale analyse: doorgebroken M: RR= 2.53 (1.55, 4.14)↑; In weke delen geïmpacteerd M: RR= 0.83 (0.11, 6.04) NS§; In het bot geïmpacteerd M: RR= 1.44 (0.55, 3.72) NS§ (gecontroleerd in analyse voor leeftijd, roken, opleidingsniveau)
3^e molaar op en onder glazuur-cement grensbeneden amelocementale junctie	U: S*↑	-	-	U: S*↑	-	-	-	-	-
Afstand 2^e en 3^e molaar	-	M: NS§ (3≤afstand<10 mm)	M: OR=4.11 (2.1-7.9) (6≤afstand<8 mm) ↑ M: OR=2.19 (1.0-4.6) (8≤afstand < 15 mm)↑	-	U: S*↑ (afstand 7-9 mm)	-	-	-	-
Mate van impactie 3^e molaar	-	-	M: OR=2.53 (1.1-6.0) (Pell & Gregory klasse A)↑	-	U: S*↑ (Pell & Gregory klasse A)	-	-	-	-
Angulatie mandibulaire 3^e molaar (>30°=mesio-angulair en horizontaal)	U:S*↑	M: OR=8.50 (1.7-43.8)↑	M: OR=3.51 (1.9-6.5) (43°-73°)↑	U: S*↑	U: S* (40° - 80°)↑	U: S*↑	-	U: OR=9.4 (95% BI: NR)↑	-

Leeftijd	U: S*↑	M: niet gerap- porteerd (ge- bruikt voor 'adjustment') U: 23-57y vs. 16-22y; OR=2.48 (1.7- 5.3)↑	M: OR=2.18 (1.4- 3.3) (leeftijd ≥27)↑	-	U: S*↑	-	-	U: NS\$	-
Sekse (man)	-	M: OR=3.31 (1.4-7.7)↑	M: NS\$	-	-	-	-	-	-

Legenda. \$ NS: p> 0.05; * p<0,05; ↑: groter risico; ↓: lager risico; M: multivariate analyse; U: univariate analyse.

Schade buurelement: parodontale conditie aangrenzende tweede molaar

Prognostische/risicofactoren schade buurelement (parodontale conditie van aangrenzende tweede molaar)

Potentiële prognostische/risicofactor	Li et al, 2016* (M3i,s)	Polat et al., 2008 (geïmpacteerde M3i)	Elter et al., 2005 (M3i,s)	Matzen et al., 2017 (M3i)	Nunn et al., 2013 (M3i,s)
Aanwezigheid 3^e molaar (al of niet in combinatie met eruptiestatus); Referentiecategorie=M3 afwezig	Botverlies Cross-sectionele multi- variabele analyse <u>Niet-geïmpacteerde M3i</u> OR=1.35 (1.07, 1.71)↑ <u>Niet-geïmpacteerde M3s</u> OR=2.44 (1.94, 3.08)↑ <u>geïmpacteerde M3i</u> OR=6.24 (5.02, 7.77)↑ <u>geïmpacteerde M3s</u> OR= 1.46 (1.13, 1.90) ↑ (gecontroleerd in analyse voor gender en leeftijd)	-	M: OR=1.5 (1.3-1.6)↑	-	(1.botverlies / 2.pocketdiep-te > 4mm) Cross-sectionele multivari- ate analyse: <u>doorgebroken</u> 1)OR=1.59 (0.85, 2.95) NS\$ 2)OR=0.76 (0.42, 1.40) NS\$ <u>In weke delen geïmpacteerd</u> 1)OR=4.93 (1.59, 15.2)↑ 2)OR=3.98 (1.57, 10.1)↑ <u>In het bot: geïmpacteerd</u> 1)OR=2.64↑ (1.31, 5.34) 2)OR=0.58 (0.23, 1.47) NS\$ Longitudinale analyse: <u>doorgebroken</u> 1)RR= 1.49 (0.96, 2.31) NS\$ 2)RR=1.87 (1.25, 2.79) ↑ <u>In weke delen geïmpacteerd</u> 1)RR=9.15 (4.63, 18.1)↑ 2)RR=6.41 (2.92, 14.1)↑ <u>In het bot geïmpacteerd</u> 1)RR= 3.09 (1.83, 5.22) ↑ 2)RR=1.60 (0.96, 2.67) NS\$

					(gecontroleerd in analyse voor leeftijd, roken, opleidingsniveau)
Bovenkaak/onderkaak	-	-	M: NS [§]	-	
Angulatie 3 ^e molaar in de onderkaak ([>30°]=mesio-angulair en horizontaal)	-	U: S*↑	U: OR=1.6↑ (95% BI: NR) (mesio-angulair)	Botverlies Mesio-angulair ↑ M: Obs1: OR=18.0 (8.7-37) M: Obs2: OR=85 (23-309) M: Obs3: OR=16 (4.8-53) Horizontaal ↑ M: Obs1: OR=61 (25-146) M: Obs2: OR=573 (126-2605) M: Obs3: OR=68 (20-235)	
Opleidingsniveau (hoger vs lager opgeleid)	-	-	M: NS [§]	-	
Laatste bezoek tandarts (≥ 1 j)	-	-	M: OR=1.1 (1.04-1.3)↑	-	
Reden laatste bezoek (noodzaak vs reguliere controle)	-	-	M: OR=1.6 (1.4-1.7)↑	-	
Roken (j/n)	-	-	M: OR=2.5 (2.3-2.8) ↑	-	
Etniciteit (anders vs. wit)	-	-	M: NS [§]		
Sekse	-	-	M: OR=1.6 (1.5-1.7)↑ vrouw=referentiecategorie	M: Obs1: 1.5 (0.95-2.5) NS [§] M: Obs2: 1.8 (1.1-3.1) ↑ M: Obs3: 1.3 (0.8-2.1) NS [§] Man=referentiecategorie	
Leeftijd (62-74 vs. 52-61/ continu oplopend)	-	-	M: OR=1.2 (1.1-1.3)↑	M: Obs1: OR=1.1 (1.0-1.1) NS [§] M: Obs2: OR=1.1 (1.0-1.1) NS [§] M: Obs3: OR=1.0 (0.98-1.1) NS [§]	

* Legenda. M3s=M3 in bovenkaak; M3i=M3 in onderkaak; G=geïmpacteerd; NG= niet-geïmpacteerd; § NS: p> 0.05; * p<0,05; ↑: groter risico; ↓: lager risico; M: multivariate analyse; U: univariate analyse. IRR: incidence rate ratio (verhouding tussen twee incidentiecijfers; incidentie uitgedrukt als aantal nieuwe cariës gevallen per persoon-jaar).

Schade buurelement: wortelresorptie tweede molaar

Prognostische/risicofactoren schade buurelement (wortelresorptie aangrenzende tweede molaar)

Potentiële prognostische/risicofactor	Li et al, 2016* (M3i,s wel & niet geïmpacteerd)	Wang et al., 2016 (M3i mesiaal en horizontaal geïmpacteerd)	Oenning et al., 2014 (M3i mesiaal en horizontaal geïmpacteerd)	Nemcovsky et al., 1996 (niet doorgebroken M3i,s)	Matzen et al., 2017 (M3i)
Aanwezigheid 3e molaar	MN+G, M: NS [§] MN+NG, M: NS [§] MX+G, M: OR=5.77 (2.80, 11.91) S* MN+NG, M: NS [§]	-	-	-	-
Bovenkaak/onderkaak	-	-	-	U: NS [§]	-
Diepte van de impactie / cervicaal contact 2^e molaar (Ja)	-	M: OR=0.41 (S*)/0.56 (NS [§]) (Pell & Gregory klasse B laagste risico)	U: S*↓ (onder cervicale lijn) (Pell & Gregory klasse B en C lager risico dan klasse A)	U: S* (Resorption was more frequent when contact or closest point to the 2 nd molar was apical than middle or cervical) ↑	M: Obs1: OR=1.9 (1.1-3.3) ↑ M: Obs2: OR=2.0 (1.2-3.3) ↑ M: Obs3: OR=3.2 (1.9-5.3) ↑
Angulatie mandibulaire 3e molaar ([>60°] mesio-angulair en horizontaal)	-	-	-	U: S* (mesio-angulair) ↑	Mesio-angulair ↑: M: Obs1: OR=20 (4.6-84) M: Obs2: OR=107 (15-791) M: Obs3: OR=10 (5.0-23) Horizontaal ↑: M: Obs1: OR=16 (3.7-72) M: Obs2: OR=120 (69-906) M: Obs3: OR=13 (5.7-28)
Sekse (man)	-	M: NS [§]	U: NS [§]	U: NS [§]	M: Obs1: OR=1.0 (0.6-1.7) M: Obs2: OR=.9 (.6-1.4) M: Obs3: OR=.9 (.6-1.4)
Leeftijd	-	M: OR=2.47 S* (lft ≥35)↑	U: S* (lft <25)↓	U: S* (lft>30) ↑	M: Obs1: OR=1 (.97-1.1) M: Obs2: OR=.96 (.9-1.0) M: Obs3: OR=1.0 (.96-1.0)

Legenda. M3s=M3 in bovenkaak; M3i=M3 in onderkaak; § NS: p> 0.05; * p<0,05; ↑: groter risico; ↓: lager risico; M: multivariate analyse; U: univariate analyse.

Voorspellen symptomatisch worden asymptomatische derde molaar

Effect van individuele prognostische/risicofactor op verschillende aspecten van pathologie van derde molaar in jongere leeftijdsgroep

Potentiële prognostische/risicofactor	Plausibele prevalentie in de eerste lijn in afwezigheid van potentiële prognostische factor*	Effectgrootte (Odds ratio)	Naar relatief risico geconverteerde effectgrootte op basis van plausibele prevalenties	Kans op vermelde uitkomst bij aanwezigheid van potentiële prognostische factor
Uitkomst: cariës M3i				
Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	25 - 260 per 1000	OR=1.60	RR=1.58/1.38	40 - 359 per 1000
Uitkomst: Cariës naastgelegen M2i				

Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	74 per 1000	OR=3.51	RR=2.96	219 per 1000
Impactie klasse A (Pell & Gregory)	74 per 1000	OR=2.53	RR=2.27	168 per 1000
Uitkomst: verslechterde parodontale conditie naastgelegen M2i				
Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	87 per 1000 (röntgenologisch) 590 per 1000 (pocket > 4 mm)	OR=1.60 OR=1.60	RR=1.52 RR=1.18	132 per 1000 696 per 1000
Uitkomst: verslechterde parodontale conditie naastgelegen M2i,s				
Geïmpacteerd M3i,s (ten opzichte van afwezige M3i,s)	87 per 1000 (röntgenologisch) 590 per 1000 (pocket > 4 mm)	OR=2.64 OR=2.64	RR=2.31 RR=1.34	201 per 1000 791 per 1000
* Bron: conclusies paragraaf prevalentie en incidentie				

Effect van individuele prognostische/risicofactor op verschillende aspecten van pathologie van derde molaar in oudere leeftijdsgroep

Potentiële prognostische factor	Plausibele prevalentie <i>in de eerste lijn</i> in afwezigheid van potentiële prognostische factor*	Effectgrootte (Odds ratio)	Naar relatief risico geconverteerde effectgrootte op basis van plausibele prevalenties	Kans op vermelde uitkomst bij aanwezigheid van potentiële prognostische factor
Uitkomst: cariës M3i				
Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	770 - 800 per 1000	OR=1.60	RR=1.09/1.08	840- 860 per 1000
Uitkomst: Cariës naastgelegen M2i				
Leeftijd (circa ≥27j)	168-320 per 1000	OR=2.18	RR=1.82/1.58	306 - 506 per 1000
Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	168-320 per 1000	OR=3.51	RR=2.47/1.95	415 - 624 per 1000
Impactie klasse A (Pell & Gregory)	168-320 per 1000	OR=2.53	RR=2.01/1.70	338 - 544 per 1000
Uitkomst: verslechterde parodontale conditie naastgelegen M2i				
Angulatie = mesio-angulair en horizontaal	169-280 per 1000 (röntgenologisch) 67-330 per 1000 (pocket >4 mm)	OR=1.60 OR=1.60	RR=1.45/1.37 RR=1.54/1.34	245 - 384 per 1000 103 - 442 per 1000
Uitkomst: verslechterde parodontale conditie naastgelegen M2i,s				
Geïmpacteerd M3i,s (ten opzichte van afwezige M3i,s)	169-280 per 1000 (röntgenologisch) 67-330 per 1000 (pocket >4 mm)	OR=2.64 OR=2.64	RR=2.07/1.81 RR=2.38/1.71	350 - 507 per 1000 159 - 564 per 1000
* Bron: conclusies paragraaf prevalentie en incidentie				

Wat is de incidentie van postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

Studiekenmerken, en incidentie van postoperatieve complicaties na extractie van derde molaar

Study	Aim	Setting	Inclusion (IC) and exclusion criteria (EC)	Number of molars (maxilla [MX] mandibula [MN])	Study duration
Al-Asfour 2009	To evaluate the rate of postoperative infection and other complications after the surgical removal of impacted mandibular third molars	Kuwait University Dental Center	IC: nonuse of antibiotics both before and after surgery	130 (MN) fully or partially bone-impacted	NR
Baqain 2008	To estimate the frequency of postoperative complications after mandibular third molar (M3) surgery and identify the risk indicators.	University of Jordan Hospital, Amman	IC: ASA class I, mucoperiosteal flap was to be raised during the operation	245 (MN) Partial bony Impaction: 66%	April 2006 -

			EC: patients with systemic diseases, patients on medications, female patients who were pregnant or lactating, and those on oral contraceptives.		April 2007
Ben-ediktsdottir 2004	To identify risk indicators for extended operation time and and postoperative complications after removal of mandibular third molars	The Royal Dental College, University of Aarhus	IC: third molar fully or partially impacted in bone, no systemic diseases that could interfere with operation time and increase likelihood of postoperative complications. Females taking oral contraceptives were included.	388 (MN)	NR
Bienstock 2011	1) to estimate the duration of disability after third molar removal and 2) to identify factors associated with prolonged recovery	AAOMS data registry USA	IC: all subjects aged 25 years or older who have had at least 1 third molar extracted and returned for at least 1 postoperative visit. EC: no exclusion criteria.	8,748 (MX+MN)	January 2001-December 2001
Blondeau 2007	To evaluate the incidence of various complications, including alveolitis, infection and paresthesia of the inferior alveolar nerve, in association with removal of impacted mandibular third molars. The relation between these 3 complications and several clinical variables (age, sex, degree of impaction, surgical difficulty and use of oral contraceptives) was also examined.	Private dental practice Canada	IC: patients with impacted mandibular third molars. EC: no patients were excluded	550 (MN)	January 1 -December 31, 2003
Cheung 2010	To determine the incidence of subsequent neurosensory deficit due to inferior alveolar nerve (IAN) and lingual nerve (LN) injury, to examine possible contributing risk factors and to describe the pattern of recovery	Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong	IC: NR. EC: Patients with conditions that were associated with the lower third molars, such as cysts and tumors, or with any preexisting neurosensory deficit related to the IAN and LN	4338 (MN)	January 1998-October 2005
Chuang 2007	To estimate the frequency of complications after third molar (M3) surgery, with age as the primary risk factor.	AAOMS data registry USA	IC: all subjects who have had at least 1 third molar extracted and returned for at least 1 postoperative visit. EC: no exclusion criteria.	8748 (MX + MN)	January 2001- December 2001
Hasegawa 2011	In the present study, we investigated the multivariate relationships among risk factors and hypoesthesia of the lower lip	Department of Oral and Maxillo-facial Surgery, Kobe Steel Hospital Japan	Not reported	2.524 (MN)	April 2006-April 2009
Haug 2005	To assess the frequency of complications of third molar surgery, both intraoperatively and postoperatively, specifically for patients 25 years of age or older	AAOMS data registry USA	IC: all subjects aged 25 years or older who have had at least 1 third molar extracted and returned for at least 1 postoperative visit. EC: no exclusion criteria	8,333 (MX + MN)	January 2001-December 2001
Malkawi 2011	To evaluate the incidence of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars (L8) and the risk factors and clinical variables associated with these complications.	Jordan University Hospital, Amman	IC: not reported. EC: Patients with any medical problem that might affect immunity or contraindicate surgery such as diabetes, cardiovascular disease, bleeding disorders, kidney or liver	550 (MN)	NR

		disease, respiratory disease, AIDS, hepatitis B or C.		
--	--	---	--	--

Incidentie van postoperatieve complicaties, zoals gerapporteerd in prospectief cohortonderzoek

Studie	Leeftijd (in jaren)	Sekseratio Incidentie (berekend op aantal elementen) (% F)
Infectie		
Al-Asfour 2009	25,2	66%
Benediktsdottir 2004	25,2	57%
Blondeau 2007	24,4	58%
Baqain 2008	21,6	65%
Chuang 2007	39,8	48%
Haug 2005	39,8	48%
Alveolitis		
Haug 2005	39,8	48%
Malkawi 2011	23,1	61%
Baqain 2008	21,6	65%
Al-Asfour 2009	25,2	66%
Chuang 2007	39,8	48%
Benediktsdottir 2004	25,2	57%
Blondeau 2007	24,4	58%
Nabloeding		
Haug 2005 / Chuang 2007	39,8	48%
Osteoradionecrose		
Gegevens ontbreken		
Medicatie gerelateerde necrose van de kaak		
Gegevens ontbreken		
Schade buurelement (parodontale conditie, schade kroon)		
Haug 2005 / Chuang 2007	39,8	48%
Antrumperforatie		
Haug 2005 / Chuang 2007	Orale, antrum en nasale perforatie samen 39,8	48%
Kaakfractuur		
Haug 2005 / Chuang 2007	39,8	48%
Pijn (1 week postoperatief)		
Baqain 2008	21,6	65%
Matige pijn, zwelling en trismus*		
Malkawi 2011	23,1	61%
Nervus lingualis paresthesie		
Cheung 2010	Ca 27	61%

Chuang 2007		39,8	48%	0,32%
Haug 2005		39,8	48%	0,3%
Blondeau 2007		24,4	58%	0,0%
Nervus alveolaris inferior paresthesie				
Haug 2005 / Chuang 2007		39,8	48%	1,4%
Hasegawa 2011		31,8	60%	1,34% (na 1 maand)
Al-Asfour 2009		25,2	66%	0,8% (na 1 week) 0% (na 4 weken)
Blondeau 2007 (Permanent (langer dan 12 maanden))				0,55%
Cheung 2010		Ca 27	61%	0,42% (na 1 week) 0,19% (na 6 maanden)
Trismus				
Baqain 2008 (trismus: meer dan 10 mm 7 dagen postoperatief)		21,6	65%	17,6%*
Haug 2005 / Chuang 2007		39,8	48%	0,6%
Aantal dagen niet in staat tot normale activiteit				
Haug 2005 / Bienstock 2011		39,8 / 40,0	48%	14,3% meer dan 2 dagen (gemiddeld 1,3 / 1,4 dagen)

sberekend op aantal patiënten. * Drie dagen postoperatief matige pijn (VAS $\geq$ 4; schaal 0-10) Subjectieve beoordeling zwelling; bij matige trismus is mondopening met 2/3 verminderd.

Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

Studiekenmerken postoperatieve complicaties na extractie van derde molaar

Study	Aim	Setting	Inclusion (IC) and exclusion criteria (EC)	Number of molars (maxilla [MX]; mandibula [MN])	Study duration
Bienstock 2011	1) to estimate the duration of disability after third molar removal and 2) to identify factors associated with prolonged recovery	AAOMS data registry USA	IC: all subjects aged 25 years or older who have had at least 1 third molar extracted and returned for at least 1 postoperative visit. EC: no exclusion criteria.	8,748 (MX+MN)	January 2001-December 2001
Ghaeminia 2017	The primary aim of the present study was to evaluate the effectiveness of postoperative irrigation of the socket with drinking tap water on inflammatory complications following lower third molar removal. The secondary objective was to investigate (...) to identify risk factors associated with these complications (wound infection and alveolar osteitis)	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Radboud University, Medical Center Nijmegen, The Netherlands	IC: Adults (>18 years of age) having one or two lower third molars with a close relationship with the MC were eligible for this study. The criterion for a close relationship was defined as an MC that was superimposed more than one half of the height of the MC by the roots of the third molar, which included the class 1, 2, and 3 relationship. EC: pregnancy, radiological evidence of cyst or tumor, indication for removal under general anesthesia, preoperative neurosensory alterations, and the existence of an external CBCT.	477 (MN)	June 2013-June 2014

Grossi 2007	The purpose of this study was to identify the risk factors for severe discomfort after mandibular third molar surgery and to assess the validity of the Postoperative Symptom Severity (PoSSe) scale.	Department of Oral Surgery, School of Dentistry, University of Milan, Italy.	IC: a mucoperiosteal flap was to be raised during the operation. Healthy individuals with no systemic diseases or history of treatment for psychiatric problems. The patients were not taking any medications, except for females who regularly took oral contraceptives. EC: patients who were pregnant or lactating. All patients were free of caries, extensive periodontal disease, pain, or other inflammatory symptoms at the time of operation. Patients who were already taking antimicrobials or had done so up to 2 weeks prior were excluded.	266 (MN)	September 2002-September 2004
Hasegawa 2011	In the present study, we investigated the multivariate relationships among risk factors and hypoesthesia of the lower lip	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe Steel Hospital Japan	Not reported	2.524 (MN)	April 2006-April 2009
Hasegawa 2013	In this study we investigated the relationships among the risk factors for inferior alveolar nerve injury (IANI), and the difference between preoperative imaging findings on panoramic radiographs and computed tomography (CT), by univariate and multivariate analyses.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan	IC: not reported. EC: only patients with preoperative sensory deficits were excluded	2.528 (MN)	April 2006-March 2010
Kugelberg 1991	A multifactorial approach has been used to identify some predictors of postoperative intrabony defects (IBD) on the distal surface of the adjacent second molar (M2) after impacted lower third molar (M3) surgery.	The Institute for Postgraduate Dental Education Jonkoping Sweden	Not reported	215 (MN)	January 1978-December 1978
Shiratori 2013	The aim of this study was to ascertain whether the shape of the inferior alveolar canal (IAC) is a reliable predictor for inferior alveolar nerve (IAN) injury during M3 surgery	Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan.	IC: the presence of a close relation between the LM3 and the IAC on orthopantomographic (OPG) images. EC: Patients were excluded if they had another impacted tooth to be extracted (eg, an impacted premolar) or if they had a lesion (eg, a tumor or cyst) around the LM3	169 [MN]	January 2010-December 2011

Intra- en postoperatieve complicaties

Risicofactoren intra- en postoperatieve complicaties

Uitkomstmaat intra- plus postoperaties complicaties		Chuang 2007
Leeftijd		U ^{1S} , M ² : OR 1,46 (1.00, 2.13)†*
Geslacht		U: NS ^S , M: NS ^S
ASA		U: OR 0.74 (0.61, 0.88)*††, M: OR 0.76 (0.63, 0.92)*††
Geïmpacteerd element		
- In zacht weefsel		U: OR 1.18 (1.06, 1.32)†††*, M: OR 1.15 (1.03, 1.28)†††*
- Partieel in het kaakbot		U: OR 1.35 (1.23, 1.48)†††*, M: OR 1.30 (1.20, 1.43)†††*
- Volledig in het kaakbot		U: OR 1.38 (1.26, 1.52)†††*, M: OR 1.38 (1.25, 1.51)†††*

Parodontale conditie aanwezig	U: OR 1.09 (1.01, 1.19)*, M: OR 1.09 (1.01, 1.19)*
Preoperatieve infectie aanwezig	U: NS [§] , M: NS [§]
Pathologie aanwezig	U: OR 1.08 (1.00, 1.16)*, M: OR 1.08 (1.00, 1.16)*
1: U=univariate analyse 2: M=multivariate analyse, †>25 vs ≤25; †† toenemende status; ††† ten opzichte van doorgebroken. [§] NS: niet significant p> 0.05.	

Alveolitis

Risicofactoren alveolitis - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat Alveolitis	Ghaeminia 2017†††
Patiënt factor	
Leeftijd	M: OR 2.13* (1.04-4.36)
Geslacht (v)	M: OR 5.59* (2.17-14.41)
Roken	M: NS [§]
Anticonceptiva	M: NS [§]
Mondhygiëne	M: NS [§]
Pericoronitis derde molaar aanwezig	M: NS [§]
Bloedende pocket > 4 mm	M: NS [§]
†††: geen univariate statistiek gerapporteerd; § NS: p> 0.05. * p<0,05	

Risicofactoren alveolitis - peroperatief

Uitkomstmaat alveolitis	Ghaeminia 2017†††
Peroperatieve factor	
Ervaring van de chirurg (niet-senior)	M: OR 2.20* (1.11-4.33)
Operatieduur	M: NS [§]
Botverwijdering	M: OR 2.86* (1.08-7.56)
Triangulaire flap versus enveloppe	M: NS [§]
Geen volledige sluiting (opening occlusaal)	M: NS [§]
Geen volledige sluiting opening mesiaal)	M: NS [§]
†††: geen univariate statistiek gerapporteerd; § NS: p> 0.05. * p<0,05	

Alveolitis en debris

Uitkomstmaat alveolitis	Ghaeminia 2017†††
Postoperatief	
Hoeveelheid debris in alveolus	
- Weinig	M: NS [§]
- Matig	M: NS [§]
- Veel	M: OR 4.87 (1.91-12.4)*
†††: geen univariate statistiek gerapporteerd; § NS: p> 0.05. * p<0,05	

Risicofactoren alveolitis - anatomie

Uitkomstmaat alveolitis	Ghaeminia 2017†††
Anatomie factor/beeldvormend onderzoek	

Diepte van geïmpacteerd element -hoeveel van het element onder de voorste ramus ligt - klasse II (Pell & Gregory classificatie)	M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element klasse -hoeveel van het element onder de voorste ramus ligt - klasse III (Pell & Gregory classificatie)	M: OR 3.77* (1.07-13.3)
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse B (Pell & Gregory classificatie)	M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse C (Pell & Gregory classificatie)	M: NS [§]
Geïmpacteerd element	
- In zacht weefsel	-
- Partieel in het kaakbot	M: NS [§]
- Volledig in het kaakbot	M: OR 20.396* (3.39-122.63)

†††: geen univariate statistiek gerapporteerd; § NS: p> 0.05. * p<0,05

(Ernstige) trismus

Risicofactoren (ernstige) trismus - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat (ernstige) trismus Grossi 2007	
Patiënt factor	
Leeftijd	U: *††; M: OR 2.93 (1.31-6.56); [lft: 23-29 vs ≤22]; U: *††; M: OR 3.23 (1.38-7.58); [lft: >29 vs ≤22]
Geslacht (v)	U: NS [§] ; M: OR 3.04 (1.55-5.96)
Anticonceptiva	U: *††; M: NS [§]
Roken	U: NS [§] ; M: OR 2.14 (1.09-4.22)

††: geen odds ratio's gerapporteerd; § NS: p> 0.05.*p<0.05.

Risicofactoren (ernstige) trismus - peroperatief

Uitkomstmaat (ernstige) Trismus	Grossi 2007
Peroperatieve factor	
Verschillende operateurs	U: *††, M: OR 3.53 (1.46-8.51); M: OR 3.77 (1.48-9.61), (twee van de drie behandelaars hadden meer gevallen van trismus)
Operatieduur	U: NS [§] ; M: NS [§]
Botverwijdering	M: OR 3.95 (1.66-9.41)
Flap design (envelop; vestibular triangular flap; vestibular trapezoidal flap)	U: *††, M: NS [§]
Moeilijkheid van extractie (Elevator/tang alleen; botverwijdering / sectionering; botverwijdering + tand/wortel sectionering; extreem moeilijk)	U: *††, M: NS [§]
Antibiotica profylaxe (nee)	U: *††, M: OR 3.11 (1.67-5.78)

††: geen odds ratio's gerapporteerd; § NS: p> 0.05. *p<0.05.

Risicofactoren (ernstige) trismus - anatomie

Uitkomstmaat (ernstige) Trismus	Grossi 2007
Anatomie factor/beeldvormend onderzoek	
Diepte van geïmpacteerd element -hoeveel van het element onder de voorste ramus ligt - klasse II (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element -hoeveel van het element onder de voorste ramus ligt - klasse III (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: NS [§]

Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse B (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: OR 3.15 (1.22-8.14) omschreven als 'medium'
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse C (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: NS [§]
Winter classificatie (mesio-angulair; disto-angulair; verticaal; horizontaal)	U: NS [§]
Aantal radices	U: NS [§]
††: geen odds ratio's gerapporteerd; § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Postoperatieve pijn

Risicofactoren postoperatieve pijn - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat Pijn VAS-schaal 0-10: ≤1 versus > 1) of gebruik van pijnstilling††† (Grossi 2007)	Grossi 2007
Patiënt factor	
Leeftijd	U: *††, M: NS [§]
Geslacht (v)	U: NS [§]
Anticonceptiva	U: NS [§]
Roken	U: *††, M: NS [§]
Preoperatieve infectie aanwezig	-
††: geen odds ratio's gerapporteerd; †††: gedichotomiseerd, scores kleiner dan of gelijk aan mediaan=0; groter dan de mediaan=1. § NS: p> 0.05.*p<0.05.	

Risicofactoren postoperatieve pijn - peroperatief

Uitkomstmaat Pijn (VAS-schaal 0-10: ≤1 versus > 1) of gebruik van pijnstilling	Grossi 2007
Peroperatieve factor	
Operatieduur (min)	U: NS [§]
Botverwijdering	U: NS [§]
Verschillende operateurs	U: *††, M: NS [§]
Flap design (envelope; triangulair; trapezevormig flap)	U: *††, M: OR 2.87 (1.32-6.24)*, [trapezevormig versus triangulair/envelope]
Moeilijkheid van extractie (Elevator of tang alleen; botverwijdering / sectionering element; botverwijdering + sectionering element; extreem moeilijk††††)	U: NS [§] , M: OR 3.32 (1.24-8.91)* [extreem moeilijk vs botverwijdering/sectionering]
Antibiotica profylaxe (nee)	U: NS [§] , M: OR 2.20 (1.27-3.81)
††: geen odds ratio's gerapporteerd †††† niet nader omschreven in betreffende studie; § NS: p> 0.05. *p<0.05	

Risicofactoren voor postoperatieve pijn - anatomie

Uitkomstmaat Pijn	Grossi 2007
Anatomie factor/beeldvormend onderzoek	
Diepte van geïmpacteerd element klasse II	U: NS [§] , M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element klasse III	U: NS [§] , M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse B	U: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse C	U: NS [§]
Winter classificatie (mesio-angulair; disto-angulair; verticaal; horizontaal)	U: *††, M: NS [§]
Aantal radices	U: NS [§]
††: geen odds ratio's, § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Kwaliteit van leven

Risicofactoren voor gepercipieerde ernst van symptomen - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat perceptie van de ernst van de symptomen door de patiënt Grossi 2007	
Patiënt factor	
Leeftijd	U: NS [§] , M: NS [§]
Geslacht (v)	U: *††, M: OR 2.07 (1.18-3.60)
Anticonceptiva	U: NS [§]
Roken	U: NS [§] , M: OR 1.86 (1.02-3.40)
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Risicofactoren voor gepercipieerde ernst van symptomen - peroperatief

Uitkomstmaat patients' perceptions of the severity of symptoms Grossi 2007	
Peroperatieve factor	
Operatieduur (min)	U: NS [§]
Botverwijdering	U: *††
Verschillende operateurs	U: NS [§]
Flap design (envelop; vestibular triangular flap; vestibular trapezoidal flap)	U: NS [§] , M: NS [§]
Moeilijkheid van extractie (Elevator of tang alleen; botverwijdering / sectionering element; botverwijdering + sectionering element; extreem moeilijk)	U: NS [§] , M: NS [§]
Antibiotica toediening (nee)	U: *††, M: OR 2.05 (1.21-3.45)
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Risicofactoren voor gepercipieerde ernst van symptomen - anatomie

Uitkomstmaat patients' perceptions of the severity of symptoms Grossi 2007	
Anatomie factor/beeldvormend onderzoek	
Diepte van geïmpacteerd element klasse II	U: *††, M: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element klasse III	U: *††, M: OR 6.24 (1.04-37.47)
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse B	U: NS [§]
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse C	U: NS [§]
Winter classificatie (mesio-angulair; disto-angulair; verticaal; horizontaal)	U: NS [§]
Aantal radices	U: NS [§]
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Nervus alveolaris inferior letsel

Risicofactoren voor nervus alveolaris inferior letsel - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat Hypo-esthesie nervus alveolaris inferior Hasegawa 2013 Hasegawa 2011 Shiratori 2013			
Patiënt factor			
Leeftijd	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	U: NS [§] , M: NS [§]
Geslacht	U: NS [§]	U: NS [§]	U: NS [§] , M: NS [§]
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.			

Risicofactoren voor nervus alveolaris inferior letsel - peroperatief

Uitkomstmaat	Hypo-esthesie nervus alveolaris inferior Hasegawa 2013	Hasegawa 2011	Shiratori 2013
Peroperatieve factor			
Ervaring chirurg (aantal jaren)	U: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Botverwijdering	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Canalis alveolaris inferior geobserveerd / exponatie	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: OR 4.55* (1.07-59.84)	-
Forse bloeding tijdens extractie	U: *††, M: OR 99.04* (3.83-2560.32)	U: *††, M: OR 19.77* (7.11-58.77)	-
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.			

Risicofactoren voor nervus alveolaris inferior letsel - anatomie

Uitkomstmaat	Hypo-esthesie nervus alveolaris inferior	Hasegawa 2013	Hasegawa 2011	Shiratori 2013
Anatomie factor / beeldvormend onderzoek				
Diepte van geïmpacteerd element klasse II (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Diepte van geïmpacteerd element klasse III (Pell & Gregory classificatie)	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse B	U: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Diepte van geïmpacteerd element tot buurelement klasse C	U: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: NS [§]	-
Mate van overlap wortelpunt en CAI (type 1/2 vs. overige) op panoramische röntgenopname	U: *††, M: NS [§]	U: *††, M: OR 9.40* (3.19-27.74)	U: NS [§]	-
Mate van overlap wortelpunt en CAI (type 1 vs overige) op CT	U: *††, M: OR 43.77* (9.27-206.76)	-	-	-
Corticatie status	-	-	-	U: *††, M: NS [§]
Tekenen nauwe ruimtelijke relatie op CT (linguaal vs overige)	U: *††, M: NS [§]	-	-	U: *††, M: NS [§]
Tekenen nauwe ruimtelijke relatie op panoramische röntgenopname: verlies van witte lijn op panoramische röntgenopname	U: *††, M: OR 13.56* (3.34-55.09)	U: *††, M: OR 23.30* (1.10-19.92)	-	-
Tekenen nauwe ruimtelijke relatie op panoramische röntgenopname: afwijking van kanaal op panoramische röntgenopname	U: *††, M: OR 10.41* (2.75-39.46)	U: *††, M: OR 20.44* (3.47-112.60)	-	-
Vorm canalis alveolaris inferior (haltervormig vs overige) op CT	-	-	-	U: *††, M: OR 7.84* (1.61-38.28)
Aantal radices op CT	-	-	-	U: NS [§]
Winter's classificatie	U: NS [§]	U: NS [§]	-	U: NS [§]
††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05. *p<0.05.				

Parodontale conditie van aangrenzende tweede molaar

Risicofactoren parodontale conditie - patiënt-gerelateerd

Uitkomstmaat	Parodontale conditie van tweede molaar	Kugelberg 1991
Patiënt factor		
Leeftijd	U: *††, M: R ² 0.082†††	
Geslacht	U: *††, M: NS [§]	
Preoperatieve parodontitis derde molaar distaal	M: R ² 0.290†††	
Preoperatieve parodontale conditie tweede molaar distaal	U: *††, M: NS [§]	
Pathologische follikel derde molaar	U: *††, M: R ² 0.011†††	

Wortelresorptie tweede molaar distaal	U: *††, M: R ² 0.023
Gingiva index (2-3) tweede molaar distaal	U: *††, M: NS [§]
Diepte pocket ≥ 4 mm eerste molaar	U: NS [§] , M: R ² 0.015†††
Diepte pocket ≥ 7 mm tweede molaar	U: *††, M: NS [§]
Contact derde en tweede molaar	U: *††, M: R ² 0.025†††
††: geen odds ratio's gerapporteerd, ††† percentage verklaarde variantie, § NS: p> 0.05. *p<0.05.	

Risicofactoren parodontale conditie - peroperatief

Uitkomstmaat Parodontale conditie van tweede molaar Kugelberg 1991	
Peroperatieve factor	
Botverwijdering + sectionering	U: *††, M: NS [§]
*††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05.	

Risicofactoren parodontale conditie - anatomie

Uitkomstmaat Parodontale conditie van tweede molaar Kugelberg 1991	
Anatomie factor / beeldvormend onderzoek	
Sagittale inclinatie > 50°	U: *††, M: NS [§]
Mesiale eruptie	U: *††, M: NS [§]
Distale eruptie	U: *††, M: NS [§]
*††: geen odds ratio's gerapporteerd, § NS: p> 0.05.	

Postoperatief niet in staat zijn tot normale dagelijkse activiteiten

Risicofactoren voor niet in staat zijn tot normale activiteiten

Uitkomstmaat aantal dagen postoperatief niet in staat tot normale dagelijkse activiteiten	Bienstock 2011
	Regressiecoëfficiënt in univariate of in multivariate analyse
Leeftijd	U: -0.008*, M: 0.01*
Geslacht (V)	U: 0.184*, M: 0.15*
Medical conditions associated with impaired wound healing present	U: -0.183*
No. of third molars removed per subject	U: 0.199*, M: 0.13*
Locatie van derde molaar in onderkaak	U: 0.391*, M: 0.17*
Geïmpacteerd element	
- Partieel in het kaakbot	U: 0.406*, M: NS [§]
- Volledig in het kaakbot	U: 0.498*, M: 0.19*
Hyper-eruptie of niet-functioneel	U: 0.232*, M: NS [§]
Cariës aanwezig	U: -0.210*, M: NS [§]
Parodontale conditie aanwezig	U: -0.213*, M: -0.19*
Cyste of tumor aanwezig	U: 0.542*, M: NS [§]
Pathologie aanwezig	U: -0.290*
Hoeveelheid voorgeschreven antibiotica	U: 0.391*, M: 0.34*
Hoeveelheid voorgeschreven pijnmedicatie	U: 0.459*, M: 0.32*
Chloorhexidine voorgeschreven (ja)	U: -0.424*, M: -0.82*

Complicatie opgetreden (ja)	U: 1.156*, M: NS ^s
Intra-operatieve complicatie opgetreden (ja)	U: 1.102*, M: 0.85*
Postoperatieve complicatie opgetreden (ja)	U: 1.180*, M: 0.97*
1: U=univariate analyse 2: M=multivariate analyse, †>25 vs ≤25; †† toenemende status; Noot: een positief teken duidt op een groter aantal dagen met een niet-normaal activiteitenpatroon. De grootte van de coëfficiënt geeft het aantal dagen aan. Een voorbeeld: iemand bij wie een postoperatieve complicaties is opgetreden heeft 0.97 dagen meer een niet-normaal activiteitenpatroon dan iemand die <i>geen</i> postoperatieve complicaties heeft.	

Welke anatomische variabelen op het orthopantomogram geven een sterk verhoogd risico op nervus alveolaris inferior letsel?

Diagnostische accuratesse-uitkomsten van 7 tekenen op een panoramische röntgenopname

	Sensitiviteit	Specificiteit	Diagnostische odds ratio	Additionele voorspellende waarde voor insluiten letsel van de nervus alveolaris inferior	Additionele voorspellende waarde voor uitsluiten letsel van de nervus alveolaris inferior
Deviatie van het kanaal	0.29 (0.21-0.39)	0.96 (0.95-0.97)	7.88 (3.04-20.44)	22.2% (13.8-30.5%)	1.3% (0.1-2.6%)
Onderbreking van de witte lijn van het kanaal	0.39 (0.30-0.48)	0.84 (0.82-0.85)	3.97 (1.08-14.65)	7.9% (4.6 tot 11.2%)	1.6% (0.5 tot 2.8%)
Vernauwing van het kanaal	0.15 (0.07-0.26)	0.95 (0.94-0.96)	2.51 (1.21-5.21)	6.8% (-0.1 tot 13.6%)	0.4% (-1.0 tot 1.8%)
Donkerkleuring radices	0.49 (0.39-0.60)	0.81 (0.80-0.83)	3.77 (1.54-9.24)	8.5% (5.1 tot 11.9%)	2.1% (1.0 tot 3.3%)
Afbuiging radices	0.13 (0.05-0.25)	0.94 (0.93-0.95)	1.87 (0.92-3.81)	4.4% (-1.7 tot 10.6%)	0.3% (-1.2 tot 1.8%)
Vernauwing radices	0.06 (0.02-0.16)	0.97 (0.96-0.98)	1.76 (0.77-4.05)	5.5% (-3.6 tot 14.7%)	0.1% (-1.3 tot 1.6%)
Donkere, gespleten wortelpunt	0.06 (0.01-0.16)	0.97 (0.96-0.98)	1.44 (0.58-3.59)	3.4% (-4.8 tot 11.6%)	0.1% (-1.4 tot 1.6%)

Studiekenmerken Hasegawa et al, 2013; Ghaeminia et al., 2015

Study	Aim	Setting	Inclusion (IC) and exclusion criteria (EC)	Number of molars (maxilla [MX] mandibula [MN])	Study duration
Hasegawa 2013	In this study we investigated the relationships among the risk factors for inferior alveolar nerve injury (IANI), and the difference between preoperative imaging findings on panoramic radiographs and computed tomography (CT), by univariate and multivariate analyses.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan	IC: not reported, EC: only patients with preoperative sensory deficits were excluded	2.528 (MN)	April 2006 - March 2010

Ghaeminia 2015	To investigate the effectiveness of cone beam computed tomography (CBCT) compared to panoramic radiography (PR), prior to mandibular third molar removal, in reducing patient morbidity, and to identify risk factors associated with inferior alveolar nerve (IAN) injury.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Radboud University Medical Center Nijmegen, The Netherlands; Rijnstate Hospital Arnhem, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Arnhem, The Netherlands, ZBC Private Clinic Nijmegen, Oral and Maxillofacial Surgery, Nijmegen, The Netherlands	IC: Adults (>18 years of age) having one or two lower third molars with a close relationship with the MC were eligible for this study. The criterion for a close relationship was defined as an MC that was superimposed more than one half of the height of the MC by the roots of the third molar, which included the class 1, 2, and 3 relationship. EC: Criteria for exclusion were pregnancy, radiological evidence of cyst or tumor, indication for removal under general anesthesia, preoperative neurosensory alterations, and the existence of an external CBCT.	477 third molars (MN)	June 2013 - June 2014
-----------------------	---	---	---	-----------------------	-----------------------

Welke anatomische variabelen op het CBCT geven een sterk verhoogd risico voor nervus alveolaris inferior letsel?

Studiekenmerken CBCT-studies in verband met nervus alveolaris letsel

Study	Aim	Setting	Inclusion (IC) and exclusion criteria (EC)	Number of molars (maxilla [MX] mandibula [MN])	Study duration
Ghaeminia 2009	This study investigated the diagnostic accuracy of cone beam computed tomography (CBCT) compared to panoramic radiography in determining the anatomical position of the impacted third molar in relation with the mandibular canal.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Radboud University, Medical Center Nijmegen, The Netherlands	IC: Patients thought to have a close relationship between the mandibular canal and one or both mandibular third molars, diagnosed from digital panoramic radiographs, underwent additional CBCT imaging. EC: Patients with radiological evidence of a cyst and those for whom the time interval between imaging and third molar removal exceeded 6 months, were excluded from the study	56 impacted third molars (MX)	February 2007 - September 2007.
Ghaeminia 2015	To investigate the effectiveness of cone beam computed tomography (CBCT) compared to panoramic radiography (PR), prior to mandibular third molar removal, in reducing patient morbidity, and to identify risk factors associated with inferior alveolar nerve (IAN) injury.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Radboud University Medical Center Nijmegen, The Netherlands; Rijnstate Hospital Arnhem, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Arnhem, The Netherlands, ZBC Private Clinic Nijmegen, Oral and Maxillofacial Surgery, Nijmegen, The Netherlands	IC: Adults (>18 years of age) having one or two lower third molars with a close relationship with the MC were eligible for this study. The criterion for a close relationship was defined as an MC that was superimposed more than one half of the height of the MC by the roots of the third molar, which included the class 1, 2, and 3 relationship. EC: Criteria for exclusion were pregnancy, radiological evidence of cyst or tumor, indication for removal under general anesthesia, preoperative neurosensory alterations, and the existence of an external CBCT.	477 third molars (MN)	June 2013 - June 2014

Harada 2015	The purpose of this study was to compare findings on the relationship between impacted molar roots and the mandibular canal in panoramic and three-dimensional cone-beam CT (CBCT) images to identify those that indicated risk of post-operative paresthesia.	Showa University School of Dentistry, 2-1-1 Kitasenzoku, Ota-ku, Tokyo 145-8515, Japan	IC: Only patients in whom the molar roots were either in contact with or superimposed on the canal were evaluated. EC: not reported	280 [MN]	Not reported
Hasegawa 2013	In this study we investigated the relationships among the risk factors for inferior alveolar nerve injury (IANI), and the difference between preoperative imaging findings on panoramic radiographs and computed tomography (CT), by univariate and multivariate analyses.	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan	IC: not reported. EC: only patients with preoperative sensory deficits were excluded	2.528 (MN)	April 2006 - March 2010
Shiratori 2013	The aim of this study was to ascertain whether the shape of the inferior alveolar canal (IAC) is a reliable predictor for inferior alveolar nerve (IAN) injury during M3 surgery	Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan.	IC: the presence of a close relation between the LM3 and the IAC on orthopantomographic (OPG) images. EC: Patients were excluded if they had another impacted tooth to be extracted (eg, an impacted premolar) or if they had a lesion (eg, a tumor or cyst) around the LM3	169 [MN]	January 2010 - December 2011.

Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar?

Leung 2013

Methods	Case-control study, Location: The University of Hong Kong, Hong Kong, Single centre. Research aim: To investigate the effect of persistent neurosensory disturbance of the lingual nerve (LN) or inferior alveolar nerve (IAN) on general health and oral health-related quality of life (QoL).
Participants	Inclusion criteria: The inclusion criteria were the patient aged 18 years or older (n=24), the neurosensory deficit of the LN and/or the IAN was a consequence of lower third molar surgery, and the neurosensory deficit confirmed by subjective and objective neurosensory tests. Subjective neurosensory assessment included a rating of their numbness by visualized analog scale (VAS) from 0 (normal) to 10 (most severely affected). Objective neurosensory assessments consisted of three tests: light touch threshold with Von Frey fibres, two-point discriminations and pain threshold. Presences of pain, hyperaesthesia or taste disturbance were also recorded. Neurosensory deficit was defined when subjective numbness VAS was greater than 0, and objective assessments are different from the unaffected side. The patients (n=24) who had dental extractions or lower third molar surgeries treated in the same unit who did not present with neurosensory deficit of LN or IAN were matched with gender and age (within 2 years) with the participants of the Study Group. Exclusion criteria: not reported.
Cases and controls	Cases: extraction of lower third molars and neurosensory deficit of the LN and/or the IAN (N = 24 evaluated) Controls: extraction of lower third molars or dental extraction (N = 24 evaluated)
Outcomes	Outcome measures: The study participants self-completed the Short Form Health Survey measure (SF-36) and the 14-item Oral Health Impact Profile measure (OHIP-14).

Risk of bias beoordeling cross-sectionele studie Leung et al. (2013)

- Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined? Y
- Were the study subjects and the setting described in detail? N (no information on smoking, periodontal status, major morbidities).
- Was the exposure measured in a valid and reliable way? Y (it seems that controls did not have a neurosensory assessment but this is probably not a problem)
- Were confounding factors identified? Not adequate (periodontal status and smoking might be important confounders; age and gender were identified)

- Were strategies to deal with confounding factors stated? Y (matching)
- Were the outcomes measured in a valid and reliable way? Y (SF-36 and OHIP-14 are validated measurement instruments).
- Was appropriate statistical analysis used? No (multiple regression should have been used to control for smoking, periodontal status and major morbidities).

De kwaliteit van bewijs is zeer laag omdat:

- Het een cross-sectionele studie betreft die geen uitspraken toelaat over oorzaak en gevolg
- De opzet en uitvoering van de studie ernstige gebreken heeft (zie risk of bias beoordeling)
- De studie slechts 48 patiënten heeft en geen betrouwbaarheidsinterval rapporteert voor de verschillen tussen cases en controles. Enkele honderden patiënten zijn nodig om een voldoende smal betrouwbaarheidsinterval te hebben ("imprecision").

Harradine 1998

Methods	Randomised controlled trial, parallel-group design, 2 treatment groups. Location: Bristol, UK. Single centre. Research aim: to investigate prospectively the effects of early extraction of third molars on late lower incisor crowding
Participants	Inclusion criteria: individuals who had previously undergone orthodontic treatment but were no longer wearing orthodontic appliances or retainers. Orthodontic treatment comprised active treatment in the upper arch with only removable appliances or a single-arch fixed appliance, with no treatment or premolar extractions carried out in the lower arch. Individuals with crowded molars (third molars whose long axis and, therefore, presumed path of eruption was through the adjacent second molar). Exclusion criteria: residual premolar extraction space. Number randomised: 164 individuals (55% were female). Number evaluated after 5 years: 77 individuals completed the trial (58% were female). Age of entry to the trial (mean $\pm$ standard deviation (SD)): 14 years 10 months $\pm$ 16.2 months. Baseline characteristics: reported for overall group sample, not per study group
Interventions	Group I: extraction of third molars (N = 44 evaluated) Group II: retention of third molars (N = 33 evaluated)
Outcomes	Outcome measures: Little's irregularity index (LII). Mean differences $\pm$ SD for change, Inter canine width (ICW). Mean differences $\pm$ SD for change, Arch length (AL). Mean differences $\pm$ SD for change. Length of follow-up: 5 years, mean length of follow-up was 66 $\pm$ 12.6 months. For the upper arch, investigators found no statistical differences between the 2 groups for the 3 outcome variables

Nunn 2013

Methods	Prospective cohort study, part of Longitudinal Veterans Affairs Normative Aging Study, beginning in 1961. Location: United States (greater Boston area). Research aim: to examine the association of third molar status with prevalent and incident caries and periodontal outcomes in adjacent second molars
Participants	Healthy male patients who had both first and second molars present in at least 1 quadrant at baseline and had at least 1 follow-up. Examinations were performed every 3 years with duration to > 25 years. Number of participants: 416 (804 third molars) from 1231 enrolled patients met the inclusion criteria. Age of entry to the trial (mean $\pm$ standard deviation (SD)): 45.8 years 9 months $\pm$ 7.4 years. Baseline characteristics: Analyses were adjusted for baseline age, smoking status, education and baseline second molar measures.
Interventions	Retention of asymptomatic wisdom teeth compared with absence of wisdom teeth (previous extraction or agenesis at baseline)
Outcomes	Second molar pathology: Caries, Distal probing depth > 4 mm, Distal alveolar bone loss. These outcomes were measured every 3 years. Clinical outcomes (caries and probing depths > 4 mm) measured by a trained, calibrated periodontist. Radiological outcome (alveolar bone loss and caries) measured by board-certified oral and maxillofacial surgeon and a board certified oral and maxillofacial radiologist. Alveolar bone loss was measured with a Schei ruler.

Venta 1993

Methods	Prospective cohort study. Location: Helsinki Finland. Research aim: The purpose of this study was to assess how the eruptive status of third molars relates to gingival and dental health and, in particular, to the status of the adjacent second molar.
Participants	The subjects were 123 university students (39 men, 84 women) aged 20 (SD $\pm$ 0.6 years). The subjects were examined twice, during free dental examinations in their 1st and 6th years of study.

Interven-tions	Comparison of different states of eruption
Out-comes	The variables recorded were status of second and third molars, and DMF, DMFS, DS, MS, FS indices. The status of third molars was classified as unerupted, missing, partly erupted (part of occlusal surface visible) and erupted (occlusal surface totally visible). Panoramic tomograms were taken of all subjects in connection with the first examination. Six years later, panoramic tomograms were taken only if the status of the third molars could not otherwise be determined. This restricted resort to X-rays was based on ethical considerations. periodontal condition was assessed at age 26 by means of the Community Periodontal Index (CPI) for Treatment Needs. For analysis of DMF indices relating to a sextant, the third molar was classed as being in one or the other of the following five groups: (1) Third molar missing throughout the study period (n = 65). (2) Third molar unerupted throughout the study period (n = 50). (3) Third molar temporarily or permanently partly erupted during the study (149). (4) Third molar erupted throughout the study period (n = 105). (5) Third molar removed during the study (n = 123).

DFS- en DFT-toename tweede molaar in de loop van 6 jaar

		Derde molaar ont-breekt	doorgebroken derde molaar (volledig zichtbaar occlusaal oppervlak)
DFS-toename in 6 jaar tweede molaar	-bovenkaak	1%	2%
	-onderkaak	3%	4%
DFT-toename in 6 jaar tweede molaar	-bovenkaak	7%	13%
Parodontale status (CPI-index) derde molaar sextant (boven-kaak/onderkaak)	- gezond	36/41%	21/28%
	- bloedend tandvlees	52/48%	57/58%
	- calculus	8/8%	13/10%
	- pocketdiepte 4-5 mm	4/3%	9/4%

3. Beeldvormende diagnostiek. Wat is de plaats van een CBCT en panoramische röntgenopname bij het verwijderen van derde molaren?

Ghaeminia 2009

Patient sampling	Prospective study of consecutive patients
Patient characteristics and setting	Sample size: 56 (42 patients). Age (mean): 27.6 yrs. Gender: 22 women and 20 men. Patients thought to have a close relationship between the mandibular canal and one or both mandibular third molars, diagnosed from digital panoramic radiographs, underwent additional CBCT imaging. Patients with radiological evidence of a cyst and those for whom the time interval between imaging and third molar removal exceeded 6 months, were excluded from the study. 3 of the 56 impacted third molars were excluded because digital panoramic radiographs were not available. University clinic of Oral and Maxillofacial Surgery
Index tests	Digital panoramic radiographs were taken with a Soredex Cranex Tome device (Soredex, Helsinki, Finland), operated at 81 kV and 10 mA using a photostimulable phosphor plate. The CBCT mandibular scan was acquired using i-CATTM 3-D Imaging System (Imaging Sciences International Inc, Hatfield, PA, USA).
Target condition and reference standard	intra-operative finding of IAN exposure and the postoperative occurrence of IAN injury. Postoperatively, after rinsing and irrigating, the extraction sites were examined to monitor if the IAN was visible.
Flow and timing	No withdrawal reported. No uninterpretable findings reported. All cases verified by reference standard test
Notes	Country: Netherlands

Hasani 2015

Patient sampling	Prospective clinical series study
Patient characteristics and setting	Sample size: 60. Age (mean): 26.1 yrs. Gender: 24 females; 36 males. 30 molar right, 30 molars left. Molars with panoramic signs of a close relationship to the mandibular canal. Exclusion criteria: the absence of any panoramic features suggesting IAN exposure, any systemic or local diseases/cysts, the occurrence of uncontrollable post-extraction bleeding, or any other surgical events or problems. University dental center and a private surgery clinic.
Index tests	Index tests: panoramic radiography (Proline XC; Planmeca, Helsinki, Finland). CBCT (romax-3D unit (Planmeca) with a flat receiver of 12x12 cm ² and a field of view of 8x8 cm ² , emitting pulsed rays (20 m/s each pulse) for 18 s).
Target condition and reference standard	IAN exposure by clinically verifying the IAN exposure: IAN exposure was evaluated by the maxillofacial surgeon after surgically removing the mandibular third molar, irrigating the socket, and inspecting all socket walls/floor.
Flow and timing	No withdrawal reported. No uninterpretable findings reported. All cases verified by reference standard test
Notes	Country: Iran

Matzen 2013

Patient sampling	Unclear (design & sampling not reported)
Patient characteristics and setting	Sample size: 147 (112 patients). Age (mean): 25 yrs. Gender: 58 males; 54 females. No inclusion/exclusion criteria were reported. In two cases the root tip of the distal root was not removed due to fracture; consequently, morphological assessment of the distal root could not be performed. Therefore, the final number of recordings of the distal root was 137 for panoramic images and 145 for CBCT. University clinic of Oral and Maxillofacial Surgery and Oral Pathology, Department of Dentistry
Index tests	The panoramic radiograph was either included in the referral records of the patient from the general practitioner or a panoramic examination was performed at the Section of Oral Radiology, Department of Dentistry, Aarhus University, Denmark, using either a Cranex Tome unit (Soredex, Helsinki, Finland) with a phosphor plate image receptor (Digora image plate and PCT scanner, Soredex, Helsinki, Finland) or a ProMax unit (Planmeca, Helsinki,

	Finland) with a CCDbased image receptor. Two CBCT units were used for the CBCT examinations, either the NewTom 3G (QR SRL, Verona, Italy) (65 third molars) or the Scanora 3D (Soredex, Helsinki, Finland) (82 third molars). In the NewTom scanner, the patients were examined with a 6-inch FOV and in the Scanora 3D with a 6 cm FOV.
Target condition and reference standard	Direct contact between the roots of the tooth and the mandibular canal was registered if one or more of the following criteria were fulfilled: (1) the IAN was visible in the extraction socket, (2) grooves/impressions from the canal were seen in the root complex or (3) the patient had sensory disturbance in the innervation area of the IAN 1 week postoperatively
Flow and timing	No withdrawal reported. No uninterpretable findings reported. All cases verified by reference standard test
Notes	Country: Denmark

Tantanapornkul 2007

Patient sampling	Prospective study with consecutive patients
Patient characteristics and setting	Sample size: 161 (135 patients). Age (mean): 33 yrs. Gender: 50 males and 85 females. Nineteen of 161 impacted teeth were excluded from the study because intraoperative findings as to the neurovascular bundle exposure were unknown due to severe bleeding. Oral and Maxillofacial Radiology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University
Index tests	Digital panoramic radiographs were made using a Super Veraviewepocs (Morita Corp.) operated at 60-80 kVp and 5-10 mA with a photo-stimulate phosphor plate (ST III; Fuji Film Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan). As a cone-beam CT apparatus, 3DX multi-image micro CT (3DX; Morita Corp.) developed by Arai et al. was used. The imaging area of 3DX is a cylinder with a height of 29 mm (240 voxels) and a diameter of 38 mm (320 voxels), providing isotropic cubic voxels with sides approximating 0.12 mm. The impacted third molars were imaged at a tube voltage of 80 kV, a tube current of 2 mA, and exposure cycle of 17 seconds.
Target condition and reference standard	Surgeons were requested to carefully examine all extraction sites after irrigating, under direct vision using a headlight and to report the presence or absence of neurovascular bundle exposure at the time of extraction.
Flow and timing	No withdrawal reported. No uninterpretable findings reported. Not all cases were verified by reference standard test
Notes	Country: Japan. Many impacted teeth were excluded. Many injuries may have been missed.

Ghaeminia 2015

Methods	Randomised controlled trial, parallel-group design, 2 treatment groups. Location: Nijmegen and Arnhem, the Netherlands, three centers. Research aim: investigate the effectiveness of cone beam computed tomography (CBCT) compared to panoramic radiography (PR), prior to mandibular third molar removal, in reducing patient morbidity, and to identify risk factors associated with inferior alveolar nerve (IAN) injury.
Participants	Inclusion criteria: Adults (>18 years of age) having one or two lower third molars with a close relationship with the mandibular canal (MC) were eligible for this study. The criterion for a close relationship was defined as an MC that was superimposed more than one half of the height of the MC by the roots of the third molar. Exclusion criteria: pregnancy, radiological evidence of cyst or tumor, indication for removal under general anesthesia, preoperative neurosensory alterations, and the existence of an external CBCT. Number evaluated: 347 individuals completed the trial. 27 were lost to follow-up. Age of 147/156 patients in CBCT-group ≤ 35 y, age of 152/164 patients in OPT-group ≤ 35 y. 109/156 in CBCT-group were females, 104/164 in OPT-group were females.
Interventions	Group I: patients underwent an additional CBCT prior to third molar surgery. Group II: no additional radiographs were acquired
Outcomes	Outcome measures: number of patient reported altered sensations 1 week after surgery, the number of patients with an objective IAN injury; permanent IAN injury (>6 months), occurrence of other postoperative complications (wound infection, alveolar osteitis); Oral Health Related Quality of Life-14 (OHIP-14) questionnaire responses; pain (VAS score); duration of surgery; number of emergency visits; number of missed days of work or study. Investigators found no statistical differences between the 2 groups for the 8 outcome variables
Notes	Sample size calculation: Hypothesis testing was conducted following the principles of superiority analysis (one-tailed test). Based on an expected incidence of 12% NAI-injury in the PR group and 4.6% in the CBCT group, two groups of 170 evaluable mandibular third molars were necessary with a power of 80% at a significance

level of 5%. When subjects violating the study protocol were taken into account, a total of 190 lower third molars was needed for inclusion in each group. Baseline characteristics were comparable between OPT-group and CBCT group, except for *technique of closure* ($p=0.058$) [differences in opening from occlusal and mesial]; *monoject for post-op rinsing* ($p=0.051$) [higher frequency in OPT-group]; *pericoronitis* ($p=0.042$) [higher frequency in OPT-group]; *pocket > 4 mm* ($p=0.062$) [higher frequency in OPT-group]. Analysis of risk factors: not a multivariate analysis due to the low incidence of IAN injury.

Guerrero 2013

Methods	Randomised controlled trial, parallel-group design, 2 treatment groups. Location: Department of the University Hospitals Leuven, Belgium in collaboration with Universidad San Martin de Porres dental school, located in Lima, Peru. Research aim: (1) to compare the postoperative complications following surgical removal of impacted third molars using panoramic radiography (PAN) images- and cone-beam computed tomography (CBCT)-based surgeries for “moderate-risk” cases of impacted third mandibular molars. (2) to compare the reliability of CBCT with that of PAN in preoperative radiographic determination of the position of the third molar, number of roots, and apical divergence
Participants	Inclusion criteria: all adults, aged 18 years or over, referred for surgical removal of one or both impacted mandibular third molars with a moderate risk of potential damage to the IAN and for whom a panoramic radiograph was available. Exclusion criteria: “no risk” and “high risk” of damage to the IAN based on the assessment of an image obtained through low-dose panoramic radiography. Risk level assessment was made by consensus of two clinical observers (one dentomaxillofacial radiology expert and a maxillofacial surgeon). No risk was judged to be present if there was a clear radiographic disconnection between the apices of roots and the IAN. High risk was judged to be present if there was a high probability of harm to the neurovascular bundle, inferred by the interruption of the radiopaque borders of the mandibular canal, with deep grooving or perforation of molar roots, or the presence of a large follicular cyst. Number evaluated: 256 individuals completed the trial. No patients were lost to follow-up.
Interventions	Group I: patients underwent an additional CBCT prior to third molar surgery. Group II: no additional radiographs were acquired
Outcomes	Outcome measures: Sensory disturbance, Hemorrhage: Patients who presented with continuous blood loss from the socket. Infection: Patients having severe pain, pus, swelling, and inflammation. Swelling: Recorded as an “obvious facial asymmetry.” Trismus: Defined as a mouth opening (interincisal distance) of <25 mm postoperatively. Alveolar osteitis: Recorded as a complication in patients who presented with dull aching pain in an inflamed tooth socket, accompanied by a partially or totally disintegrated blood clot within the alveolar socket. Ecchymosis: Presence of blue spots on the side operated. Investigators found no statistical differences between the 2 groups for the 7 outcome variables. The number of roots and divergence of the root tip were assessed more accurately by CBCT (97.6 % agreement) than by PAN (76 % agreement) ($p=0.00$). Inter-observer agreement was excellent for CBCT, showing a k value of 0.86 for the position of the third molar and 0.75 for the number of roots. For panoramic images, agreement ranged from 0.84 for the position of the third molar and 0.67 for the number of roots.
Notes	Sample size calculation: The sample size calculation was based on assuming that the incidence of IAN deficit in the control group (panoramic radiography-based surgeries) and the study group (conebeam CT-based surgeries) would be 6 and 0 %, respectively. If these assumptions were correct, 126 patients per group would be sufficient to detect a statistical difference, with a two-sided type 1 error of 5 % and a power of 80 %. Baseline characteristics were not reported. 0% IAN deficit in the CBCT group seems an unrealistic assumption, while 6% in the control group is surprisingly high. Exclusion of high risk patients implies the evidence from this study sample is less valid.

Petersen 2016

Methods	Randomised controlled trial, parallel-group design, 2 treatment groups. Location: Section for Oral Radiology, Department of Dentistry, Aarhus University, Denmark and the Colosseum Clinic, a private practice in Copenhagen, Denmark. Research aim: To analyze possible differences in neurosensoric disturbances of the inferior alveolar nerve between patients undergoing either panoramic imaging or CBCT before surgical removal of the mandibular third molar. Furthermore, the aim was to perform a sensitivity analysis to assess the statistical significance of different assumptions related to sample size calculations.
Participants	Inclusion criteria: indication for removal of the mandibular third molar according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guidelines and contact or overlap between the tooth/root complex and the mandibular canal on the panoramic image. Exclusion criteria: pathology demanding removal of the third molar in a hospital setting. Number evaluated: 230 individuals completed the trial. No patients were lost to follow-up. 144 were females and 86 were males, and the average age was 29.8 years (standard deviation = 9.92 years)

Interventions	Group I: patients underwent an additional CBCT prior to third molar surgery. Group II: no additional radiographs were acquired
Outcomes	Outcome measures: The number of neurosensoric disturbances in each group. The surgeon performing the operation. Investigators found no statistical differences between the 2 groups for the 2 outcome variables. Only three cases of coronectomy were registered in the study corresponding to 1.4%. These coronectomies were performed in the scan group.
Notes	Sample size calculation: the preliminary protocol defined a proportion of neurosensoric episodes of 0.01% in the scan group and 4.5% in the non-scan group. Assuming the alpha value to 0.05 (two sided) and the power to 0.8, the required sample size in each group was calculated to be 212. Only a few baseline characteristics (gender, age, signs of close relationship) were reported. Resource shortcoming was the primary reason for ending data collection. The patient accrual rate had been lower than anticipated, and to meet the required sample size, the study period would have had to be extended for 3 years. However, a sensitivity analysis indicated that the collected data would allow a meaningful interpretation.

4. Behandeling. Welke chirurgische technieken dienen te worden toegepast?

Kirk 2007

Methods	Study design: RCT (split-mouth), Conducted in: New Zealand Defence Force, Taranaki Base Hospital
Participants	Inclusion criteria: Patients with bilateral, symmetrically impacted lower wisdom teeth. Exclusion criteria: Patients were excluded if they had a pre-existing medical condition, or were taking medication that would influence the ability to undergo surgery or alter wound healing. Patients were also excluded if they had any discernible active pathology associated with the third molars, or if the impactions were such that surgical time and trauma would be excessive and mask the possible influence of flap design. Age: Mean 24.2 years. Number of patients randomised: 35. Number of patients evaluated: 32
Interventions	Modified triangular flap versus envelope flap. Group A (n = 32): Modified triangular flap (on randomly selected side of mouth). Group B (n = 32): Envelope flap (on the other side). Both lower 8s removed at same visit and all procedures performed under intravenous sedation, by same surgical operator and dental assistant. Follow-up: Day 2 and day 7
Outcomes	Pain (VAS), alveolar osteitis, infection, trismus, swelling (measured by evaluation of laser scans of the subjects' cheeks)
Notes	Sample size calculation: Not reported

Haraji 2010

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: Iran. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: Patients with bilaterally impacted third molars with similar difficulty index. Exclusion criteria: Pre-existing medical conditions, oral contraceptive use, systemic or neurological conditions, pregnancy, pericoronitis or pathological conditions associated with third molars. Age: Mean 19.94 ± 1.5 years. Number randomised: 17. Number evaluated: Unclear
Interventions	Buccal envelope versus modified triangular flap. Group A (n = 17): Buccal envelope flap. Group B (n = 17): Modified triangular flap. All patients received local anaesthetic, oral cephalixin 500 mg 6 hourly for 5 days and 500 mg acetaminophen codeine postoperatively
Outcomes	Alveolar osteitis, and 'healing scores'
Notes	Sample size calculation: Not reported

Baqain 2012

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: Jordan University Hospital, Amman, Jordan
Participants	Inclusion criteria: symmetrically impacted mandibular third molars, with comparable positioning and angulation, no acute local inflammation or pathology. Exclusion criteria: systemic diseases, pregnancy, lactation, smokers, medications that would influence the surgical procedure or wound healing. Age: Mean 21.4 ± 2.3, 18-26 years. Number of patients randomised: 20. Number of patients evaluated: 19

Interventions	Buccal envelope flap versus triangular flap. Group A (n = 19 teeth): Sulcular incision from first to second mandibular molar with distal incision along mandibular ramus. Group B (n = 19 teeth): Incision commenced distally from the mandibular ramus to the disto-buccal aspect of the second molar then a sulcular incision near mesio-buccal edge of M2 was made extending to its distal surface, finally a relieving incision from distobuccal aspect of M2 curving forward into mandibular vestibule. Follow-up: 14 days, time interval between 2 sides 2 weeks. All procedures were carried out by the same surgeon, using same instruments, rotary and irrigation devices and materials, under sedation with IVmidazolam and local anaesthetic
Outcomes	Pain (VAS 1-10), swelling, trismus, periodontal examination of adjacent M2, alveolar osteitis, wound infection at 2, 7 and 14 days
Notes	Sample size calculation: Not reported

Briguglio 2011

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: Brazil (but researchers based in Italy). Number of centres: 1
Participants	Inclusion criteria: Patients between the ages of 18-41 requiring extraction of mandibular third molars. Those with moderate impaction mesio-angularly with a tilt degree more than 25 degrees in relation to the second molar. Only impacted third molars with distal periodontal defects at the second molar with PPD $\geq$ 7 mm and CAL $\geq$ 6 mm were selected. Exclusion criteria: Systemic disease, pregnancy, smoking and medication (unspecified). Age: 18-45 years. Number randomised: 45. Number evaluated: 45
Interventions	Laskin triangular flap versus Thibault and Parant modified envelope flap versus Laskin envelope flap. Group A (n = 15): Laskin triangular flap. Group B (n = 15): Thibault and Parant modified envelope flap. Group C (n = 15): Laskin envelope flap. All participants had a preoperative dental hygiene check and procedures were performed under local anaesthetic. All participants given 1 g amoxicillin+ sulbactam preoperation and all used CHX mouthwash pre and postoperation
Outcomes	Short-term complications (pain swelling and infection) and PPD and CAL at 3, 6, 12 and 24 months
Notes	Sample size calculation: Not reported

Roode 2010

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, South Africa. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: No pre-existing medical conditions or medication use which would influence their ability to undergo surgery. Symmetrical, bilateral impacted lower third molars fully covered by mucosa with no discernable active pathology associated. Mean age: 19 years, 26 female, 10 male. Number of patients randomised: 36 patients, 72 teeth. Number of patients evaluated: 33
Interventions	Reverse L-flap versus straight line incision. Group A (n = 33): Reverse L-flap method of raising surgical flap for access to impacted tooth. Group B (n = 33): Alternative surgical flap method, a straight line incision. All patients had both types of flap in a single procedure. The side of mouth was randomly allocated. All patients treated under general anaesthesia. Follow-up: Clinical assessment at day 3, questionnaires collected with 7 days of postoperative data compiled by the patient
Outcomes	Outcomes: Duration of procedure, infection incidence reported. Pain and swelling using a VAS assessed daily (every morning) from the day after surgery to day 7
Notes	Sample size calculation: Not mentioned. All procedures performed by the same surgeon

Sandhu 2010

Methods	Study design: Split-mouth cross-over RCT. Conducted in: India. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: Patients requiring extraction of bilateral impacted third molars, with no history of medical illness or medication use that could influence wound healing, healthy dental and periodontal status at the time of surgery. Attempt made to include those with teeth of comparable position and expected difficulty during extraction. Exclusion criteria: Not explicitly stated. Age: Mean 25 years. Number randomised: 20 (40 teeth). Number evaluated: 20

Interven-tions	Bayonet flap versus envelope flap. Group A (n = 20): Bayonet flap raised. Group B (n = 20): Envelope flap raised. Minimum of 1 month between procedures. All procedures performed under local anaesthetic. All patients given prophylactic intravenous amoxicillin/clavulanic acid, ibuprofen tablet and CHX mouthrinse prior to surgery and ibuprofen and CHX mouthrinses in the postoperative period
Out-comes	Pain, facial swelling, trismus, wound dehiscence evaluated on days 1, 3, 7, 14 and 30
Notes	Sample size calculation: Not reported

Erdogan 2011

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: Adana, Turkey. Number of centres: 1. Recruitment period: January 2008 to June 2009
Partici-pants	Inclusion criteria: Patients were aged 20-32 years with bilateral symmetrically impacted mandibular third molars. Participants were free of systemic disease, had no history of pericoronar infection or recent anti-inflammatory drug use. Included teeth were all class I or II and position A or B according to Pell and Gregory classification. Exclusion criteria: Deeply impacted cases were not included in the study. Age: Mean 23.9 ± 4.3 , 20-32 years. Number randomised: 20. Number evaluated: 20
Interven-tions	Envelope flap versus triangular flap. Group A (n = 20): Sulcular incision extending from the lateral border of the mandibular ramus to the second premolar with no releasing vertical incision. Group B (n = 20): Buccal releasing incision positioned on the mesial aspect of the second molar. All patients had preoperative single dose of oral penicillin and rinsed with CHX. All surgical procedures were performed by the same surgeon under local anaesthetic, and incisions were closed with secondary wound closure. Second extraction was performed after 3 weeks
Out-comes	Operating time, mouth opening, VAS pain (resting and chewing), analgesic consumption
Notes	No sample size calculation reported. Probably underpowered.

Goldsmith 2012

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: University of Otago, New Zealand
Partici-pants	Inclusion criteria: Patients aged 16-40, ASA I or II, with bilateral symmetrically impacted partially erupted mandibular third molars, no associated pathology, no medical conditions that might alter wound healing potential. Exclusion criteria: History of abuse of midazolam, allergy to any of the medications to be used, pregnancy, present or previous radiotherapy to third molar region of lower jaw, long term steroid or bisphosphonate use, bone disorder or fibrous dysplasia. Number of patients randomised: 57. Number of patients evaluated: 52 (42 for pain outcome)
Interven-tions	Envelope flap versus pedicle flap. Group A (n = 52 teeth): Incision placed in the buccal gingival sulcus from the mesiobuccal line angle of the first molar to the most distal visible aspect of the third molar. The relieving incision then extended up the external oblique ridge. Group B (n = 52 teeth): Pedicle flap design involved the same initial incision, in the buccal gingival sulcus, but distal to the third molar the incision was extended approximately 1 cm and then curved towards the buccal sulcus allowing for rotation of the flap and primary closure over sound bone. Follow-up: 7 days. 3 weeks between procedures. All procedures were carried out by the same surgeon under sedation with midazolam and local anaesthetic. All patients received standard pain relief medication regimen (ibuprofen/paracetamol plus codeine phosphate if required) and 0.2% CHX mouthrinse to be used 3 times daily for 5 days
Out-comes	Alveolar osteitis, wound infection, pain, swelling, trismus, wound dehiscence on days 2 and 7 (envelope flap only)
Notes	Sample size calculation: Stated that sample size was determined by a power calculation using data previously collected. Funding: New Zealand Dental Research Foundation and University of Otago Fuller Scholarship

Nageshwar 2002

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: India. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Partici-pants	Inclusion criteria: Patients scheduled to undergo surgical removal of impacted mandibular third molars. Exclusion criteria: Not explicit. Age: Mean 25.66 ± 4.45 years. Number randomised: 100. Number evaluated: 100 (e-mail from author)

Interventions	Comma incision versus modified envelope incision. Group A (n = 50): New comma incision. Group B (n = 50): Conventional modified envelope incision. All patients had local anaesthesia, conventional methods of bone removal and tooth sectioning as required. All had prescribed antibiotics and analgesics as indicated and CHX mouthwash until suture removal
Outcomes	Pain (VAS 0-10), swelling, trismus (compared to baseline) and periodontal sequelae measured on days 1, 3, 7 and 14
Notes	Sample size calculation: Not reported

Gargallo-Albiol 2000

Methods	Study design: RCT (parallel group). Conducted in: Department of Oral Surgery, Odontology, University of Barcelona, Spain
Participants	Inclusion criteria: 300 consecutive patients who needed 1 lower impacted wisdom tooth extracted. Exclusion criteria: If the tooth did not need to be sectioned during the procedure, then it was excluded from the study. Age: Mean 27.4 years. Number of patients randomised: 300. Number of patients evaluated: 300
Interventions	Lingual nerve protection (subperiosteal retractor) versus none. Group A (n = 142): Lower third molar removed with subperiosteal insertion of retractor for lingual nerve protection. Group B (n = 158): Lower third molar removed without lingual nerve protection All molars removed under local anaesthetic. Follow-up: Day 7, day 21 and day 60
Outcomes	Verbal self assessment and mechanosensory testing of lingual nerve function
Notes	Sample size calculation: Not reported

Gomes 2005

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Pernambuco, Camaragibe, Brazil
Participants	Inclusion criteria: Patients with bilateral mandibular impacted third molars, and all procedures had to be performed by the same operator. Exclusion criteria: Patients with medical problems that could contraindicate the procedure were excluded, as were any procedures in which complete fractures of the lingual cortex were likely. Age: Not stated. Number of patients randomised: 55. Number of patients evaluated: 55
Interventions	Lingual nerve protection (Free's retractor) versus none. Group A (n = 55 teeth): Lingual flap with Free's retractor. Group B (n = 55 teeth): Without lingual flap. Procedures under local anesthesia or general anesthesia with local anesthesia. 1 surgeon. Follow-up: 3 months
Outcomes	Pin-prick test to confirm nerve injury at 1 and 7 days postoperatively
Notes	Sample size calculation: Not reported

Greenwood 1994

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The University of Manchester, UK
Participants	Inclusion criteria: "150 patients undergoing third molar removal under general anesthesia were entered into the study. Cases were selected so that the left and right sides were close to identical for tooth position and degree of difficulty". Exclusion criteria: None described. Age: Not stated. Number of patients randomised: 150. Number of patients evaluated: 150
Interventions	Howarth's elevator versus broad retractor for lingual nerve protection. Group A (n = 150): Lingual flap retraction with Howarth's elevator. Group B (n = 150): Lingual flap retraction using broad retractor. All procedures performed under general anaesthesia, all required bone removal with either drill or chisel. Operators had varying experience from house officers to consultant. Both extractions for each patient were completed by the same operator. Follow-up: 1 month
Outcomes	Verbal self assessment of lingual nerve function, immediately, at 10 days and 30 days postoperatively
Notes	Sample size calculation: Not reported

Absi 1993

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Department of Oral Surgery, University Dental School, Cardiff, Wales, UK
---------	---

Parti- pants	Inclusion criteria: 52 consecutive healthy patients scheduled for surgery entered the trial after assessment with dental panoramic radiograph. All had similarly impacted bilateral lower third molars. Exclusion criteria: Patients were excluded if they had pericoronitis in the 6 weeks before surgery, or if they were allergic to any of the drugs in the standard regimen. Age: Mean 22 years. Number of patients randomised: 52. Number of patients evaluated: 52
Interven- tions	Lingual split with chisel versus bur for bone removal under general anaesthesia. Group A (n = 52 teeth): Lingual split with chisel for bone removal. Group B (n = 52 teeth): Lingual split with bur for bone removal. Follow-up: 4 weeks. All procedures were carried out under general anesthetic. 43/52 patients had maxillary third molars extracted in same session
Out- comes	Questionnaire assessment of lingual and inferior alveolar nerve function, swelling and pain were measured by a 4-point scale at 6 hrs, 24 hrs, 48 hrs and 7 days after the procedure. Patients also asked to indicate which side they felt was more swollen at these intervals. Infection was assessed by presence of dry sockets or purulence or both
Notes	Sample size calculation: Not reported

Mocan 1996

Methods	Study design: RCT (parallel). Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Ankara, Turkey
Parti- pants	Inclusion criteria: Patients with third molars requiring extraction. A criterion for inclusion in the study was that the third molars should be either partially or fully covered by bone, and only unilateral cases were included. Exclusion criteria: Patients with complicating systemic disorders were accepted (ASA I and II). Age: Mean 21.5 years. Number of patients randomised: 20. Number of patients evaluated: 20
Interven- tions	Chisel versus bur for bone removal. Group A (n = ?): Lingual split with chisel for bone removal. Group B (n = ?): Buccal approach with bur for bone removal. All procedures performed under local anaesthesia. Follow-up: Day 7
Out- comes	Analytical stereometric photogrammetrical assessment of swelling, calliper measure of mouth opening, and VAS self assessment of postoperative pain
Notes	Sample size calculation: Not reported

Praveen 2007

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: India. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Parti- pants	Inclusion criteria: Healthy patients with symptomatic impacted mandibular third molars. Exclusion criteria: Not explicitly stated. Number randomized: 90. Number evaluated: Unclear
Interven- tions	Lingual split with chisel versus surgical bur versus simplified split bone technique. Group A (n = 30): Lingual split, bone removed with a 5 mm mono bevelled chisel. Group B (n = 30): Bone removal with 702 bur at 15,000 rpm. Group C (n = 30): "Simplified split bone technique" using chisel from buccal aspect "The lingual nerve was protected by a Howarth's periosteal elevator in all cases." All procedures performed under local anaesthetic
Out- comes	Pain, swelling and sensory disturbances recorded at 6, 24 and 48 hours and on day 7
Notes	Sample Size calculation: Not reported

Barone 2010

Methods	Study design: RCT (parallel group). Conducted in: Versilia Hospital, Lido di Camaiore, Italy
Parti- pants	Inclusion criteria: Patients referred for lower third molar extraction at Versilia Hospital who were systemically healthy. Exclusion criteria: Patients with a history of systemic diseases that would contraindicate surgery, pregnant and lactating women, patients in whom there was no need to raise the mucoperiosteal flap to remove the third molar, and patients who smoked more than 10 cigarettes per day. Age: Mean 31.2 years. Number of patients randomised: 26. Number of patients evaluated: 26
Interven- tions	Ultrasound versus rotary instruments for bone removal. Group A (n = 13): Surgical removal of lower 3rd molar using ultrasonic bone surgery under local anaesthesia. Group B (n = 13): Surgical removal of lower 3rd molar using traditional rotary instruments under local anaesthesia (rotary instruments were used for sectioning of teeth where necessary). All procedures performed under local anaesthetic. Follow-up: At days 1, 3, 5 and 7

Out-comes	Surgical time (start of first incision to last suture). Pain (VAS) at days 1, 3, 5 and 7. Trismus (inter-incisal distance measured using callipers) at days 1, 3, 5 and 7. Cheek swelling (measured with a standard calliper from the lingual aspect of the midportion of the crown of the first mandibular molar to the tangent of the cheek's skin) at days 1, 3, 5 and 7
Notes	Sample size calculation: Not reported

Rullo 2013

Methods	Study design: RCT (split-mouth), procedures 30 days apart. Conducted in: Naples, Italy. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: (a) The presence in each subject of bilateral and symmetrically oriented impacted lower third molars to be extracted for prophylactic reasons; (b) forceps extractions not requiring osteotomy, were excluded; (c) no systemic diseases; (d) age > 18 years; (e) non-smoker; (f) not pregnant; and (g) no allergy to penicillin or other drugs used in the standardised postoperative therapy. Exclusion criteria: Patients who were taking antibiotics for current infection or who had acute pericoronitis or severe periodontal disease at the time of operation. Mean Age: 26.2 years, range 18-54 years. Male 20, female 32. Number of patients randomised: 52. Number of patients evaluated: 52
Interventions	Piezoelectric bone removal versus bur. Group A (n = 52): Piezoelectric handpiece operating with modulated ultrasound with a functional frequency of 25e29 kHz and a digital modulation of 30 kHz. The inserts moved with a linear vibration of between 60 and 210 mm. Group B (n = 52): Osteotomies using a conventional rotating drill were carried out with a Stryker tungsten carbide bur mounted on a surgical high-speed handpiece. Procedures subgrouped into 'simple extractions' and complex extractions. All procedures performed under local anaesthetic, and drain inserted, all patients received amoxicillin (500 mg 3 times daily for 7 days starting day before surgery), ibuprofen 600 mg 3 times daily for 4 days, and CHX mouthwash. Follow-up: VAS for pain completed daily for 6 days
Out-comes	Outcomes: Duration of procedure, pain (100-point VAS), surgical difficulty (Parant scale) histological analysis of bone biopsy samples
Notes	Sample size calculation: Not reported

Butler 1977

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Bethesda, Maryland, USA
Participants	Inclusion criteria: Patients with bilaterally symmetrical impactions with regard to depth and angulation. Partial or complete impactions were accepted also. Exclusion criteria: Patients with evidence of acute infection or severe pericoronitis around the wisdom teeth were excluded from the study. Number of patients randomised: 211. Number of patients evaluated: 211, 422 teeth
Interventions	High volume irrigation versus low volume irrigation. Group A (n = 211): Postextraction irrigation with 175 ml sterile saline under IV sedation. Group B (n = 211): Postextraction irrigation with 25 ml sterile saline under IV sedation. Follow-up: At 4, 5 or 6 days. All procedures performed under intravenous sedation
Out-comes	Presence of alveolar osteitis at recall 4-6 days later
Notes	Sample size calculation: Not reported

Sweet 1976

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: United States Public Health Service Hospital, New York, USA
Participants	Inclusion criteria: Male patients from 17 to 27 years of age, who were in good health, and who required bilateral, similarly impacted wisdom teeth extracted. Medical health was ascertained by a "complete physical examination by a physician, normal hospital screening tests, a resident's admission examination, and a complete medical history. " In addition, "only patients with soft-tissue or osseous-tissue impactions which were asymptomatic were accepted for the study" Exclusion criteria: "...patients with a preoperative infection or pericoronitis were eliminated from the study". Number of patients randomised: 103 men, 206 teeth. Number of patients evaluated: 99 - no withdrawals but 4 patients with infection excluded. from other outcome assessments
Interventions	Mechanical irrigation versus manual irrigation. Group A (n = 103 teeth): Postextraction mechanical lavage (350 ml sterile saline). Group B (n = 103 teeth): Conventional manual syringe lavage (350 ml sterile saline). Procedures performed under general anaesthetic, both teeth extracted in same session by same surgeon Follow-up: Days 3 and 5

Out-comes	Alveolar osteitis, infection, pain (4-point scale), swelling (4-point scale)
Notes	Sample size calculation: Not reported

Bello 2011

Methods	Study design: RCT parallel group. Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National Hospital, Abuja, Nigeria. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: Patients referred for extraction of 1 or 2 impacted mandibular third molars. Exclusion criteria: Patients with acute pericoronar infection, systemic diseases, or bleeding disorder, patients receiving steroid therapy or contraceptives, and smokers were excluded. Patients whose extraction procedure took more than 35 minutes were also excluded. Number randomized: Unclear. Number evaluated: 82
Interventions	Partial versus complete wound closure. Group A (n = 40): Partial wound closure was achieved using 4 interrupted sutures leaving a window communicating with the oral cavity. Group B (n = 42): Complete wound closure was achieved using 5 interrupted suture which sealed off communication with the oral cavity. All procedures done under local anesthetic by the same surgeon. All patients received preemptive antibiotics (amoxicillin and metronidazole) for 5 days and 3 days of diclofenac for pain and inflammation
Out-comes	Pain (VAS) reported daily for 7 days. Maximal interincisal distance (as % of baseline value), and swelling (difference from baseline) were evaluated on days 2, 5 and 7. Numbers of postoperative complications (dry socket, infection and secondary hemorrhage) were also noted
Notes	Sample size calculation: Not reported

Danda 2010

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: India. Number of centers: 1. Recruitment period: May 2005 to March 2008
Participants	Inclusion criteria: Patients requiring removal of bilateral impacted third molars, for prophylactic or therapeutic reasons. Partial or complete bony impaction. Exclusion criteria: Patients with medical problems which would contraindicate oral surgery, bone pathology, immunocompromised patients and those with soft tissue impaction of mandibular third molars. Number randomized: 93. Number evaluated: 93
Interventions	Primary versus secondary closure. Group A (n = 93): Primary closure (2 sutures on distal arm and 1 on mesial arm of incision). Group B (n = 93): Secondary closure (wedge of mucosa removed distal to 2nd molar then 1 suture on mesial and another on distal arm of the incision). All procedures performed under local anesthesia
Out-comes	Pain and swelling measure on 5-point VAS daily for 7 days. Alveolar osteitis and nerve damage also reported
Notes	Sample size calculation: Not reported

Hashemi 2012

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in Iran. Number of Centers: 1 (Tehran University Hospital). Recruitment period: September 2008 to January 2010
Participants	Inclusion criteria: Bilateral bony mandibular third molars that were fairly similar in terms of angulation, degree of impaction, and estimated difficulty of removal. Exclusion criteria: Presence of any medical problem that would contraindicate extraction, pathological lesion near teeth to be extracted. Number of patients randomized: 30. Number of patients evaluated: 30
Interventions	No sutures versus multiple sutures for wound closure. Group A (n = 30 teeth). Group B (n = 30 teeth). Follow-up: 7 days. All procedures were carried out by a single surgeon under local anesthetic
Out-comes	Pain (6-point VAS) and swelling on days 1, 3 and 7
Notes	Sample size calculation: Not reported

Osunde 2011

Methods	Study design: RCT parallel group. Conducted in: Department of Dental and Maxillofacial Surgery, Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria. Number of centers: 1. Recruitment period: January to December 2007
---------	---

Parti- pants	Inclusion criteria: Patients referred for extraction of impacted lower third molars Exclusion criteria: Patients with a perceptible level of pain at time of surgery were excluded. Number randomised: Unclear. Number evaluated: 50
Interven- tions	Partial versus complete wound closure. Group A (n = 25): A single 3-0 silk suture for closing the socket was placed at the distal relieving incision. Group B (n = 25): Multiple sutures for closing the socket; the sutures were placed at the interdental papilla between the second and third molars and at the distal relieving incision. All procedures performed under local anaesthetic. Both treatment groups received oral antibiotics (amoxicillin and metronidazole for 5 days), analgesics (ibuprofen for 3 days) and instructions to use a warm saline mouthrinse
Out- comes	Patients assessed at days 1, 2, 3, 5, and 7 postoperatively to evaluate the degree of pain, swelling, and trismus
Notes	Sample size calculation: Not reported

Osunde 2012

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: Benin City, Nigeria. Number of Centres: 1 (Aminu Kano Teaching Hospital). Recruitment Period: Not stated
Parti- pants	Inclusion criteria: Patients aged 18-38 years with mesioangular, distoangular, horizontal and vertical impactions with a difficulty index of 3-8 according to Peter-son's criteria. No symptoms of pain, facial swelling or trismus in 10 days preceding surgery, non-smokers, no concomitant medications or systemic diseases that could interfere with healing. Exclusion criteria: Pregnant or lactating females, patients with more than 1 third molar requiring treatment. Number of patients randomised: 80. Number of patients evaluated: 80
Interven- tions	No sutures versus multiple sutures for wound closure. Group A (n = 40): No sutures. Group B (n = 40): Multiple sutures using 3/0 silk, placed at the interdental papilla immediately distal to the second molar, the buccal relieving incision and the at the distal relieving incision. Follow-up: 7 days. All procedures were carried out by the same surgeon and assistant under local anesthetic
Out- comes	Pain (10 cm VAS), trismus, swelling, on days 1, 2, and 7
Notes	Sample size calculation: Not reported

Pasqualini 2005

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: Italy. Number of centres: 1. Recruitment period: Not started
Parti- pants	Inclusion criteria: Totally or partially bone-impacted mandibular third molar with mesial inclination between 25 7 30 degrees. Exclusion criteria: No systemic dis-ease, good general health, age less than 30 years, non-smoker, no inflammation of the oral cavity, co-operation with the study and with postoperative follow-up, and no contraindication to anesthetics or study drugs. Number of patients randomized: 200. Number evaluated: 200
Interven- tions	Primary versus secondary wound closure. Group A (n = 100): Primary wound closure - "flap repositioned and sutured hermetically". Group B (n = 100): Secondary wound closure - "a sedge of mucosa 5-6mm was removed from second molar and flap was repositioned and sutured". All procedures performed under local anaes-thesia. All patients also received antibiotics (amoxicillin 2 g/day for 5 days and nimesulide 200 mg/day for 3 days)
Out- comes	Pain and swelling on 5-point VAS daily for 7 days
Notes	Sample size calculation: Not reported

Refo'a 2011

Methods	Study design: Parallel group RCT. Conducted in: Tehran, Iran. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Parti- pants	Inclusion criteria: Patients aged 20-25 years with wholly bone-impacted mandibular third molar with mesioangular inclination willing to participate in study. Exclu-sion criteria: Systemic medical conditions, smoking, inflammation in the oral cavity, history of drug use. Number randomised: 32. Number evaluated: Unclear
Interven- tions	Primary versus secondary wound closure. Group A (n = 16): Triangular flap was raised, teeth were extracted and following saline irrigation flaps were reposi-tioned and sutured completely using 0.5 inch round cutting needle with 3.0 silk suture. Group B (n = 16): Triangular flap was raised, teeth were extracted and following saline irrigation flaps were repositioned and 5-6 mm of distal extension to second molars was kept open, while other parts of the flap were repositioned

	and sutured. All surgical procedures were performed by the same surgeon under local anesthetic. All patients received amoxicillin and ibuprofen and used CHX mouth rinse twice daily postoperatively
Outcomes	Pain (6-point VAS), swelling and trismus after 3 days
Notes	No sample size calculation reported

Xavier 2008

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Recife, Brazil. Recruitment period: May to September 2004
Participants	Inclusion criteria: Patients consecutively enrolled between May and September 2004 for surgical extraction of bilateral impacted lower third molars. Both wisdom teeth had to be in similar position according to Pell and Gregory classification. Exclusion criteria: History of significant systemic pathology, or use of any medication that could interfere with the repair process. Number of patients randomized: 40 patients. Number of patients evaluated: 40 patients
Interventions	Partial wound closure versus complete wound closure. Group A (n = 20 teeth): Sutures on attached gum only. Group B (n = 20 teeth): Complete suture was performed on free and attached gums. Procedures performed under local anaesthetic, both teeth extracted in same session by same surgeon. Follow-up: Days 3, 7 and 15 and 3 months
Outcomes	Pain, swelling, trismus at 7 days, probing depth 3 months postoperation
Notes	Sample size calculation: Not reported

Cerqueira 2004

Methods	Study design: RCT split-mouth. Conducted in: Pernambuco, Brazil. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Participants	Inclusion criteria: Patients aged 14-30 years, with bilateral impacted third molars in similar positions on each side of the mouth. Exclusion criteria: Patients using medications that could interfere with healing or those with systemic diseases. Number invited: 5 patients underwent surgery "with the purpose of calibration" and further 12 were excluded because they "proved to be unsuitable". Number randomised: 53. Number evaluated: 53
Interventions	Drain versus no drain. Group A (n = 53): 1 side of the mouth, chosen at random, had a silicon tube drain inserted into the buccal fold. Drain in situ for 4 days. Group B (n = 53): On the opposing side the wound was sutured with no drain. All patients receive preoperative antibiotic prophylaxis (amoxicillin) and postoperative cetoprophen for 4 days. All procedures performed under local anaesthesia
Outcomes	Pain (VAS), maximal mouth opening, swelling (% of preoperative) on postoperative days 1, 3, 7 and 15
Notes	Sample size calculation: Not reported

Chukwuneke 2008

Methods	Study design: RCT parallel group single blind trial. Conducted in: Oral surgery department of University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria
Participants	Inclusion criteria: patients who were willing to come for their follow-up appointments, who were free from pain or any other inflammatory symptoms (swelling, hyperaemia, TMD), had impacted lower wisdom teeth, were not on medication that could interfere with healing and did not smoke or have any systemic disease. Exclusion criteria: Pregnant or lactating females were excluded from the study. Number of patients randomised: 100. Number of patients evaluated: 100
Interventions	Rubber tube (Penrose) drain versus no drain. Group A (n = 50): Sutures plus Penrose rubber drain placement for 72 hrs. Group B (n = 50): Sutures only postoperatively. All patients received 2 g amoxicillin preoperatively and procedures were performed under local anaesthesia. Follow-up: 24 hrs, 72 hrs and 5 days
Outcomes	Pain (VAS), swelling (horizontal and vertical guide with tape and reference points) and trismus (inter-incisal callipers) Evaluated at 24 hrs, 72 hrs and 5 days post-operatively
Notes	Sample size calculation: Not reported

de Brabander 1988

Methods	Study design: RCT (parallel). Conducted in: Eastman Dental Center, New York, USA
---------	--

Parti- pants	Inclusion criteria: Unilateral wisdom tooth needing extraction. Exclusion criteria: Patients with clinical signs of pericoronitis, or those whose surgery took longer than 20 minutes from the first incision. Number of patients randomised: 21. Number of patients evaluated: 21
Interven- tions	Gauze drain versus no drain. Group A (n = 11): Postextraction placement of a vaseline coated gauze drain partially submerged into the socket, sutured in place. Group B (n = 10): Postextraction removal of a wedge of tissue distal to the second molar before closure. Surgery was performed under local anaesthetic. Follow-up: 2 and 7 days
Out- comes	Pain (VAS), swelling (examiner VAS, and comparisons with preoperative calliper measurements), trismus (inter-incisal distance), dry socket
Notes	Sample size calculation: Not reported

Rakprasitkul 1997

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Oral and Maxillofacial Surgery Department, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok, Thailand
Parti- pants	Inclusion criteria: Healthy patients requiring bilaterally impacted 3 rd molars, who would co-operate with the study and postoperative follow-up. All teeth were fully covered by mucosa, and partially or completely covered by bone. Exclusion criteria: Patients with significant medical diseases or a history of bleeding problems were excluded, as were pregnant women. In addition, patients with any sign of pericoronitis were excluded from the study. Number of patients randomised: 23. Number of patients evaluated: 23
Interven- tions	Tube drain versus no drain. Group A (n = 23): Surgical drain placement for 3 days. Group B (n = 23): Simple primary wound closure with no surgical drain placement. Surgery performed by the same surgeon on 2 occasions 2 months apart, under local anaesthetic. Follow-up: Day 7
Out- comes	Pain (VAS), swelling (measured by distance of 2 transecting lines across cheek, and by patient grading), mouth opening (inter-incisal distance)
Notes	Sample size calculation: Not reported

Saglam 2003

Methods	Study design: RCT (split-mouth). Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry at Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey
Parti- pants	Inclusion criteria: Healthy, co-operative patients aged 15-39 years who had bilateral fully impacted mandibular third molars, partly or completely covered by bone. Exclusion criteria: Patients with significant medical diseases or history of bleeding problems. Pregnant women and patients with signs of pericoronitis were also excluded from the study. Number of patients randomised: 13. Number of patients evaluated: Unclear - no mention of withdrawals but numbers evaluated not stated
Interven- tions	Tube drain versus no drain. Group A (n = 13 teeth): Small surgical tube drain applied via a stab incision in buccal fold between first and second molars; drain was removed 3 days postoperation. Group B (n = 13 teeth): No drain used; flap approximated without tension. All procedures performed by 1 surgeon and all patients received same antimicrobial and analgesic drugs. Seems likely that procedures performed on 2 separate visits, but timing unclear. All procedures performed under local anaesthetic. Follow-up: 7 days
Out- comes	Swelling by measuring distance from commissures to ear lobe and distance from outer canthus of eye to angulus mandibulae. Maximum mouth opening measured between edges of maxillary and mandibular central incisors

Srinivas 2006

Methods	Study design: Split-mouth RCT. Conducted in: Bangalore, India. Number of centres: 1. Recruitment period: Not stated
Parti- pants	Inclusion criteria: Patients aged 15-39 years willing to participate in the study. No significant medical history, non-smokers, non-alcoholics with bilateral and symmetrically positioned impacted lower third molars, which are completely covered by mucosa/partially or completely covered by bone. Exclusion criteria: None stated. Number randomised: 14. Number evaluated: 14
Interven- tions	Tube drain versus no drain. Group A (n = 14): Mucoperiosteal flap raised following envelope incision, flap was reflected and bone removed with a bur. Tooth was removed and socket was irrigated with saline. Small surgical drain was placed via stab incision in buccal fold between 1st and 2nd molar and closed. Tube was removed on postoperative day 3. Group B (n = 14): Mucoperiosteal flap raised following envelope incision, flap was reflected and bone removed with a bur. Tooth

	was removed and socket was irrigated with saline. Flap was approximated, closed with interrupted 3-0 silk sutures. All surgical procedures were performed by the same surgeon under local anaesthetic. Second extraction was performed after 2 months
Out-comes	Pain (present/absent), swelling (vertical/horizontal measurements), trismus (MMO)
Notes	No sample size calculation reported

Leung 2009

Methods	Study design: RCT (parallel group). Conducted in: Discipline of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, China
Parti-cipants	Inclusion criteria: The wisdom tooth root touched or overlapped with the superior cortical line of the IDN on radiographs. Radiographic signs were used to assess a close relationship with the nerve. Exclusion criteria: Wisdom tooth roots did not touch the IDN cortical lines, or if wisdom teeth were associated with apical pathology or cystic or neoplastic lesions. Patients were also excluded if they had any of the following: systemic conditions predisposing to local infection, such as diabetes mellitus or AIDS, or concurrent cancer chemotherapy; local factors predisposing to infection, such as fibrous dysplasia or a history of radiotherapy on mandible; craniofacial syndromes with preexisting IDN deficit; any plans for orthognathic surgery. Number of patients randomised: 231. Number of patients evaluated: 231
Interven-tions	Coronectomy versus complete tooth removal. Group A (n = 171 teeth): Underwent coronectomy. Group B (n = 178 teeth): Underwent conventional extraction Failed coronectomy (n = 16 teeth). Surgical residents undertook treatment under general anaesthesia in 50.3% of test patients and 48.3% of patients in the control group, intravenous sedation with local anaesthesia in 3.5% of test patients and 5.6% in the control group. Local anaesthesia was used in 46.2% of the test patients and 46.1% of the control patients. Follow-up: Postoperatively, patients were assessed at 1 week and at 1, 3, 6, 12, and 24 months. Mean length of follow-up for all groups 10.6 months
Out-comes	The primary outcome of the study was the presence of IDN deficit 1 week postoperatively. The secondary outcomes were: the presence of lingual nerve deficit recovery from IDN and lingual nerve deficit, pain, infection, dry socket, root exposure, root migration, and the need for re-operation
Notes	Sample size calculation: The sample size calculation was based on assuming the incidence of IDN deficit in the control group (conventional extraction) and the study group (coronectomy) would be 5% and 0%, respectively

Renton 2005

Methods	Study design: RCT (parallel). Conducted in: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guy's Dental Hospital London, UK
Parti-cipants	Inclusion criteria: Patients who required removal of third molars and were judged to be at high risk of injury to the inferior alveolar nerve based on radiographic features. Exclusion criteria: Patients who were predisposed to local infection, or who had systemic infections, and those with previous or existing defects of the inferior alveolar nerve. Patients with neuromuscular disorders or non-vital third molars were also excluded. Number of patients randomised: 128 patients, 196 teeth. Number of patients evaluated: Unclear
Interven-tions	Coronectomy versus complete surgical removal. Group A (n = 94 teeth): Coronectomy - sectioning 3-4 mm below the crown, reducing roots with bur and leaving in situ. No treatment to the pulp. Group B (n = 102 teeth): Complete surgical removal of teeth. 60% of teeth were treated under general anaesthesia, 30% under local anaesthesia and 10% under sedation + local anaesthesia. 3 surgeons performed procedures. Follow-up: 2 years
Out-comes	Verbal assessment and mechanosensory testing of inferior alveolar nerve, dry socket infection or soft tissue infection assessed immediately postoperation, on day 3 and after 1-2 weeks
Notes	Sample size calculation: Not reported. Unit of randomisation is teeth. Patients having non-surgical extraction were excluded. In order to overcome the problems due to the study being a mixture of split-mouth and parallel group designs, one site per patient was randomly selected

Study	Sample size (n)	Sex and age (range/mean/mean $\pm$ SD)	Teeth(n)	Adjunct pharmacological treatments
Progrell et al. (2004)	41	NA	50	Preoperative antibiotics
Dolanmaz et al. (2009)	43	M 23; F 20, 18-38 yrs	47	Antibiotics
Goto et al. (2012)	101	M 79; F 37, 33 yrs	116	NA

Monaco et al. (2012)	37	M 17; F 20, 31 ± 2 yrs	43	Antibiotics for 4 days, Chlorhexidine for 10 days, Ibuprofen
Agbaje et al. (2015)	64	M 28; F 36	96	NA
Mukherjee et al. (2016)	18	M 13; F 5, 18-40 yrs	20	Postoperative antibiotics, Metronidazole 400 mg and Paracetamol 500mg
Wijs et al. (2010)	34	M 14; F 20, 20-77 yrs	38	No antibiotics
Kouwenberg et al. (2016)	191	M 76; F 115, 12-81 yrs; 30.8 yrs		No antibiotics or NSAIDs before surgery. After surgery: chlorhexidine, paracetamol/NSAID
Leung et al. (2016)	458	M 172; F 286, 28.0 yrs	612	No antibiotics, paracetamol and codeine phosphate
Monaco et al. (2015)	94	M 37; F 57, 28.99 ± 8.9 (range, 17-56)	116	antibiotic prophylaxis (2 g amoxicillin and clavulanic acid in tablet form) 1 h before surgery, patients rinsed for 1 min with 0.2% chlorhexidine mouth-rinse immediately before surgery. Postoperative: antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid); 600 mg ibuprofen; 0.2% chlorhexidine mouth-rinse

5. Nazorg

5.1. Antibiotica

Overgenomen uit Lodi et al (2012)

Bystedt 1981

Methods	Study design: 3-arm RCT. Conducted in: Sweden. Number of centres: 1. Recruitment period: unclear. Funding source: unspecified.
Participants	Inclusion criteria: healthy outpatients, referred for surgical removal of an impacted third molar of the mandible. Exclusion criteria: not specified. Age group: range 17-30 years. Group A: randomised 20; analysed 20. Group B: randomised 20; analysed 20. Group C: randomised 20; analysed 20.
Interventions	Comparison: pre- + post-op penicillin versus pre- + post-op azidocillin versus placebo. Group A: phenoxymethylpenicillin 800 mg 1 hour before operation and then twice a day (at 9.00 AM and 9.00 PM) for 7 days. Group B: azidocillin 750 mg 1 hour before operation and then twice a day (at 9.00 AM and 9.00 PM) for 7 days. Group C: placebo 1 hour before operation and then twice a day (at 9.00 AM and 9.00 PM) for 7 days. Aspirin 0.5-1.0 g was provided to all participants as a rescue analgesic to be taken when needed. No other medications except analgesics were allowed during the investigation period.
Outcomes	Pain was measured on the day of operation and on days 2, 5, and 7 on a 3-grade scale (I none or insignificant, II pain requiring no analgesic, III severe pain requiring analgesic) Trismus was measured on the day of operation and on days 2, 5, and 7 measuring the ability to open the mouth, using a vernier gauge. Extraoral swelling was measured according to the method described by Lökken 1975. Dry socket diagnosis was made clinically on the basis of severe mandibular pain accompanied by necrotic debris or a denuded alveolus. Wound healing (evidence of loose of periosteal flap and alveolitis). Side effects: patients were questioned at each examination regarding side effects such as fever, indisposition or diarrhoea

Barclay 1987

Methods	Study design: RCT. Conducted in: New Zealand. Number of centres: 1. Recruitment period: unclear. Funding source: metronidazole and placebo tablets were supplied by May and Baker New Zealand Ltd
Participants	Inclusion criteria: "patients with a history of non-acute pericoronitis, and therefore likely to experience a high prevalence of dry socket". Patients had to meet 2 or more of the following criteria: a history of 2 or more episodes of previously diagnosed pericoronitis; the expression of pus from beneath a pericoronal flap in the absence of significant symptoms; radiographic enlargement of the follicular space distal to the third molar in the absence of significant symptoms; crater-like radiographic defect as described by Howe (Howe 1985). Exclusion criteria: pregnancy. Age group: mean 23 years, range 16-48 years. Group A: randomised 50; analysed 45. Group B: randomised 50; analysed 50.
Interventions	Comparison: pre + post-op metronidazole versus placebo. Group A: metronidazole 400 mg 1 hour before the intervention and then 3 times a day for 8 times. Group B: placebo 1 hour before the intervention and then 3 times a day for 8 times. All patients were given the same post-operative instructions, and were given 6 analgesic tablets (codeine phosphate and paracetamol)

Out-comes	Dry socket: continuous dull pain from an empty, or partially empty socket, or from the region of the socket. Pain: marked by patient on a 10 mm line (VAS). Out-comes were recorded at 2 and 7 days post-operatively
-----------	--

Happonen 1990

Methods	Study design: 3-arm RCT. Conducted in: Finland. Number of centres: 1. Recruitment period: unclear. Funding source: unclear.
Participants	Inclusion criteria: healthy consecutive students seeking treatment for impacted, not on any drugs, with the exception of oral contraceptives. Exclusion criteria: hypersensitivity to penicillin or codeine. Age group: mean 24 years. Group A: randomised unclear; analysed 44. Group B: randomised unclear; analysed 47. Group C: randomised unclear; analysed 45. 8 of the patients enrolled (total 144) were not included in the analysis, but it is unclear in which group they were allocated
Interventions	Comparison: pre- + post-op penicillin versus pre- + post-op tinidazole versus placebo. Group A: 1 tablet of phenoxymethylpenicillin 660 mg 1 hour before operation and then 3 times a day for 14 times. Group B: 1 tablet of tinidazole 500 mg 1 hour before operation and then 3 times a day for 14 times. Group C: 1 tablet of placebo 1 hour before operation and then 3 times a day for 14 times A 1 minute mouth rinse of 0.2% chlorhexidine was given before surgery 3 tablets of a preparation containing aminophenazon (300 mg), phenobarbital (50 mg) codeine (30 mg) and caffeine (100 mg) was provided to all participants as a rescue analgesic to be taken when needed
Out-comes	Time of onset and resolution of post-operative swelling, as well as time of maximum swelling, as recorded by patients Post-operative pain every hour during the day of the surgery, and at intervals of 4 and 6 hours on the first and second post-operative day respectively. Number of analgesics was also reported Maximal opening of the mouth was measured before and after surgery (sixth day) Patients were visited on the sixth post-operative day and signs of infection, fever, swelling and tender lymph nodes were recorded by the clinicians
Notes	Group A and B were considered together in the present review. All operations were carried out under local anaesthesia, by 1 surgeon, using a standardized procedure, 1 tooth being operated at a time

Ritzau 1992

Methods	Study design: RCT. Conducted in: Denmark. Number of centres: 2. Recruitment period: between October 1987 and November 1988. Funding source: unclear.
Participants	Inclusion criteria: healthy subjects scheduled for surgical removal of an impacted (partially or totally) mandibular third molar. Exclusion criteria: any medical condition that might interfere with the study, acute pericoronitis, patients who had taken antibiotics within 48 hours before surgery were also excluded. Age group: not stated. A total of 312 subjects were randomised in 2 groups. Group A: randomised unclear; analysed 135. Group B: randomised unclear; analysed 135. 42 subjects did not complete the study: 4 did not comply with the protocol, 4 withdrew voluntarily, 1 had intercurrent disease, 11 were lost to follow-up for various reasons, 22 did not present for surgery after have been enrolled Group C: randomised unclear; analysed 45. 8 of the patients enrolled (total 144) were not included in the analysis, but it is unclear in which group they were allocated
Interventions	Comparison: pre-op metronidazole versus placebo. Group A: 2 tablets with a total dose of 1000 mg metronidazole no later than 30 min before surgery. Group B: 2 tablets of placebo no later than 30 min before surgery
Out-comes	Follow- up examination was scheduled for a week after surgery when sutures were to be removed. Alveolitis sicca dolorosa (dry socket) was diagnosed when 2 criteria were simultaneously present: 1 severe pain irradiating from the empty socket towards the ipsilateral ear, and 2 disintegration (partial or total) of the socket coagulum

Leon Arcila 2001

Methods	Study design: RCT. Conducted in: University of Valley, Colombia. Number of centres: 1. Recruitment period: 1 September 1998 to 1 September 2000.
Participants	Inclusion criteria: patients aged 14-53 years, ASA1, with good oral hygiene, bacterial plaque index $\leq 30\%$, no oral cavity infections or inflammation or pericoronitis, who required extraction of third molars. Exclusion criteria: allergy to penicillin. Age group: not stated. Number randomised: 102. Number evaluated: 102.
Interventions	Comparison: pre- + post-op amoxicillin versus placebo. Group A (n = 49): amoxicillin 1 gm orally 1 hour pre-operatively and 6 hours postoperatively. Group B (n = 53): placebo 1 hour pre-op and 6 hours post-operatively
Out-comes	Infection.

Notes All patients had a single extraction - 38 upper teeth and 64 lower teeth. Additional information supplied by author in response to email request

Sekhar 2001

Methods	Study design: RCT. Conducted in: India. Number of centres: 1. Recruitment period: not stated. Funding source: not stated.
Participants	Inclusion criteria: patients aged 19-36 requiring removal of lower wisdom teeth under local anaesthesia. Exclusion criteria: pre-existing abscess or cellulitis, acute pericoronitis, pre-existing conditions associated with third molars, xerostomia. Those requiring antibiotic prophylaxis for other reasons, immunocompromised patients, pregnancy, diabetes, cancer or renal failure and those who had received antibiotics in 2 weeks prior to start of study. Age group: mean 30 years. Number randomised: 151 (53, 61 & 37 in Groups A, B, C respectively). Number evaluated: 125 (44, 47 & 34 in Groups A, B, C respectively)
Interventions	Comparison: pre-op versus post-op metronidazole versus placebo. Group A: metronidazole 1 g 1 hour pre-op. Group B: metronidazole 400 mg 8 hourly for 5 days. Group C: placebo - frequency of administration not specified. All participants had a prescription for ibuprofen 400 mg to be taken as required for pain relief
Outcomes	Pain (4 point scale) measured on days 2 and 6 post-op, inter-incisal mouth opening (mm) whether there was purulent discharge from wound, dry socket on day 6
Notes	Surgeons performing the extractions were either consultants, post-graduate trainees or house officers

Bergdahl 2004

Methods	Study design: RCT. Conducted in: Sweden. Number of centres: 1. Recruitment period: unclear. Funding source: unspecified.
Participants	Inclusion criteria: healthy subjects, not taking any other drugs apart from oral contraceptives, who needed removal of unilateral or bilateral mandibular third molar teeth. Only partially impacted teeth, which had partly broken through the mucosa, with a communication to the oral cavity, requiring surgical flap, were included in the study. Exclusion criteria: subjects with teeth completely covered with mucosa. Age group: mean 29 years, range 17-65 years. Group A: randomised 60; analysed 59. Group B: randomised 60; analysed 60.
Interventions	Comparison: pre-op metronidazole versus placebo. Group A: metronidazole 1600 mg as a single dose 45 min before the intervention. Group B: placebo as a single dose 45 min before the intervention. All patients were given the same post-operative instructions, and were given 20 analgesic tablets (paracetamol 500 mg with codeine 30 mg)
Outcomes	Dry socket assessed 4 days post-op.
Notes	Patients with acute pericoronitis were operated on after objective and subjective symptoms of pericoronitis had ceased. Sample size calculation reported.

Arteagoitia 2005

Methods	Study design: RCT. Conducted in: Spain. Number of centres: 1. Recruitment period: between March 2001 and February 2003. Funding source: financed by the Health Research Fund FIS/GRAN dossier number 00/0585. The trial patients' insurance was taken out by the Basque Health Department, Basque Health Service/Osakidetza, Osakidetza, pursuant to the conditions laid down in RD 561/1993. The antibiotic and placebo were supplied free of charge by Géminis (Novartis generics). Chlorhexidine was supplied free of charge by LACER
Participants	Inclusion criteria: patients needing a third molar extraction under local anaesthesia. Exclusion criteria: patients with any bacterial endocarditis risk factors, pregnant and breastfeeding women, patients with acute infections 10 days prior to the intervention, those who had to take antibiotics and those with a history of allergy or intolerance to the drugs used. Age group: mean 24 years, range 18-60 years. Group A: randomised 233; analysed 233 (ITT analysis). Group B: randomised 261; analysed 261 (ITT analysis).
Interventions	Comparison: post-op amoxicillin/clavulanate versus placebo. Group A: amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg oral 3 times a day for 4 days after the procedure. Group B: placebo oral 3 times a day for 4 days after the procedure. All patients had irrigation of the alveolus with 0.12% chlorhexidine digluconate, and chlorhexidine mouthwashes were used for 3 days
Outcomes	Fever (oral temperature >37.88 after 24 hours for no other justifiable cause); intraoral abscess diagnosed via fluctuation pus drainage; dry socket defined as absence of clot with necrotic remains present in the alveolus accompanied by severe mandibular pain; severe pain persisting or increasing 48 hours after surgery accompanied by intraoral inflammation (moderate or severe) and/or intraoral erythema (moderate or severe); severe pain after 7th day accompanied by intraoral

	inflammation (moderate or severe) and/or intraoral erythema (moderate or severe) for no other justifiable reason which improves with antibiotic treatment. Lack of inflammatory complications. Diagnosis of post-operative infection and inflammatory complication was performed by the main researcher, according to previously published clinical criteria
Notes	All extractions were performed by maxillofacial surgeons, under locoregional anaesthetic of the inferior alveolar and buccal nerves with Ultracain

Halpern 2007

Methods	Study design: RCT. Conducted in: US. Number of centres: 1. Recruitment period: between 1 June 2002 and 1 July 2005. Funding source: supported in part by the Oral and Maxillofacial Surgery Foundation Research Grant and Massachusetts General Hospital (MGH) Center for Applied Clinical Investigation
Participants	Inclusion criteria: patients needing a third molar extraction under intravenous sedation or general anaesthesia in the office-based ambulatory setting. Exclusion criteria: subjects with pre-existing conditions that could affect wound healing or predispose them to inflammatory complications, including previous radiation therapy to the maxillofacial region, human immunodeficiency virus infection, organ or marrow transplant candidates or recipients, diabetes, or organ failure (kidney, heart, liver); subjects requiring antibiotic prophylaxis for endocarditis, were currently on oral steroid therapy, were allergic to the antibiotics proposed for use in this study, deferred intravenous sedation or general anaesthesia; had local pathology, e.g. cysts or tumour, associated with M3s that was not incidental to the removal of the M3; acute inflammation in the area of the planned extraction characterized by frank purulence, erythema, induration, or trismus; supernumerary teeth to be removed; or deferred study participation. Age group: mean 25 years. Group A: randomised 60; analysed 59. Group B: randomised 62; analysed 59.
Interventions	Comparison: pre-op IV penicillin (or clindamycin) versus placebo. Group A: solution of penicillin (15,000 units per kilogram) or, for penicillin-allergic subjects, clindamycin (600 mg) administered intravenously within 1 hour before the intervention Group B: placebo solution (10 cc saline 0.9%) administered intravenously within 1 hour before the intervention Post-operative analgesia consisted of the use of 1 or 2 acetaminophen (500 mg) and hydrocodone (5 mg) tablets administered orally every 3 to 4 hours
Outcomes	Dry socket (a new onset or increasing pain more than 36 hours after the operation, with a loss of the blood clot in the extraction site as evidenced by exposed bone, gentle probing or irrigation of the wound duplicating the pain, and significant pain relief after application of an anodyne dressing; all elements needed to be present to make the diagnosis) Surgical site infection (visual evidence of frank purulence in one or more of the extraction sites and a Gram's stain demonstrating white blood cells present). Any post-operative inflammatory complications (dry socket or surgical site infection). Assessed on day 7 post-operatively (range 5-14).

Kaczmarzyk 2007

Methods	Study design: 3-arm RCT. Conducted in: Poland. Number of centres: 1. Recruitment period: between January 2005 and April 2006. Funding source: unclear.
Participants	Inclusion criteria: healthy volunteers, needing surgical extraction of a retained lower third molar, which was not the cause of inflammation (mainly due to orthodontic recommendations) that required bone removal. Exclusion age under 18 or over 60, pregnancy, allergy to clindamycin, lactose intolerance (lactose was the main component of the placebo), episodes of diarrhoea after antibiotic therapy in the interview, any digestive diseases, inflammation in the area of the tooth to be extracted, and any antibiotic or analgesic intake within the previous 7 days. Age group: mean 24 years. Group A: randomised unclear; analysed 31. Group B: randomised unclear; analysed 28. Group C: randomised unclear; analysed 27. Of the 100 patients enrolled 9 did not check in for the follow-up examination, 3 were disqualified due to complications and 2 resigned during the trial without stating any reason
Interventions	Comparison: pre-op versus pre- + post-op clindamycin versus placebo. Group A: single-dose group: patients receiving 600mg clindamycin hydrochloride orally 60 min pre-operatively, followed by a 300 mg placebo every 8 hours for 5 days. Group B: 5-day group: patients receiving 600 mg clindamycin hydrochloride orally 60 min pre-operatively, followed by a dose of 300 mg clindamycin hydrochloride every 8 hours for 5 days. Group C: placebo group: patients receiving 600 mg placebo orally 60 min prior to surgery, followed by a dose of 300 mg placebo every 8 hours for 5 days. Only groups B and C were considered for the present review.
Outcomes	On the first, second and seventh post-operative day the following outcomes were evaluated: trismus (on a 4-grade scale), facial swelling (on a 4-grade scale), submandibular lymphadenopathy (on a 4-grade scale), body temperature, pain (on a 100-mm VAS), alveolar osteitis (clinical diagnosis of this complication was given in the case of the presence of a necrotic grey clot in a bare bony socket, foetor ex ore, accompanied by pain in this area). Any post-operative inflammatory complications (dry socket or surgical site infection). Assessed on day 7 post-operatively (range 5-14).

Lacasa 2007

Methods	Study design: 3-arm RCT. Conducted in: Spain. Number of centres: 1. Recruitment period: between January and December 2002. Funding source: the trial was supported by a grant from GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, Spain
Participants	Inclusion criteria: adult patients (>18 years of age) who were going to have third mandibular molar surgery. Exclusion criteria: patients were excluded if they had a recent local infection prior to surgery (<15 days), had known or suspected allergy to beta-lactams, known or suspected allergy to metamizol, history of renal failure, blood dyscrasia or chronic liver disease of any type, antecedents of recent and/or symptomatic peptic ulcer, or were on antiaggregants or corticosteroids prior (<15 days) to entry. Female patients of child-bearing potential had to have a negative urine pregnancy test prior to enrolment. Age group: mean 29 years. Group A: randomised 75; analysed (day 7) 62. Group B: randomised 75; analysed (day 7) 68. Group C: randomised 75; analysed (day 7) 69.
Interventions	Comparison: pre-op versus post-op amoxicillin/clavulanate versus placebo. Group A: 2 amoxicillin/clavulanate 1000/62.5 mg matching placebo tablets (2000/125 mg) in a single dose before surgery, plus 2 amoxicillin/clavulanate 1000/62.5 mg matching placebo tablets (2000/125 mg, BID) for 5 days. Group B: 2 active amoxicillin/clavulanate 1000/62.5 mg tablets (2000/125 mg) in a single dose before surgery followed by 2 matching placebo tablets (2000/125 mg, BID) for 5 days. Group C: 2 matching placebo tablets (2000/125 mg) in a single dose before surgery followed by 2 active amoxicillin/clavulanate 1000/62.5 mg tablets (2000/125 mg, BID) for 5 days. All patients were matched to receive the same analgesic drug throughout the study period with identical dosage. Metamizol (Nolotil TM capsules) was used, 1 capsule every 8 hours, for a minimum of 48 hours, since it is much less anti-inflammatory than other analgesics. Patients were able to continue receiving analgesia afterwards (according to the investigator's judgement), depending on the presence of pain
Outcomes	The main study variables and subjective well being were evaluated on days 1, 3 and 7 Infection was defined by any of the following: (1) presence of purulent discharge in the extraction socket and/or excessive swelling with fluctuation, with or without pain; (2) presence of a local abscess; (3) onset of facial or cervical cellulitis plus other signs suggesting infection such as pain, increased heat, erythema and/or fever; (4) presence of osteitis of dental alveolus defined as absence of the haematic clot of the orifice and presence of a putrid smell and intense neuralgic type pain. Other inflammatory outcomes were recorded individually, and in a composite way using an inflammation score tabular display with a maximum permitted score of 10. They included swelling, trismus, pain, dysphagia, fever

López-Cedrún 2011

Methods	Study design: RCT. Conducted in: Spain. Number of centres: 1. Recruitment period: not stated.
Participants	Inclusion criteria: at least 1 mandibular impacted or partially erupted third molar requiring extraction. Exclusion criteria: aged >60 or <18 years, infectious or systemic diseases, immunosuppressive treatment, smoking, peptic ulcer, pregnancy, lactation, known or suspected allergy to ibuprofen or beta-lactam antibiotics, carious or non-impacted third molars, pericoronitis, or patients in whom excessive technical difficulty was expected. Age group: mean 22 years, range 18-46 years. Number randomised: 134. Number evaluated: 123.
Interventions	Comparison: pre-op versus post-op amoxicillin versus placebo. Group A: amoxicillin 4x 500 mg 2 hours prior to surgery plus 15 placebo tablets taken 3x daily for 5 days. Group B: 4 placebo tablets 2 hours pre-op plus 15 placebo tablets taken 3x daily for 5 days. Group C: 4 placebo tablets 2 hours pre-op plus 15 amoxicillin 500 mg to be taken 3x daily for 5 days
Outcomes	Intraoral swelling, maximal mouth opening, pain (100 point VAS) dysphagia, fever, purulent wound discharge, alveolar osteitis (dry socket), side effects of treatment at 7 days post-op
Notes	All procedures were performed by the same surgeon. Additional information supplied by author in response to email request

Pasupathy 2011

Methods	Study design: RCT. Conducted in: India. Number of centres: 1. Recruitment period: unclear. Funding source: not stated.
Participants	Inclusion criteria: patients with mandibular mesioangularly impacted third molars requiring extraction. Exclusion criteria: infections (space infections, acute pericoronitis), medically compromised, pregnant, allergic to either penicillin or metronidazole, those who have taken antibiotics in the 2 months prior to surgery. Age group: mean 29 years, range 18-48 years. Number randomised: 98. Number evaluated: 89.
Interventions	Comparison: pre-op amoxicillin versus pre-op metronidazole versus placebo. Group A: amoxicillin 1 g orally 1 hour prior to surgery. Group B: metronidazole 800 mg orally 1 hour prior to surgery. Group C: placebo. All patients received ibuprofen 600 mg 3x daily for pain.

Out-comes	Surgical wound infection, purulent discharge, fever, restricted mouth opening on day 7 post-op
Notes	Sample size: reported that estimated sample size required was 107 in each group. Trial recruited ~30 per group

Aanvullende studies uit Marcussen et al., 2016

Investigator	Intervention	Timing	Subjects (n)	SSI(n)	Alveolar osteitis
Bortoluzzi et al, 2013	Amoxicillin 2000 mg	Preoperative	12	0	1
	Placebo	1-1,5 hours	12	0	1
Monaco et al, 2009	Amoxicillin 2000 mg	Preoperative	32	1	NR
	Control	1 hour	27	4	NR
Krekmanov, 1981	Pennicillin V 0,8 g	Preoperative	50	NR	2
	Control	1 hour	48	NR	15
Krekmanov et al, 1980	Pennicillin V 0,8 g	Preoperative	40	NR	2
	Control	1 hour	40	NR	13

5.2. Chloorhexidine

Study, Year	Type of Study	Method of Randomization	Blinding	Test Material (CHX)	Control Material
Tjernberg, 1979 ¹⁸	Parallel-group RCT	NR	Not blinded	0.2% CHX rinse 10 mL for 1 minute 2× daily 5 days before and 7 days after operation	No intervention
Kreckmanov and Nordenram, 1986 ¹⁹	Parallel-group RCT	NR	Not blinded	Group 2, 0.2% CHX rinse 10 mL for 1 minute immediately before surgery	Group 3, no rinse or medication
Berwick and Lessin, 1990 ²¹	Parallel-group RCT	Drawing a card	Not blinded	Group 1, rinse 1 minute before and 0.12% CHX 15 mL irrigation after extraction; group 3, 0.12% CHX 10 mL rinse 1 minute before and 30 mL saline irrigation after	Group 4, normal saline 30 mL irrigation after extraction
Larsen, 1990 ²²	Parallel-group RCT	Computer software	Double blinded	0.12% CHX rinse 15 mL 30 seconds 2× daily for 1 wk before and after surgery	Placebo rinse 15 mL for 30 seconds 2× daily for 1 wk before and after surgery
Ragno and Szkutnik, 1991 ²³	Parallel-group RCT	NR	Double blinded	0.12% CHX rinse 15 mL for 30 seconds before extraction and 2× daily for 7 days after extraction starting day after surgery	Placebo rinse 15 mL for 30 seconds before and 2× daily for 7 days after extraction
Hermesch et al, 1998 ²⁶	Parallel-group RCT	NR	Double blinded	0.12% CHX rinse 15 mL 2× daily for 30 seconds for 7 days before and 7 days after surgery	Placebo rinse 15 mL 2× daily for 30 seconds for 7 days before and 7 days after surgery
Delilbasi et al, 2002 ²⁷	Parallel-group RCT	NR	Double blinded	Group 1, 0.2% CHX rinse 15 mL for 30 seconds just before surgery	Group 3, 0.09% NaCl rinse 15 mL for 30 seconds just before tooth removal

Outcome Measurement	Diagnostic Criteria	Quantitative Outcome Measurement and LTF	Test Group	Control Group	Adverse Reactions	Type of Tooth
Incidence of postoperative AO	Disintegrated clot, pain not relieved by analgesic	Incidence of AO: test group, 1 of 30 (3.33%); control group, 5 of 30 (16.7%); LTF NR	n = 30 (5 men, 15 women); MA, 26.7 yr	n = 30 (14 men, 16 women); MA, 25.9 yr	NR	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Disintegration of blood clot and odor with severe neuralgic pain	Incidence of AO: group 2, 3 of 37; group 3, 7 of 36; LTF 0	Group 2, n = 37 (19 men, 18 women); MA, 29.1 yr	Group 3, n = 36 (22 men, 14 women); MA, 27.2 yr	NR	Bilateral mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Denuded socket ± necrotic debris or fetid breath	Incidence of AO: group 1, 7 of 39 (17.95%); group 3, 9 of 40 (22.5%); group 4, 23.68%; LTF NR	Group 1, n = 20; group 3, n = 20; MA = 21.4 yr	Group 4, n = 20; MA, 21.4 yr	NR	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Persistent or increasing postoperative pain, necrotic tissue in socket, exposed bone, or loss of clot	Incidence of AO: test group, 12 of 144 (8%); control group, 28 of 134 (21%); LTF 1 reported for test group; LTF NR for control group	n = 72 (32 men, 41 women); smokers, 14 yes, 59 no; contraception, 13 yes, 28 no	n = 67 (30 men, 37 women); smokers, 12 yes, 55 no; contraceptives, 11 yes, 26 no	No serious adverse effects and adequate tolerance	Bilateral mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Necrotic or absent blood clot, pain not relieved by analgesic	Incidence of AO: test group, 10 of 40 (25%); control group, 20 of 40 (50%); LTF 0	n = 40 (26 men, 14 women); smokers, 8; contraception, 7	n = 40 (25 men, 15 women); smokers, 9; contraception, 8	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Loss or necrosis of blood clot or exposed bone; postoperative pain not relieved by analgesic	Incidence of AO: test group, 25 of 136; control group, 40 of 135; LTF 0	n = 136 (51 men, 85 women); MA, 22.2 yr; smokers, 114	n = 135 (50 men, 85 women); MA, 22.4 yr; smokers, 116	2 possibly adverse events in control group (1 glossitis and CHX group (1 stomatitis))	Mandibular and maxillary third molar
Incidence of postoperative AO	Bloomer criteria ⁷	Incidence of AO: group 1, 13 of 62 (20.9%); group 3, 14 of 59 (23.7%); LTF 0	n = 62 (30 men, 32 women); MA, 24.1 yr; smokers, 16; contraception, NR	n = 59 (25 men, 34 women); MA, 24.2 yr; smokers, 18; contraception, NR	Group 1, well tolerated, no adverse reactions, 38 of 62	Mandibular third molar

Study, Year	Type of Study	Method of Randomization	Blinding	Test Material (CHX)	Control Material
Metin et al, 2006 ^{28,*}	Parallel-group RCT	NR	Double blinded	Group 1, 0.2% CHX rinse 15 mL for 30 seconds 2× daily for 1 wk before and after surgery	Group 2, 0.2% CHX rinse 15 mL for 30 seconds 2× daily 1 wk after surgery
Torres-Lagares et al, 2006 ²⁹	Parallel-group RCT	Computer software (means of random number list)	Double blinded	0.2% CHX topical bioadhesive (intra-alveolar) gel 10 mL after extraction	Placebo topical (intra-alveolar) gel 10 mL after extraction
Hita-Iglesias et al, 2008 ^{30,*}	Parallel-group RCT	Computer software (means of random number list)	Double blinded	Gel group, 0.2% CHX bioadhesive topical gel 2× daily during postoperative week, beginning on day of surgery	Rinse group, 0.12% CHX mouthwash 2× daily during postoperative week, beginning on day of surgery
Torres-Lagares et al, 2010 ³⁵	Parallel-group RCT	Computer software	Double blinded	0.2% CHX topical bioadhesive (intra-alveolar) gel 10 mL after extraction	Placebo topical (intra-alveolar) gel 10 mL after extraction
Babar et al, 2012 ³⁷	Parallel-group RCT	NR	Not blinded	0.2% CHX topical (intra-alveolar) gel	No intervention
Haraji et al, 2013 ³⁸	Split-mouth RCT	Simple random sampling by coin toss	Double blinded	Intra-alveolar gelatin sponge impregnated with 0.2% CHX bioadhesive gel just after extraction	Dry dressing of intra-alveolar gelatin sponge just after extraction
Rodríguez-Pérez et al, 2013 ^{39,*}	Parallel-group RCT	Information software	Double blinded	0.2% CHX bioadhesive topical (intra-alveolar) gel beginning day of intervention and 2× daily for 7 days after extraction	0.2% CHX bioadhesive (intra-alveolar) gel just after extraction and 1% CHX topical bioadhesive gel 2× daily for 7 days after extraction

Outcome Measurement	Diagnostic Criteria	Quantitative Outcome Measurement and LTF	Test Group	Control Group	Adverse Reactions	Type of Tooth
Incidence of postoperative AO	Loss or necrosis of blood clot, exposed bone, persistent or increasing pain not relieved by analgesics	Incidence of AO: group 1, 3 of 46 (6.5%); group 2, 6 of 53 (11.3%); LTF, NR	Group 1, n = 46; MA, 24.8 yr; group 2, n = 53; MA, 24.8 yr	*	NR	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: test group, 6 of 53 (11%); LTF 4; control group, 15 of 50 (30%); LTF 1	n = 53 (20 men, 33 women); MA, 27.8 yr; SD, 8.4 yr; smokers, 12; contraception, 7	n = 50 (14 men, 36 women); MA, 25.7 yr; SD, 8.6 yr; smokers, 14; contraception, 3	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: gel group, 3 of 39 (7.5%); LTF 2; rinse group, 8 of 31 (25%); LTF 1	Gel group, n = 41 (14 men, 27 women); MA, 28 yr; smokers, 16; contraception, 6	Rinse group, n = 32 (5 men, 27 women); MA, 26 yr; smokers, 10; contraception, 2	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: test group, 1 of 14 (7%); control group, 4 of 24 (17%); LTF 0	n = 14 (11 men, 3 women); MA, 32.5 yr; SD, 16.67 yr; smokers, 4; contraception, 0	n = 24 (22 men, 2 women); MA, 32 yr; SD, 11.9 yr; smokers, 4; contraception, 0	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Pain, blood clot disintegration, halitosis 2 and 3 days after surgery	Incidence of AO: test group, 4 of 50 (8%); control group, 14 of 50 (28%); LTF NR	n = 50 (38 men, 12 women); MA, 29 yr; SD, 6 yr; smokers, 0; contraception, NR	n = 50 (27 men, 23 women); MA, 29 yr; SD, 6 yr; smokers, 0; contraception, NR	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: test group, 9 of 80 (11.3%); control group, 26 of 80 (32.5%); LTF 4 in all groups	n = 80 (39 men, 41 women); MA, 21.6 yr; SD, 2.5 yr; smokers, 29; contraception, NR	n = 80 (39 men, 41 women); MA, 21.6 yr; SD, 2.5 yr; smokers, 29; contraception, NR	NR	Mandibular and maxillary third molar
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: 0.2% gel group, 6 of 46 (13%); 1% gel group, 3 of 42 (7%); LTF NR	0.2% gel group, n = 46 (22 men, 24 women); MA, 25.6 yr; SD, 6.9 yr; smokers, 11; contraception, 5	1% gel group, n = 42 (20 men, 22 women); MA, 26.8 yr; SD, 6.1 yr; smokers, 11; contraception, 4	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar

Study, Year	Type of Study	Method of Randomization	Blinding	Test Material (CHX)	Control Material
Haraji and Rakhshan 2015 ⁴¹	Split-mouth RCT	NR	Double blinded	Intra-alveolar gelatin sponge impregnated with 0.2% CHX bioadhesive gel just after extraction	Dry intra-alveolar dressing of gelatin sponge just after extraction
Freudenthal et al, 2015 ⁴³	Parallel-group RCT	NR	Double blinded	0.2% CHX 10 mL and 0.2% NaF intra-alveolar gel 30 seconds after removal	Placebo and 0.2% NaF intra-alveolar gel 30 seconds after removal
Abu-Mostafa et al, 2015 ^{42,a}	Parallel-group RCT	Asking patients to choose 1 of 2 cards	Double blinded	Rinse group, 0.12% CHX rinse from second postoperative day, 2× daily for 1 wk	Gel group, 0.2% CHX bioadhesive intra-alveolar gel after tooth extraction
Rubio-Palau et al, 2015 ⁴⁴	Parallel-group RCT	Random list	Double blinded	Of 0.2% CHX bioadhesive intra-alveolar gel 10 mL just after extraction	Intra-alveolar placebo gel 10 mL just after extraction

Outcome Measurement	Diagnostic Criteria	Quantitative Outcome Measurement and LTF	Test Group	Control Group	Adverse Reactions	Type of Tooth
Incidence of postoperative AO	Diagnostic criteria standardized by Blum ²	Incidence of AO: test group, 6 of 45 (13.3%); control group, 16 of 45 (35.6%); LTF, 4 in all groups, NR in each group	n = 45 (24 men, 21 women); MA, 22.6 yr; SD, 2.9 yr; smokers, 21; contraception, NR	n = 45 (24 men, 21 women); MA, 22.6 yr; SD, 2.9 yr; smokers, 21; contraception, NR	NR	Bilateral mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Postoperative pain and partially or totally disintegrated blood clot ± halitosis	Incidence of AO: test group, 11 of 48 (22.91%); control group, 9 of 47 (19.14%); LTF, NR	n = 48 (25 men, 23 women); MA, 33 yr; smokers, 38; contraception, NR	n = 47 (21 men, 26 women); MA, 34 yr; smokers, 6; contraception, NR	NR	Mandibular third molar
Incidence of postoperative AO	Pain with, empty socket and food debris ± halitosis 2-4 days after extraction	Incidence of AO: rinse group, 25 of 141 (17.7%); gel group, 23 of 160 (14.4%); LTF, NR	Rinse group, n = 141	Gel group, n = 160	NR	Mandibular and maxillary third molar
Incidence of postoperative AO	Pain not relieved by analgesic with partial or total disintegration of blood clot, detritus, empty socket, exposed alveolar bone ± halitosis	Incidence of AO: test group, 14 of 80 (17.5%); control group, 18 of 80 (22.5%); LTF, NR	n = 80 (36 men, 44 women); MA, 25.8 yr; SD, 7.7 yr; smokers, 33; contraception, 12	n = 80 (38 men, 42 women); MA, 24.1 yr; SD, 5 yr; smokers, 34; contraception, 14	No serious adverse effects and adequate tolerance	Mandibular third molar

Bijlage 5. Aanbevelingen voor wetenschappelijk onderzoek

Indicatiestelling

Meer wetenschappelijk onderzoek naar het effect van verwijdering van derde molaren ten opzichte van het in situ laten ervan is gewenst. Daar derde molaren op hogere leeftijd tot problemen kunnen leiden, zijn lange follow-up termijnen noodzakelijk. Gezien de noodzaak van lange follow-up termijnen zijn RCT's lastig uitvoerbaar om het effect te meten. Het opzetten van prospectieve cohortstudies kan hiervoor uitkomst bieden. Om het risico op confounding bias te kunnen beoordelen is het van belang om mondgezondheid gerelateerde uitkomstmaten als suikerfrequentie, mondhygiëne en baseline DMFT te registreren.

Wat betreft de postoperatieve complicaties zijn prospectieve studies met grotere patiëntenaantallen gewenst. Dit maakt het mogelijk om adequate multivariate analyses uit te voeren om zo doende de risicofactoren voor complicaties beter te kunnen identificeren. Op moment van schrijven is een dergelijke studie in België aan de gang. Er zijn enkele tekenen op het CBCT geïdentificeerd in het voorspellen van schade aan de n.alveolaris inferior. Meer studies met grotere patiëntenaantallen zijn gewenst om ook hierbij multivariate analyses uit te kunnen voeren. Dit kan de vraag beantwoorden of de buccolinguale positie van de canalis mandibularis of de vorm van de canalis mandibularis een belangrijker factor is in het identificeren van een hoog risico patiënt.

Beeldvormende diagnostiek

Er zijn meer prospectieve studies nodig om de te beoordelen of er mogelijk een meerwaarde van de CBCT boven de panoramische röntgenopname is voor algemeen gebruik. Tot op heden is deze meerwaarde voor routinematige toepassing van CBCTs in de diagnostiek van (chirurgisch) te verwijderen derde molaren niet aangetoond.

Chirurgische technieken

Er zijn meer studies gewenst om het effect van verschillende behandelmodaliteiten te onderzoeken. Dit zal ideaaliter in de vorm van RCT's plaats moeten vinden. In algemene zin is het belangrijk om een eenduidige definitie voor de uitkomstmaat alveolitis te gebruiken. Een belangrijk lacune in huidig wetenschappelijk onderzoek is de grote variatie in gebruikte definitie. De werkgroep doet de suggestie om de criteria van Blum et al. (2002) hiervoor te gebruiken.

Wat betreft het uitvoeren van een coronectomie zijn ook meer RCT's gewenst met lange follow-up termijnen. Het is namelijk tot heden niet bekend wat het lot is van de geretineerde radices op de langere termijn.

Nazorg

Meer wetenschappelijk onderzoek naar het effect van verschillende concentraties chloorhexidine, duur van preoperatief toedienen, en van gel versus mondspoeling op alveolitis en satisfactie van de patiënt, is gewenst.

Replicatie van studies met injectiespuit met kraanwater en vergelijking met chloorhexidine verdient prioriteit, evenals het onderzoek van een adjuvant effect ten opzichte van chloorhexidine alleen. Het is namelijk de vraag of het mechanisch verwijderen van debris (monoject) of het antibacterieel effect (chloorhexidine) een belangrijkere factor is in het voorkomen van inflammatoire complicaties na het verwijderen van derde molaren in de onderkaak.

Bijlage 6. Van bewijs naar aanbeveling

Indicatiestelling. Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten?

Algehele kwaliteit van bewijs

De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag.

Waarden en voorkeuren

Wat patiënten meer en minder belangrijke uitkomstmaten vinden, hoort een belangrijke rol te spelen in het besluit om asymptomatische, ziektevrije derde molaren te laten verwijderen. Hierover is echter weinig wetenschappelijk onderzoek te vinden.

Uit onderzoek van Liedholm et al. (2000; 2005) komt naar voren dat patiënten die *geen eerdere ervaring* hadden met het verwijderen van een derde molaar de volgende uitkomsten bij het overwegen van behoud of verwijderen weinig of juist heel belangrijk vonden (top-6).

Uitkomsten die het meest onbelangrijk werden gevonden, in termen van minste impact op hun leven, waren:

1. De tandarts vertelt na een röntgenfoto om na te gaan of de derde molaar aanwezig is dat er een met vloeistof gevulde zak (cyste) rond de derde molaar aanwezig is en de kies verwijderd moet worden;
2. Een kies breekt door achter in de mond. Dit kan betekenen dat u een keer enkele dagen pijn heeft en het tandvlees rond de kies is gezwollen;
3. U bemerkt dat het aanzicht van de frontelementen een beetje veranderd is: zij lijken ‘samen-gedrukt’;
4. Er breekt een nieuwe kies door achter de laatste onder in uw mond. Dit heeft tot gevolg dat de buurelementen aangetast worden en verwijderd moeten worden;
5. Een kies breekt door achter in de mond. Om de 6 weken heeft u een paar dagen pijn en het tandvlees voelt gezwollen aan;
6. De derde molaar zorgt voor ontsteking van het tandvlees bij de kies ervoor, waardoor de kans op verlies van die kies groter wordt.

Uitkomsten die cruciaal werden gevonden, in termen van meeste impact op hun leven, waren:

7. Na verwijdering van de derde molaar vertelt de behandelaar dat uw kaak is gebroken en dat de onder- en bovenkaak maximaal vier weken met staal draadjes aan elkaar worden vastgezet;
8. Na verwijdering van de derde molaar ervaart u flinke pijn die u een paar nachten uit uw slaap houdt;
9. Na verwijdering van de derde molaar heeft u enig ongemak. Uw lip en/of tong zijn aan één kant tot 6 weken of permanent gevoelloos.

De resultaten van deze in Zweden en Schotland uitgevoerde studie zijn waarschijnlijk ook voor Nederland geldig, met name omdat de uitkomsten tussen Zweden en Schotland niet verschillen. Een belangrijke beperking van deze studies is dat zowel nadelen als voordelen als afzonderlijke uitkomstmaten zijn gebruikt. Hierdoor verdwijnt onder meer uit beeld dat preventief verwijderen op vroege leeftijd ook voordelen heeft zoals dat het risico op alveolitis op vroege leeftijd minder is dan wanneer verwijdering alsnog op hogere leeftijd moet gebeuren. Voorlichting hierover aan de patiënt door de tandarts is dan ook van belang. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat niet alle belangrijke uitkomstmaten zijn onderzocht.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Vanwege de grote onzekerheid over baten en nadelen van extractie versus retentie is het moeilijk vast te stellen of de netto-baten van extractie die van retentie overtreffen wanneer sprake is van een al dan niet geïmpacteerd derde molaar. Zoals hierboven is vermeld hecht patiënt veel waarde aan ongewenste effecten van het verwijderen van derde molaren, de complicaties. Met name het risico op schade aan de n. lingualis en n. alveolaris inferior, fractuur van de onderkaak

en alveolitis worden cruciale uitkomstmaten genoemd in termen van meeste impact op kwaliteit van leven. Uit hoofdstuk 5 is gebleken dat het risico op n. lingualis letsel en fractuur van de onderkaak zeer laag is. Het risico op schade aan de n. alveolaris inferior is alleen aanwezig indien sprake is van een nauwe relatie van de radices van de derde molaar met de canalis mandibularis. Het risico op een alveolitis is o.a. vergroot bij verwijdering van derde molaar op hogere leeftijd en het verwijderen van volledig in bot geïmpacteerte derde molaar. Een belangrijke vraag is altijd:

Wanneer zijn de netto-baten van het preventief verwijderen mogelijk groter?

Indien verwacht wordt dat de derde molaar in de toekomst pathologie gaat vertonen wat verwijdering noodzakelijk maakt, zullen naar verwachting de ongewenste effecten kleiner zijn indien de derde molaar op jonge leeftijd preventief wordt verwijderd. Met name als de radices nog niet afgevormd zijn en dus geen sprake kan zijn van een nauwe relatie van de canalis mandibularis met de radices van de derde molaar. Cruciaal is dus de vraag: hoe groot is het risico dat de derde molaar in de toekomst pathologie gaat vertonen? Helaas blijkt dat dit zich niet betrouwbaar laat voorspellen. De prevalentie van cariës en verslechterde parodontale conditie van de derde molaar en aangrenzende 2^e molaar is op hogere leeftijd wel zeer hoog. De tabel over risicofactoren voor symptomatische worden derde molaar laat zien dat het risico op het ontstaan van cariës en verslechtering van de parodontale conditie in de derde molaar en aangrenzende 2^e molaar in de eerste lijn sterk verhoogd is bij een mesio-angulaire en horizontale impactie van de derde molaar en een partieel doorgebroken derde molaar. Nota bene: in sommige gevallen kan de botbedekking op een panoramische röntgenopname niet onderbroken lijken door de buccale botlamel, terwijl het element wel sondeerbaar is en verbinding heeft met het orale milieu. Veel vaker is het andersom: element is niet sondeerbaar, terwijl botbedekking op panoramische röntgenopname partieel afwezig kan zijn (sondeerbaarheid heeft waarschijnlijk ook een grote interwaarnemersvariabiliteit). Voor de onderkaak is de vermelde kans op cariës in de derde molaar in deze gevallen tussen de 84 en 86%. Kans op schade aan de aangrenzende 2^e molaar zit tussen de 40-60% (cariës) en 20-40% (verslechterde parodontale conditie). Voor de bovenkaak is het risico op een verslechterde parodontale conditie van aangrenzende M2s op hogere leeftijd waarschijnlijk tussen de 35-50% (röntgenologisch botverlies) en 16-56% (pocketdiepte > 4mm), ongeacht type impactie en angulatie. Bij een affunctionele M3s waarbij reiniging bemoeilijkt wordt door patiënt- of anatomische factoren, is verwijdering dan ook te overwegen. In geval van een partieel doorgebroken derde molaar zullen de baten waarschijnlijk hoger uitvallen als de derde molaar op jonge leeftijd wordt verwijderd. Voor het preventief verwijderen van de derde molaar in de bovenkaak spelen de volgende overwegingen een rol. De nabezwaren na het verwijderen van een derde molaar in de bovenkaak zijn over het algemeen stuk minder dan het verwijderen van een derde molaar in de onderkaak. Ook het risico op alveolitis en antrumperforatie zijn zeer laag. Indien gekozen wordt voor preventieve verwijdering van een derde molaar in de bovenkaak, dan kan dit het beste plaats vinden in dezelfde zitting als het verwijderen van een derde molaar in de onderkaak. Dit voorkomt dat de patiënt wordt blootgesteld aan extra bezoeken en netto meer nabezwaren. Echter, ieder individu kan een eigen weging geven aan de gewenste en ongewenste effecten. Zo kunnen topsporters, piloten of militairen met een laag risicoprofiel voor het symptomatisch worden van een derde molaar uit praktische overwegingen voorkeur hebben voor preventieve verwijdering en vice versa.

Wanneer zijn de netto-nadelen van verwijderen mogelijk groter?

Zoals hierboven vermeld hecht patiënt veel waarde aan het voorkomen van ongewenste effecten als schade aan de n. alveolaris inferior en alveolitis. De netto-nadelen zullen waarschijnlijk dus groter zijn als de derde molaar preventief wordt verwijderd in geval van een nauwe relatie van de canalis mandibularis met de radices van de derde molaar. Daarnaast zal het verwijderen van derde molaren op hogere leeftijd (>26-30 jaar) meer risico geven op een alveolitis en is het parodontaal herstel van de aangrenzende 2^e molaar minder goed. Het risico dat een derde molaar in

de toekomst tot ernstige pathologie als cyste en tumoren zou kunnen leiden is laag. Daarnaast leidt retentie van een derde molaar waarschijnlijk niet tot crowding in de tandboog.

Professioneel perspectief

Het is de plicht van de hulpverlener om op jonge leeftijd, wanneer de patiënt nog een laag risico-profiel op complicaties heeft, patiënt uitleg te geven over de baten en negatieve effecten van preventieve verwijdering van derde molaren. Ideale leeftijd hiervoor is tussen de 16,5 en 18,5^e levensjaar: de radices van de derde molaar zijn nog niet afgevormd (Liversidge 2010) waardoor het risico op schade aan de n.alveolaris inferior nihil is. Daarnaast is patiënt op deze leeftijd in staat om een weloverwogen keuze te kunnen maken.

Ter informatie:

- In het kader van een orthodontisch behandelplan kan een OPG zijn vervaardigd op jongere leeftijd dan 17 jaar. Op basis hiervan kan echter het verwachte eruptiepatroon niet betrouwbaar worden ingeschat (Carmo Bastos et al., 2016). De angulatie van de kroon kan namelijk na begin van de vorming van de radices veranderen. Indien gekozen zou worden om deze beoordeling op 14 jarige leeftijd uit te voeren, dan zou dit kunnen leiden tot significante ongewenste toename van profylactische verwijdering van derde molaren.
- Coronectomie op latere leeftijd heeft de volgende nadelen i.p.v. volledige verwijdering op jonge leeftijd:
 - 96% van de radices migreert en lange termijn follow up resultaten zijn nog niet bekend
 - Risico op heringreep van 10% bij infectie/migratie van de radices
 - Risico dat aangrenzende 2e molaar (bij mesioangulaire impactie) reeds schade heeft onderzonden is bij deze benadering fors verhoogd.

Kosten

In Nederland ontbreken uitgevoerde studies waarin de kosten van “watchful monitoring” versus verwijdering van de derde molaren met mesio-angulatie of horizontale impactie waarbij normale eruptie niet wordt verwacht. Daarom is het niet goed mogelijk uitspraken te doen over het effect dat toepassen van de aanbevelingen op de kosten van patiënt, zorgsysteem en samenleving zal hebben. In kwalitatieve zin kan er niettemin een en ander over worden gezegd. Het belangrijkste doel van verwijdering van derde molaren met mesio-angulatie of horizontale impactie waarbij normale eruptie niet wordt verwacht, is het verminderen van het risico op schade aan het buurelement (naastgelegen tweede molaar). Indien verwijdering na het 18^e levensjaar plaats zou vinden zullen de kosten in de meeste gevallen (afhankelijk van hoogte van eigen risico) voor de patiënt zelf zijn. Indien de verwijdering voor het 18^e levensjaar plaats zou vinden, worden de kosten vanuit de basisverzekering bekostigd en zal het voor de patiënt geen kosten met zich meebrengen. Daar staan echter (belangrijke) besparingen tegenover:

- Besparingen op directe kosten:
 - het aantal extracties van de derde molaar op hogere leeftijd en behandelen van mogelijke complicaties neemt af. Deze extracties vinden niet alleen plaats vanwege cariës en een verslechterde parodontale conditie van de derde molaar zelf, maar ook om herstel van een door cariës en parodontaal verval aangetast buurelement mogelijk te maken.
 - het totaal aantal vervaardigde panoramische röntgenopnamen's neemt af, daar reguliere röntgenologische controle van de derde molaar niet meer nodig is;
 - het aantal eenvoudige restauraties van het buurelement neemt af;
 - het aantal meer complexe restauraties waarvoor een wortelkanaalbehandeling met kroon of inlay nodig is, neemt af.

Opgemerkt zij dat deze besparingen meer de (oudere) patiënt ten goede komen dan aan het zorgsysteem. Immers de (oudere) patiënt moet vaak zelf financieel bijdragen aan de kosten voor de bovengenoemde verrichtingen.
- Besparingen op Indirecte kosten:
 - door het op jonge leeftijd verwijderen van geïmpacteerd derde molaren met mesio-angulatie of horizontale angulatie, treedt minder verlies van inkomsten op van patiënten die als

zelfstandige werkzaam zijn. Immers de meeste patiënten rond de leeftijd van 18 jaar oefenen nog geen beroep uit maar studeren nog.

- door het op jonge leeftijd verwijderen van geïmpacteerde derde molaren met mesio-angulatie of horizontale angulatie treedt minder verlies van maatschappelijke productiviteit op. Immers de meeste patiënten rond de leeftijd van 18 jaar oefenen nog geen beroep uit maar studeren nog.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Uit recente studies blijkt de incidentie van parodontaal afbraak en cariës van de derde molaar en/of aangrenzende tweede molaar op hogere leeftijd zeer hoog te zijn. Mesioangulatie en horizontale angulatie blijken het risico hierop te vergroten, bij zowel in bot geïmpacteerde en weke delen geïmpacteerde derde molaren. Voor botimpactie wordt het criterium gebruikt: meer dan 2/3^e deel van de kroon bedekt door bot en voor weke delen geïmpacteerde derde molaren minder dan 1/3^e van de kroon bedekt door bot. Dit zijn dus röntgenologische classificaties. Klinische classificaties als sondeerbaarheid van derde molaar is in geen enkele studie als uitkomstmaat gebruikt. In Nederland is het echter in bepaalde centra gebruikelijk om de keuze van het al dan niet verwijderen van derde molaren te baseren op het sondeerbaarheid van het element. De ervaring leert dat het beoordelen van de sondeerbaarheid soms lastig kan zijn, met waarschijnlijk grote interwaarnemers variabiliteit. Daar deze uitkomstmaat in de literatuur ontbreekt is de werkgroep van mening dat niet de sondeerbaarheid, maar de röntgenologische classificatie (volledig/partieel geïmpacteerd in bot, angulatie) gebruikt dient te worden voor het bepalen van de prognose van de derde molaar en aangrenzende tweede molaar.

Bijlage 7. Indicatorontwikkeling

Zijn er haalbare indicatoren voor het bevorderen van de kwaliteit van zorg rond het behouden of verwijderen van derde molaren?

De richtlijnwerkgroep heeft aan de hand van geïdentificeerde kernaanbevelingen een viertal potentiële indicatoren opgesteld. Deze luiden als volgt:

- Percentage patiënten bij wie rond de leeftijd van 17 jaar (16-19 jaar) een panoramische röntgenopname is gemaakt voor het beoordelen van de aan-/afwezigheid van de derde molaar, het te verwachten eruptiepatroon en angulatie van de derde molaar, én met wie een gesprek heeft plaatsgevonden over de voor- en nadelen van het behouden versus verwijderen van een derde molaar.
- Percentage patiënten met schade aan de nervus alveolaris inferior in de onderkaak.
- Percentage herbehandelingen na coronectomie.
- Percentage 1e ongeplande bezoeken na verwijdering derde molaar onderkaak.

Vervolgens is nagegaan:

- Of definitieproblemen of problemen met de validiteit het ontwikkelen van een indicator in de weg staan,
- Of er voor deze potentiële indicatoren ook verbeterpotentieel onder de relevante beroepsgroepen aanwezig is, en
- In welke mate deze indicatoren meer of minder gemakkelijk zijn te implementeren.

De eerste potentiële indicator is moeilijk implementeerbaar. Hierover is ook contact met KIMO geweest. Van de overige drie potentiële indicatoren is het verbeterpotentieel het grootst voor de laatste. Definitieproblemen zijn bij deze indicator niet of nauwelijks te verwachten en de implementatie ervan door de beroepsgroep van MKA-chirurgen lijkt goed haalbaar. De validiteit van deze indicator, *zeker indien gebruikt ter vergelijking van maatschappen*, is aan serieuze beperkingen onderhevig doordat:

- Een deel van de patiënten met klachten niet teruggaat naar de kaakchirurg maar naar de tandarts;
- Bij de triage zullen sommige assistenten de patiënten sneller terug laten komen op de polikliniek met klachten dan andere assistenten, en last but not least,
- Verschillen in patiënten-mix (c.q. in patiënt gebonden risicofactoren) tussen maatschappen de uitkomst van zo'n indicator sterk kunnen beïnvloeden.

Er is daarom gekozen voor een stapsgewijze aanpak waarbij eerst een structuurindicator is ontwikkeld. Deze structuurindicator betreft het beschikbaar hebben van een registratiesysteem voor 1^e ongeplande bezoeken na verwijdering van derde molaar in de onderkaak, en is een factsheet uitgewerkt. Op termijn kan dit een uitkomstindicator worden die gebruikt kan worden tijdens visits van de maatschap.

Factsheet indicator “1e ongeplande bezoek na verwijdering derde molaar onderkaak”

Beschikt de maatschap over een registratiesysteem voor 1^e ongeplande bezoeken na verwijdering derde molaar onderkaak?

Relatie tot kwaliteit	Zie Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Operationalisatie	
Teller	Niet van toepassing
Noemer	Niet van toepassing
Definities	
1^e ongeplande bezoek	Eerste ongeplande poliklinisch bezoek van een patiënt na het verwijderen van een derde molaar in de onderkaak
In- en exclusiecriteria	Niet van toepassing

Streefwaarde	Binnen één jaar (31 december 2019) antwoord 'ja' door 100% van alle maatschappen. Bij introductie van deze indicator zullen 5 jaar later de uitkomsten van de registratie betrokken worden bij de visitatie van de maatschappen.
Type indicator	Structuurindicator
Kwaliteitsdo- mein	Effectiviteit; patiëntgerichtheid

Het doel van de indicator

Het doel van deze structuurindicator, namelijk de registratie van 1^e ongeplande bezoeken na verwijdering van een M3i, is te bewerkstelligen dat alle maatschappen mond-, kaak- en aangezichtschirurgie op termijn in staat zijn de kwaliteit van zorg met betrekking tot het verwijderen van derde molaren in de onderkaak te evalueren.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Niet elke maatschap mond-, kaak- en aangezichtschirurgie bewaakt de uitkomsten van de kwaliteit van zorg met betrekking tot het verwijderen van de derde molaren in de onderkaak. Een van deze uitkomsten, het aantal 1^e ongeplande bezoeken na verwijdering van een M3i, is op verschillende manieren gerelateerd aan de kwaliteit van zorg. Toepassen van chloorhexidine kan het risico op alveolitis/infectie verminderen; een prudent omgaan met risicofactoren voor postoperatieve complicaties kan eveneens het risico hierop verminderen (NMKA (2018). Richtlijn M3). Het opzetten van een registratie van het aantal 1^e ongeplande bezoeken aan de polikliniek na verwijdering van een M3i kan op verschillende manieren bijdragen aan een betere kwaliteit van zorg:

- Door het verzamelen van data kunnen trends worden gesignaleerd die mogelijk wijzen op een verbetering of verslechtering van de kwaliteit van zorg.
- Het toepassen van aanbevelingen uit de richtlijn derde molaar kan helpen om het aantal 1^e ongeplande bezoeken te verminderen. Bij aanwezigheid van een registratiesysteem kan het effect van het toepassen van de relevante aanbevelingen worden gemeten.

Mogelijkheden tot verbetering

De maatschappen mond-, kaak- en aangezichtschirurgie hebben de mogelijkheid een registratie op te zetten. De op termijn beschikbaar komende data stellen hen in staat trends te observeren en op geleide daarvan maatregelen te nemen die de kwaliteit van zorg kunnen optimaliseren. Dat kan gebeuren door consultatie van andere maatschappen en/of toepassen van relevante aanbevelingen uit de M3-richtlijn.

Validiteit

Kan de indicator verschillen in kwaliteit van zorg identificeren?

Het al of niet beschikken over een registratie van 1^e ongeplande bezoeken na verwijderen van een M3i is *an sich* geen aspect van de kwaliteit van zorg, maar eerder een uiting van zorg voor de kwaliteit van zorg. In die zin is validiteit irrelevant. Op termijn komen echter data beschikbaar die een aanwijzing kunnen vormen voor de kwaliteit van zorg met betrekking tot het verwijderen van een M3i. Voor zover deze data louter voor gebruik door de eigen maatschap bestemd zijn, kan de validiteit beperkt worden door de volgende factoren: een deel van de patiënten gaat met klachten niet terug naar de kaakchirurg maar naar de tandarts; bij de triage zullen sommige assistenten de patiënten sneller terug laten komen op de polikliniek met klachten dan andere assistenten. Wat deze factoren betreft is het aannemelijk dat deze betrekkelijk constant zullen zijn voor een bepaalde maatschap (verschillen tussen maatschappen wat deze factoren betreft zullen waarschijnlijk aanzienlijk groter zijn).

Betrouwbaarheid

Kunnen bij meerdere malen meten (door dezelfde of verschillende personen) dezelfde resultaten verwacht worden?

Het al of niet beschikken over een registratie van 1^e ongeplande bezoeken na verwijderen van een M3i is *an sich* geen aspect van de kwaliteit van zorg. In die zin is betrouwbaarheid irrelevant. Op termijn komen echter data beschikbaar die een aanwijzing kunnen over de kwaliteit van zorg

met betrekking tot het verwijderen van een M3i. De betrouwbaarheid van die data wordt vooral bepaald door duidelijke afspraken over het vastleggen van data.

Discriminerend vermogen

Is de indicator in staat de variatie tussen zorgverleners die niet is toe te wijzen aan toevallige variatie, te meten?

Niet van toepassing omdat het een *interne* indicator betreft.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in patiëntengroepen (casemix en mogelijk andere co-variabelen) is belangrijk wanneer uitkomstindicatoren (en soms procesindicatoren) tussen (groepen van) behandelde patiënten vergeleken moeten worden en er verschillen bestaan in de patiëntenpopulatie die prognostische betekenis kunnen hebben.

Niet van toepassing omdat het een *interne* indicator betreft.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Naast de registreerbaarheid is een belangrijk punt of er bestaande, geautomatiseerde gegevensbronnen beschikbaar zijn.

De registratie van een 1^e ongepland bezoek na verwijdering van een M3i geeft nauwelijks registratielast vanwege het beperkte aantal gegevens dat vastgelegd hoeft te worden (patiëntnummer, datum verwijdering M3i, datum 1^e ongeplande bezoek na verwijdering M3i). Patiëntnummer kan nuttig zijn als men voor latere analyses van trends wil nagaan of veranderingen in de patiëntenmix (o.a. leeftijd en sekse) zijn opgetreden.

Ongewenste effecten

Het is onwaarschijnlijk dat de opzet van een registratiesysteem nadelige effecten op de kwaliteit van zorg met zich meebrengt.

Bijlage 8. Implementatieplan

Hoe kan de implementatie van de richtlijn bevorderd worden?

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen. De volgende activiteiten is al ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- De betrokken wetenschappelijke verenigingen (NVMKA, NVvO, KNMT en NVvP) verspreiden de richtlijn onder al haar leden.

De richtlijnwerkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn:

- Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de NVMKA, NVvO, KNMT en NVvP de bespreking van de richtlijn te agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken;
- Op lokaal niveau - waar relevant - delen van de richtlijn om te zetten in protocollen;
- Publicatie van de belangrijkste aanbevelingen in het Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde
- Ontwikkeling van pre- en postoperatieve patiëntenfolder die via website aan alle behandelaars beschikbaar wordt gesteld, in het kader van uniforme informatie aan de patiënt
- Verdere ontwikkeling van de keuzehulp (zie [bijlage 10](#)).

Bijlage 9. Studies i.v.m. preferenties patiënten

Terms related to patients and preferences

"Attitude to Health"[MAJR] OR "Patient Participation"[MAJR] OR preference*[tiab] OR "Patient Preference"[MAJR] OR choice[ti] OR choices[ti] OR value*[ti] OR health state values[tiab] OR valuation*[ti] OR expectation*[tiab] OR attitude*[tiab] OR acceptab*[tiab] OR knowledge[tiab] OR point of view[tiab] OR user participation[tiab] OR users participation[tiab] OR users' participation[tiab] OR user's participation[tiab] OR patient participation[tiab] OR patients participation[tiab] OR patients' participation[tiab] OR patient's participation[tiab] OR patient perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patient's perspective*[tiab] OR patient perce*[tiab] OR patients perce*[tiab] OR patients perce*[tiab] OR patient's perce*[tiab] OR health perception*[tiab] OR user view*[tiab] OR users view*[tiab] OR user's view*[tiab] OR patient view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patient's view*[tiab]

Combined with

Third molar OR wisdom tooth OR wisdom teeth (d.d. 6 sep 2017)
27 treffers.

Terms related to relative importance of outcomes

- 41 decision*[ti] AND mak*[ti]
- 42 decision mak*[tiab]
- 43 decisions mak*[tiab]
- 44 #41 OR #42 OR #43
- 45 patient*[tiab] OR user*[tiab] OR men[tiab] OR women[tiab]
- 46 #44 AND #45
- 47 discrete choice*[tiab]
- 48 decision board*[tiab]
- 49 decision analy*[tiab]
- 50 decision-support[tiab]
- 51 decision tool*[tiab]
- 52 decision aid*[tiab]
- 53 discrete-choice*[tiab]
- 54 decision*[tiab] AND (patient*[ti] OR user*[ti] OR men[ti] OR women[ti])
- 55 Decision Making[MAJR] AND (patient*[ti] OR user*[ti] OR men[ti] OR women[ti])

Combined with

Third molar OR wisdom tooth OR wisdom teeth (d.d. 6 sep 2017)
57 treffers.

Twee relevante studies:

- Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M, Brickley M, Shepherd JP. The outcomes of mandibular third molar removal and non-removal: a study of patients' preferences using a multi-attribute method. Acta Odontol Scand. 2000 Dec;58(6):293-8. PubMed PMID: 11196406.
- Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M, Brickley M, Shepherd J. Third molar treatment outcome: a comparison of patients' preferences in Sweden and Wales. Br Dent J. 2005 Sep 10;199(5):287-91; discussion 281.

Bijlage 10. Keuzehulp bij het afwegen van behouden of verwijderen van een asymptomatische derde molaar: een eerste aanzet

Onderstaande tabel zet de verschillen tussen verwijderen van de derde molaar en afwachtend beleid op een rij.

Verschillen in uitkomsten tussen derde molaar verwijderen en afwachten

Wat is belangrijk	Bij verwijderen van derde molaar op vroege leeftijd	Bij afwachten c.q. behoud derde molaar	Bij verwijderen van derde molaar op hogere leeftijd
Bij periodiek mondonderzoek	-	(röntgenologische) evaluatie van derde molaar.	-
Nabezwaren	Weinig ernstige complicaties (pijn, zwelling, trismus, 2-3 dagen niet-in-staat- tot-normale activiteit) komen bij meerderheid van de patiënten voor. Vrouwen hebben een iets grotere kans op deze nabezwaren.	Er is een risico dat de derde molaar gaat ontsteken. Hoe groot het risico is weten we niet precies. Het risico is verhoogd bij partieel doorgebroken derde molaren en distale angulatie. Er is een risico dat caries ontstaat in de derde molaar. Hoe groot het risico is weten we niet precies. Ongeveer 80% van de mensen heeft op hogere leeftijd caries of een restauratie in de derde molaar. Het risico is verhoogd bij partieel doorgebroken derde molaren.	Op hogere leeftijd is de kans op trismus ongeveer 3 x zo groot als op jongere leeftijd
Complicaties	Ernstiger complicaties zoals alveolitis in de onderkaak, infectie en tijdelijke paresthesie van nervus alveolaris inferior <i>komen</i> bij minder dan 1 op de 10 patiënten) voor	Er is een risico dat de aangrenzende 2 ^e molaar op termijn schade ondervindt (cariës en verslechterde parodontale conditie). Hoe groot het risico is weten we niet precies. Ongeveer 30% van de mensen heeft op hogere leeftijd pathologie in de aangrenzende 2 ^e molaar. Het risico is verhoogd bij geïmpacteerde derde molaren met mesio- of horizontale angulatie en/of partieel doorgebroken derde molaren.	Op hogere leeftijd is de kans op alveolitis ongeveer 2 x zo groot als op jongere leeftijd. Parodontale genezing van de 2 ^e molaar is minder goed op hogere leeftijd.
	Ernstige complicaties zoals permanente paresthesiën van nervus lingualis en nervus alveolaris inferior, schade aan een buurelement (verslechterde parodontale conditie, kaakfractuur, antrumperforatie komen bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten voor	Er treden geen ernstige complicaties op. Het risico op grote cysten en tumoren is zeer laag. Risico op crowding is waarschijnlijk niet verhoogd.	
Directe patiënt-gebonden kosten	Voor 18-jaar zijn er geen kosten. Daarna afhankelijk van verbruik eigen risico (bij MKA chirurg)	Afhankelijk van afsluiten aanvullende verzekering	Afhankelijk van verbruik eigen risico

De behandelaar bespreekt met de patiënt wat hij/zij belangrijk vindt om tot een goede afweging te komen.

Zie bijvoorbeeld <https://www.uwhealth.org/health/topic/decisionpoint/wisdom-teeth-should-i-have-my-wisdom-teeth-removed/aa143778.html>

Bijlage 11. Zoekstrategieën

1. Indicatiestelling. Wanneer dient een asymptomatische derde molaar te worden verwijderd of in situ te worden gelaten?

Wat is de prevalentie en incidentie van het symptomatisch worden van de derde molaar?

PubMed/Medline

((patholog* [tiab] AND third molar*[tiab]) OR "Molar, Third/pathology"[Mesh]) AND (incidence OR prevalence)

Voor risicofactoren voor M3-pathologie:

("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND ("molar, third"[MeSH Terms] OR ("molar"[All Fields] AND "third"[All Fields]) OR "third molar"[All Fields] OR ("molar"[All Fields] AND "third"[All Fields]) OR "molar, third"[All Fields]).

Voor behoud versus verwijderen van asymptomatische niet-geïmpacteerte derde molaren

Bron	Trefwoorden	Resultaten
Medline (via PubMed)	#1. ((extract\$ OR remove OR absent\$ OR missing OR absence) OR Tooth extraction) #2. ("third molar*" or "wisdom tooth" or "wisdom teeth" or "3rd molar*" or third-molar) #3. Postoperative Complications/*epidemiology #1 and #2 and #3	45 observationele studies
Medline (via PubMed)	#1. ("third molar*" or "wisdom tooth" or "wisdom teeth" or "3rd molar*" or third-molar) #2. tooth extraction #3. (multivariate OR regression) #1 and #2 and #3	139 observationele studies
Cochrane Library (CSDR en CENTRAL)	#1. third molar* or "wisdom teeth" or "wisdom tooth" or "3rd molar" or third-molar* #2. mh "Tooth extraction" #3. (extract* or remov* or absent* or missing or absence) #4. #2 or #3 #5. postoperative complications #6. #1 and #4 and #5 #7. risk factor* #8. #6 and #7	38, waarvan 32 reviews en 6 trials

Wat zijn risicofactoren voor postoperatieve complicaties na het verwijderen van derde molaren?

Bron	Trefwoorden	Resultaten
Medline (via PubMed)	#1. ((extract\$ OR remove OR absent\$ OR missing OR absence) OR Tooth extraction) #2. ("third molar*" or "wisdom tooth" or "wisdom teeth" or "3rd molar*" or third-molar) #3. Postoperative Complications/*epidemiology #1 and #2 and #3	45 observationele studies
Medline (via PubMed)	#1. ("third molar*" or "wisdom tooth" or "wisdom teeth" or "3rd molar*" or third-molar) #2. tooth extraction #3. (multivariate OR regression) #1 and #2 and #3	139 observationele studies
Cochrane Library (CSDR en CENTRAL)	#1. third molar* or "wisdom teeth" or "wisdom tooth" or "3rd molar" or third-molar* #2. mh "Tooth extraction" #3. (extract* or remov* or absent* or missing or absence) #4. #2 or #3 #5. postoperative complications #6. #1 and #4 and #5	38, waarvan 32 reviews en 6 trials

	#7. risk factor* #8. #6 and #7	
--	-----------------------------------	--

Wat is het effect van schade aan de nervus alveolaris inferior op de kwaliteit van leven na het verwijderen van een derde molaar

Pubmed/Medline

#33	Search (#32 AND #30)	9
#32	Search (quality of life) OR (Oral Health Impact Profile) OR OHIP	291121
#30	Search (#14 AND #29)	451
#29	Search #23 AND #26	4150
#26	Search (#25 OR #24)	313365
#25	Search removal	293053
#24	Search tooth extraction	22446
#23	Search (#22 OR #21)	9861
#22	Search (wisdom tooth OR wisdom teeth)	9861
#21	Search third molar	9374
#14	Search nervus alveolaris inferior	6645

Wat zijn de effecten van het verwijderen van een asymptomatische derde molaar versus het in situ laten ervan?

Cochrane CENTRAL

- 1 "Molar, Third":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (903)
- #2 (third molar* or "wisdom teeth" or "wisdom tooth" or "3rd molar*" or third-molar*) in Trials (1858)
- #3 #1 or #2 in Trials (1858)
- #4 "Tooth extraction":ti,ab,kw in Trials (1850)
- #5 (extract* or remov* or absent* or missing or absence) in Trials (53634)
- #6 #4 or #5 (53634)
- #7 (retain* or retention or present* or presence) (159520)
- #8 #6 and #7 (13827)
- #9 symptom* in Trials (5996)
- #10 (symptomless or symptom-free or "symptom-free") in Trials (887)
- #11 (trouble-free or "trouble-free") in Trials (6)
- #12 #9 or #10 or #11 (6863)
- #13 #8 or #12 (20487)
- #14 #3 and #13 (248)

Medline

- 1 Molar, third.mp. (5576)
- 2 "third molar*".mp. (7819)
- 3 "wisdom tooth".mp. (459)
- 4 "wisdom teeth".mp. (741)
- 5 "3rd molar*".mp. (198)
- 6 third-molar.mp. (4326)
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (10101)
- 8 tooth extraction.mp. (19199)
- 9 (extract\$ or remov\$ or absent\$ or missing or absence).mp. (1999885)
- 10 8 or 9 (1999885)
- 11 (retain\$ or retention or present\$ or presence).mp. (5021379)
- 12 10 and 11 (727157)
- 13 symptom\$.mp. (134691)
- 14 (symptomless or symptom-free or "symptom-free" or (trouble-free or "trouble-free")).mp. (9960)
- 15 13 or 14 (143937)

- 16 12 or 15 (863366)
- 17 16 and 7 (1883)
- 18 follow-up studies/ (594777)
- 19 follow-up study {No Related Terms} (7766)
- 20 cohort studies/ (233441)
- 21 cohort study {No Related Terms} (10845)
- 22 18 or 19 or 20 or 21 (798190)
- 23 17 and 22 (196)

3. Beeldvormende diagnostiek. Wat is de plaats van een CBCT en panoramische röntgenopname bij het verwijderen van derde molaren?

((("Cone-Beam Computed Tomography"[Mesh]) OR (Cone Beam Computed Tomography[All Fields] OR Cone Beam CT[All Fields] OR Volumetric Computed Tomography[All Fields] OR Volume Computed Tomography[All Fields] OR Volume CT[All Fields] OR Volumetric CT[All Fields] OR Cone beam CT[All Fields] OR Cone Beam CT[All Fields] OR digital volume tomography[All Fields] OR DVT[All Fields]))

AND

((("Tooth, Impacted"[Mesh] OR "Tooth, Unerupted"[Mesh] OR "Mandibular Nerve"[Mesh:NoExp] OR ("Molar, Third"[Mesh] OR "Cuspid"[Mesh]) AND impacted[All Fields])) OR (impacted tooth[All Fields] OR impacted teeth[All Fields]) OR ((Third Molar*[All Fields] OR wisdom teeth[All Fields] OR wisdom tooth[All Fields]) AND impacted[All Fields]) OR ((cuspid*[All Fields] OR canine teeth[All Fields] OR canine tooth[All Fields]) AND impacted[All Fields]) OR (Unerupted Teeth[All Fields] OR Unerupted Tooth[All Fields] OR (Inferior AND Alveolar AND Nerve) OR (Mandibular Nerves OR Mandibular Nerve))))

573 treffers

4. Behandeling. Welke chirurgische technieken dienen te worden toegepast?

D.d. 2 mei 2017 werd voor de uitgangsvraag Hoe groot is na coronectomie het langere termijn risico op een tweede ingreep? in PubMed/Medline gezocht naar studies met behulp van de volgende zoekstrategie: (Coronectomy[All Fields] OR ("decapitation"[MeSH Terms] OR "decapitation"[All Fields])) AND (("molar, third"[MeSH Terms] OR ("molar"[All Fields] AND "third"[All Fields]) OR "third molar"[All Fields] OR ("wisdom"[All Fields] AND "tooth"[All Fields]) OR "wisdom tooth"[All Fields]) OR ("molar, third"[MeSH Terms] OR ("molar"[All Fields] AND "third"[All Fields]) OR "third molar"[All Fields] OR ("third"[All Fields] AND "molar"[All Fields])) AND (alveolar[All Fields] AND ("nerve tissue"[MeSH Terms] OR ("nerve"[All Fields] AND "tissue"[All Fields]) OR "nerve tissue"[All Fields] OR "nerve"[All Fields])).

In totaal werden 47 studies gevonden en beoordeeld op relevantie voor de uitgangsvraag en inclusie criterium 'prospectieve cohortstudie'.

Bijlage 12. Klinische predictieregels

Idealiter zou voor het voorspellen van het symptomatisch worden van een asymptomatische derde molaar in onder- en bovenkaak een klinische predictieregel beschikbaar zijn. Dit naar analogie van predictieregels voor bijvoorbeeld het 10-jaars risico op ziekte of sterfte door hart- en vaat-ziekten. In deze predictieregel zijn sekse, leeftijd, totaalcholesterol, systolische bloeddruk en roken de voorspellende variabelen. Wat is ervoor nodig om een dergelijke predictieregel te ontwikkelen? Dat begint met het verrichten van een prospectief cohortonderzoek waarin potentiële prognostische factoren worden onderzocht. Op basis van univariate analyse en een p-waarde van 0.10 of 0.20 worden potentiële prognostische factoren geselecteerd voor multivariate analyse. De volgende stap bestaat uit stapsgewijze achterwaartse regressie, waarbij potentiële prognostische factoren met de minste voorspellende waarde worden geëlimineerd. De betrouwbaarheid van het resulterende model wordt onder andere met de Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test geëvalueerd. Een volgende stap is het valideren van het model door middel van een tweede cohortonderzoek *in een andere* populatie, omdat er geen garantie is dat de prognostische factoren buiten de originele dataset voldoende accuraat zijn. Van de hier besproken studies waren er slechts twee (Nunn et al., 2013; Divaris et al., 2012) prospectief van opzet. Geen van deze studies gebruikte echter een analysestrategie zoals hiervoor beschreven. Niettemin kan de cross-sectionele analyse in de studie van Nunn et al. als illustratie van een klinische predictieregel worden gebruikt om de kans op botverlies >20% van de naastgelegen M2 te voorspellen bij aanwezigheid van een M3 (tabel 1).

Tabel 1. Kans op botverlies >20% van de naastgelegen M2 op basis van prevalentiecijfers in Nunn et al., 2013

In aanwezigheid van prognostische factor (odds ratio):	Prevalentie botverlies >20% bij afwezigheid van M3	Kans op >20% botverlies van de naastgelegen M2 bij aanwezige M3
Doorgebroken M3 (OR=1.59)	61 per 1000	94 per 1000
In weke delen geïmpacteerte M3 (OR=4.93)	61 per 1000	243 per 1000
In bot geïmpacteerte M3 (OR=2.64)	61 per 1000	146 per 1000

Opmerking: de berekende kansen zijn gecorrigeerd voor leeftijd, roken, opleidingsniveau.

Onderstaand staan de details over de wijze van berekenen: Een statistisch model voor een klinische predictieregel kan worden gebaseerd op een logistisch regressiemodel: $\ln \text{odds} [= \ln(P/(1-P))] = a + b_1x_1 + \dots + b_jx_j$, waarin P =kans op bijvoorbeeld cariës derde molaar= $\exp(\ln(\text{odds})) / (1 + \exp(\ln(\text{odds})))$; a =intercept; b_i =regressiecoëfficiënt; x_j =prognostische factor, $\exp^b$ = odds ratio van prognostische factor.

Dit model kan voor de studie van Nunn et al. (2013) uitgeschreven worden als: (1) $\ln \text{odds} = \text{intercept} + b_1 * \text{doorgebroken M3} + b_2 * \text{in_zacht_weefsel geïmpacteerte M3} + b_3 * \text{in_bot_geïmpacteerte M3}$. Nunn et al. (2013) rapporteerden odds ratio's die waren gecorrigeerd voor leeftijd, roken en opleidingsniveau. Odds ratio's voor deze drie variabelen werd niet gerapporteerd.

In de studie van Nunn et al. (2013) is er bij personen van ca 46 jaar oud en in afwezigheid van een derde molaar, bij 61 op de 1000 naastgelegen tweede molaren sprake van >20% botverlies en zijn de odds ratio's voor de genoemde prognostische factoren achtereenvolgens: 1.59, 4.93 en 2.64. Omrekenen van deze odds ratio's naar regressiecoëfficiënten, van de prevalentie bij afwezigheid van een derde molaar naar intercept en invullen in (1) geeft: (2) $\ln(\text{odds}) = -2.734 + 0.464 * \text{doorgebroken M3} + 1.595 * \text{in_zacht_weefsel geïmpacteerte M3} + 0.971 * \text{in_bot_geïmpacteerte M3}$.

In geval van een doorgebroken M3 heeft de overeenkomstige variabele de waarde 1 en hebben de overige variabelen de waarde 0. In geval van een in zacht weefsel geïmpacteerte M3 heeft de overeenkomstige variabele de waarde 1 en de overige variabelen de waarde 0 etc.

Bijlage 13. GRADE Evidence Profiles

Extraction compared to retention in adolescents or adults with asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth

Bibliography: Ghaeminia H, Perry J, Nienhuijs MEL, Toedtling V, Tummers M, Hoppenreijts TJM, Van der Sanden WJM, Mettes TG. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD003879.

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with retention	Risk difference with extraction
Periodontitis: probing depth (> 4 mm) 'soft tissue' impaction. follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 6.41 (2.92 to 14.10)	-	-
Periodontitis: probing depth (> 4 mm) 'bony tissue' impaction follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 1.60 (0.96 to 2.67)	-	-
Periodontitis: alveolar bone loss 'soft tissue' impaction follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 9.15 (4.63 to 18.10)	-	-
Periodontitis: alveolar bone loss 'bony tissue' impaction follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 3.09 (1.83 to 5.22)	-	-
Caries: 'soft tissue' impaction follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	RR 0.83 (0.11 to 6.04)	-	-
Caries: 'bony' impaction follow up: range 3 years to 25 years	416 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d}	RR 1.44 (0.55 to 3.72)	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio; **MD**: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Confounding (oral hygiene and frequency of dental checkups was not controlled for) and missing data. Downgraded by 1 level.

b. Only males. It is likely that gender does not have a causal effect. Not downgraded.

c. RR 0.75 (appreciable benefit) crosses confidence interval. Downgrade by 1 level.

d. very wide confidence interval.

Extraction compared to retention in adolescents or adults with asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth

Bibliography: Ghaeminia H, Perry J, Nienhuijs MEL, Toedtling V, Tummers M, Hoppenreijts TJM, Van der Sanden WJM, Mettes TG. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD003879.

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with retention	Risk difference with extraction
Dimensional changes in the dental arch: Little's irregularity index follow up: mean 66 months	77 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	The mean dimensional changes in the dental arch: Little's irregularity index was 1.1 mm	MD 0.3 mm lower (1.3 lower to 0.7 higher)
Dimensional changes in the dental arch: intercanine width follow up: mean 66 months	77 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	The mean dimensional changes in the dental arch: intercanine width was 0.38 mm	MD 0.01 mm lower (0.37 lower to 0.7 higher)
Dimensional changes in the dental arch: arch length follow up: mean 66 months	77 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	The mean dimensional changes in the dental arch: arch length was 2.13 mm	MD 1.03 mm lower (1.5 lower to 0.56 lower)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Unclear concealment of allocation. High risk of attrition bias. Downgraded by 1 level.

b. Rule of thumb is at least 400 patients in case of continuous outcomes. 77 patients is substantially less. Downgraded by 1 level.

Difference in diagnostic accuracy OPT versus CBCT to assess the relationship third molar and canalis mandibularis.

Range of sensitivities OPT: 0.29 to 1.00 | Range of specificities OPT: 0.00 to 0.78

Range of sensitivities CBCT: 0.67 to 0.96 | Range of specificities CBCT: 0.23 to 0.95

Test result	Effect per 1.000 patients tested						Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 40%		Prevalence 60%		Prevalence 20%			
	OPT	CBCT	OPT	CBCT	OPT	CBCT		
True positives (TP) (patients with IAN)	116 to 400	268 to 384	174 to 600	402 to 576	58 to 200	134 to 192	402 (4)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
	152 fewer to 16 more TP in OPT		228 fewer to 24 more TP in OPT		76 fewer to 8 more TP in OPT			
False negatives (FN) (patients incorrectly classified as not having IAN)	0 to 284	16 to 132	0 to 426	24 to 198	0 to 142	8 to 66		
	152 more to 16 fewer FN in OPT		228 more to 24 fewer FN in OPT		76 more to 8 fewer FN in OPT			
True negatives (TN) (patients without IAN)	1 to 468	138 to 570	0 to 312	92 to 380	1 to 624	184 to 760	402 (4)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
	137 fewer to 102 fewer TN in OPT		92 fewer to 68 fewer TN in OPT		183 fewer to 136 fewer TN in OPT			
False positives (FP) (patients incorrectly classified as having IAN)	132 to 599	30 to 462	88 to 400	20 to 308	176 to 799	40 to 616		
	137 more to 102 more FP in OPT		92 more to 68 more FP in OPT		183 more to 136 more FP in OPT			

a. Most criteria indicate unclear risk of bias. Downgraded by 1 level.

b. There is very substantial variation in sensitivity & specificity, and non-overlapping confidence intervals. Downgraded by 2 levels.

CBCT compared to OPT for mandibular third molar removal

Bibliography: Petersen et al, 2016; Ghaeminia et al, 2015; Guerrero et al, 2014;

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with OPT	Risk difference of CBCT with OPT
Overall incidence of IAN injury 1 week after surgery.	806 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 1.29 (0.71 to 2.33)	63 per 1.000	18 more per 1.000 (18 fewer to 84 more)
Permanent IAN-damage follow up: range >6 months to	550 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	RR ranged from 1.02 to 2.63	11 per 1.000	11 fewer per 1.000 (0 fewer to 17 more)
Dry socket 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e}	RR 0.69 (0.12 to 4.05)	23 per 1.000	7 fewer per 1.000 (20 fewer to 70 more)
Infection 2 months postoperative	320 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 0.81 (0.50 to 1.32)	189 per 1.000	36 fewer per 1.000 (95 fewer to 60 more)
Infection 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e}	RR 0.86 (0.27 to 2.75)	46 per 1.000	6 fewer per 1.000 (34 fewer to 81 more)
Swelling 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e}	RR 0.83 (0.23 to 3.00)	38 per 1.000	7 fewer per 1.000 (30 fewer to 77 more)
Bleeding 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e}	not estimable	0 per 1.000	0 fewer per 1.000 (0 fewer to 0 fewer)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Although patients and operators were unblinded not downgraded for serious risk of bias. Blinding was not possible. Therefore other aspects of risk of bias were assessed more strict.

b. Substantially less than 300 events. Confidence interval crosses thresholds for appreciable benefit (RR=0.75) AND appreciable harm (RR=1.25). Downgraded by 2 levels

c. One study is not a multicentre trial (limited generalizability) and has unblinded outcome assessors

d. Less than 300 events. Confidence interval crosses threshold for appreciable benefit OR appreciable harm. Downgraded by 1 level.

e. Outcome assessors not blinded, and unclear random sequence generation.

CBCT compared to OPT for mandibular third molar removal

Bibliography: Petersen et al, 2016; Ghaeminia et al, 2015; Guerrero et al, 2014;

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with OPT	Risk difference of CBCT with OPT
Ecchymosis 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.77 (0.18 to 3.39)	31 per 1.000	7 fewer per 1.000 (25 fewer to 74 more)
Trismus 1 week postoperative	256 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.26 (0.03 to 2.28)	31 per 1.000	23 fewer per 1.000 (30 fewer to 39 more)
Emergency visits 1 week postoperative	320 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	RR 0.73 (0.46 to 1.16)	220 per 1.000	59 fewer per 1.000 (119 fewer to 35 more)
Duration of surgery	576 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{d,e}	-	The mean duration of surgery ranged from 11.9 to 17.4 min.	0.8 minutes less in CBCT to 0.5 minutes more in CBCT group
OHIP-14 1 week postoperative. Scale from: 0 to 56	320 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^f	-	The mean OHIP-14 1 week postoperative was 17	MD 1 more (1.68 fewer to 3.68 more)
Pain 1 week postoperative assessed with: VAS scale. Scale from: 0 to 10	320 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^f	-	The mean pain 1 week postoperative was 4.1 mm	MD 0.1 mm more (0.38 fewer to 0.58 more)
Days study or work absence	320 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^f	-	The mean days study or work absence was 2.1 days	MD 0.3 days fewer (0.83 fewer to 0.23 more)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Outcome assessors not blinded, and unclear random sequence generation.

b. Substantially less than 300 events. Confidence interval crosses thresholds for appreciable benefit (RR=0.75) AND appreciable harm (RR=1.25). Downgraded by 2 levels

c. Less than 300 events. Confidence interval crosses threshold for appreciable benefit OR appreciable harm. Downgraded by 1 level.

d. difference in direction of effects

e. Rule of thumb for continuous outcomes: downgrading by 1 level if number of patients is less than 400. Two studies comprised more than 500 patients.

f. Less than 400 patients (rule of thumb in case of continuous outcome measures).

Preoperative antibiotics compared to placebo for third molar removal

Bibliography: Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No.:CD003811. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr;74(4):693-703.

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with placebo	Risk difference antibiotics versus placebo
surgical site infection (preop) (SSI-preop) follow up: mean 7 days	541 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.21 (0.09 to 0.49)	109 per 1.000	86 fewer per 1.000 (100 fewer to 56 fewer)
surgical site infection (preop amoxicillin) (SSI-preop amoxicillin) follow up: mean 7 days	287 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.26 (0.10 to 0.64)	151 per 1.000	112 fewer per 1.000 (136 fewer to 54 fewer)
dry socket (preop) follow up: mean 7 days	849 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	RR 0.42 (0.18 to 0.99)	115 per 1.000	67 fewer per 1.000 (94 fewer to 1 fewer)
pain at day 7 (preop) (Pain) follow up: mean 7 days	61 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	RR 0.97 (0.53 to 1.76)	471 per 1.000	14 fewer per 1.000 (221 fewer to 358 more)
swelling at day 7 (preop) follow up: mean 7 days	165 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 1.16 (0.71 to 1.89)	294 per 1.000	47 more per 1.000 (85 fewer to 262 more)
trismus at day 7 (preop) follow up: mean 7 days	134 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.80 (0.34 to 1.87)	163 per 1.000	33 fewer per 1.000 (107 fewer to 142 more)
adverse events (preop) follow up: mean 7 days	144 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	RR 0.46 (0.03 to 7.05)	22 per 1.000	12 fewer per 1.000 (22 fewer to 134 more)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. two studies with attrition and report bias; two other studies with inadequate or unclear concealment of allocation. Downgraded by 1 level.

b. Number of events needed for 30% RRR is 250. Substantially less events. Downgraded by 1 level.

c. All studies had attrition bias that could have influenced the effect estimate. Downgraded by 1 level.

d. Only 28 events did occur in 590 patients. At least 2000 patients would be needed for precise results.. Downgraded by 1 level.

e. Two studies unclear or inadequate concealment of allocation. Not downgraded.

Postoperative antibiotics compared to placebo for third molar removal

Bibliography: Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No.:CD003811. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr;74(4):693-703.

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with placebo	Risk difference with antibiotics
surgical site infection (postop) (SSI-postop) follow up: mean 7 days	727 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.15 (0.07 to 0.32)	125 per 1.000	106 fewer per 1.000 (116 fewer to 85 fewer)
Pain at day 7 (postop) (Pain) follow up: mean 7 days	554 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.51 (0.14 to 1.82)	85 per 1.000	41 fewer per 1.000 (73 fewer to 69 more)
Swelling at day 7 (postop) follow up: mean 7 days	64 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.50 (0.24 to 1.02)	471 per 1.000	235 fewer per 1.000 (358 fewer to 9 more)
adverse events (postop) follow up: mean 7 days	590 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	RR 3.98 (1.45 to 10.94)	15 per 1.000	45 more per 1.000 (7 more to 152 more)
dry socket (postop) follow up: mean 7 days	554 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.18 (0.01 to 3.70)	8 per 1.000	7 fewer per 1.000 (8 fewer to 22 more)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Three of four studies have attrition bias that could bias the effect estimate. Downgraded by 1 level.

b. Number of events needed for 30% RRR is 250. Substantially less events. Downgraded by 1 level.

c. All studies had attrition bias that could have influenced the effect estimate.

d. Only two events did occur in 144 patients. At least 2000 patients would be needed for precise results.

Preoperative and postoperative antibiotics compared to placebo for third molar removal

Bibliography: Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No.:CD003811. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr;74(4):693-703.

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with placebo	Risk difference with antibiotics
surgical site infection (preop & postop) (SSI-preop&postop) follow up: mean 7 days	238 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 1.09 (0.40 to 2.94)	51 per 1.000	5 more per 1.000 (31 fewer to 99 more)
Pain at day 7 (preop&postop) (Pain) follow up: mean 7 days	60 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	RR 0.36 (0.13 to 0.98)	350 per 1.000	224 fewer per 1.000 (305 fewer to 7 fewer)
Swelling at day 7 (preop&postop) follow up: mean 7 days	105 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	RR 1.09 (0.53 to 2.21)	242 per 1.000	22 more per 1.000 (114 fewer to 293 more)
adverse events (preop&postop) follow up: mean 7 days	196 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	RR 1.67 (0.97 to 2.90)	169 per 1.000	113 more per 1.000 (5 fewer to 320 more)
dry socket (prep&postop) follow up: mean 7 days	197 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	RR 0.52 (0.27 to 0.98)	250 per 1.000	120 fewer per 1.000 (183 fewer to 5 fewer)
Trismus at day 7 (preop & postop)	41 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e}	RR 0.93 (0.27 to 3.14)	231 per 1.000	16 fewer per 1.000 (168 fewer to 494 more)
Fever at day 7 (preop & postop)	196 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	RR 0.66 (0.24 to 1.79)	92 per 1.000	31 fewer per 1.000 (70 fewer to 73 more)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Attrition bias in one study. Not downgraded.

b. Very wide confidence interval: both substantial benefit and substantial harm is possible. Downgraded by 2 levels.

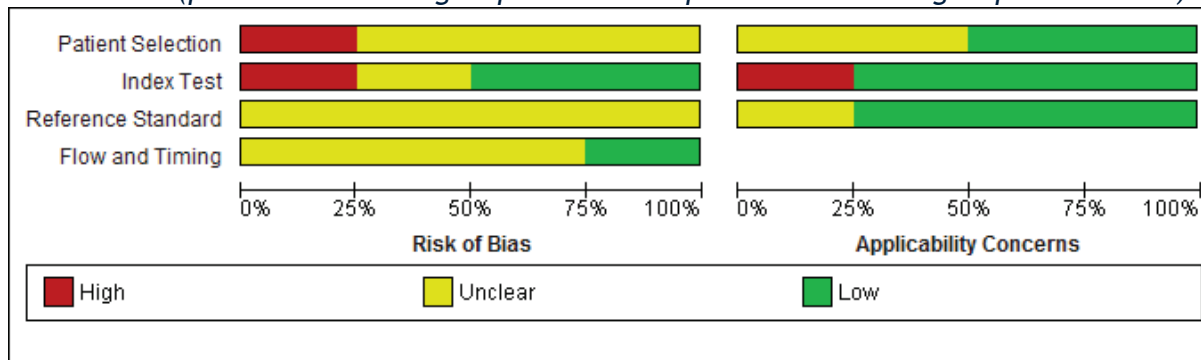
c. unclear randomisation sequence generation as well as unclear concealment of allocation. Downgraded by 1 level.

d. Number of events needed for 30% RRR is 250. Substantially less events. Downgraded by 1 level.

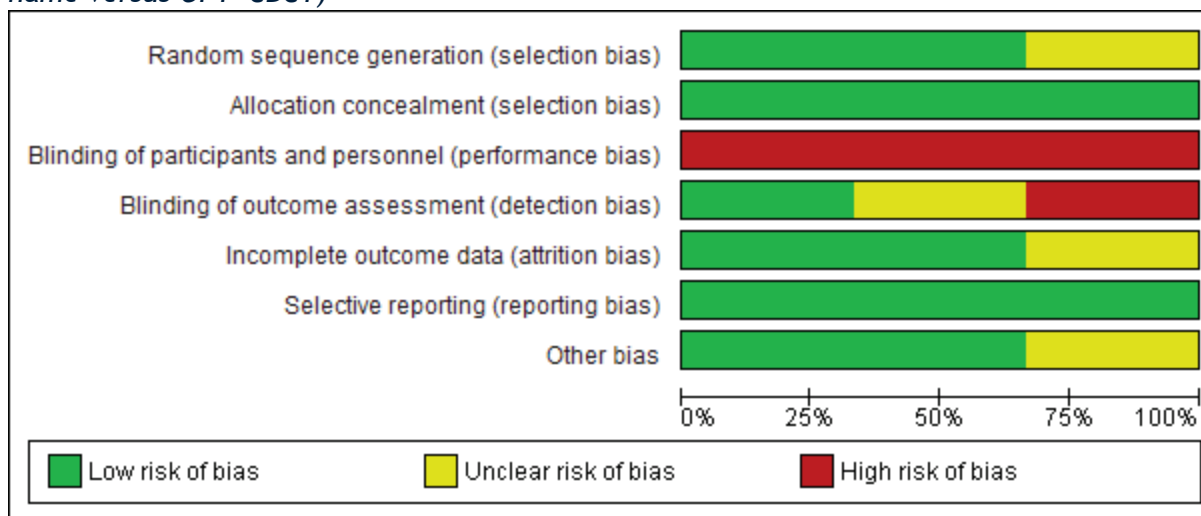
e. All studies had attrition bias that could have influenced the effect estimate.

Bijlage 14. Risk of bias diagnostische studies

Beoordeling van risk of bias en toepasbaarheid van cross-sectionele studies over diagnostische accuratessestudies (panoramische röntgenopname versus panoramische röntgenopname +CBCT)



Beoordeling van risk of bias RCTs over effectiviteit van diagnostisch strategie (panoramische röntgenopname versus OPT+CBCT)



Bijlage 15. Zorgpad

- Beoordeling op aanwezigheid, positie en angulatie van derde molaren in de onderkaak rond het bereiken van de 17-jarige leeftijd wordt gedaan door de tandarts van de patiënt.
- Indicatiestelling voor het al dan niet verwijderen van de derde molaar vindt plaats door de tandarts van de patiënt en/of door tandarts-specialisten.
- Indien er een indicatie is voor verwijdering van een derde molaar, wordt de verwijdering uitgevoerd door een tandarts die hierin bekwaam is of door een MKA-chirurg. Voor het chirurgisch verwijderen van de derde molaar dient de operator te voldoen aan de aanbevelingen t.a.v. CH-1 ingrepen in hoofdstuk 11 (Chirurgische ingrepen in de mondholte) van de [KNMT-richtlijn Infectiepreventie in mondzorgpraktijken \(2016\)](#).
- Vóór verwijderen wordt door de operator een panoramische rontgenopname gemaakt.
- Indien op de panoramische rontgenopname tekenen van een verhoogd risico op zenuw schade zijn, kan het vervaardigen van een aanvullende CBCT worden overwogen door de operator.
- De operator is zelf verantwoordelijk voor de nazorg tot en met 30 dagen na de ingreep. Ook in geval van acute klachten of complicaties na verwijderen van de derde molaar dient beschikbaarheid van nazorg door de operator georganiseerd te zijn. Bij klachten na 30 dagen kan de patiënt de eigen tandarts consulteren.

Bijlage 16. Patiënteninformatie

Verstandskiezen

1. Waarom deze informatie?

Uw tandarts heeft voorgesteld om te onderzoeken of er een probleem is met de verstandskiezen. Misschien moeten ze worden verwijderd.

Deze informatie helpt u om samen met de (mond)zorgverlener:

1. de mogelijkheden te verkennen en
2. een besluit te nemen.

2. Wat is het geval?

Verstandskiezen zitten helemaal achterin de mond. Ze breken meestal door op een leeftijd tussen de 18 en 26 jaar. De ruimte achterin de mond kan beperkt zijn. Dan kunnen er soms problemen ontstaan. Dat gebeurt vooral bij verstandskiezen in de onderkaak. Deze problemen kunnen ontstaan aan de verstandskies, aan de kies die ervoor ligt of aan het tandvlees. Daarom is het soms verstandig om verstandskiezen te verwijderen vóórdat u klachten krijgt. Dat heet *preventief* verwijderen.

3. Wat gebeurt er?

Stap 1: Onderzoek

- U bent bijna (of al) 17 jaar. De tandarts maakt een röntgenfoto in de mond. Op die foto is te zien:
 - of er verstandskiezen in de onderkaak zijn;
 - hoe deze in de kaak liggen;
 - of ze naar verwachting normaal gaan doorbreken.

Het is verstandig de verstandskiezen te verwijderen als de tandarts verwacht dat er problemen komen bij het doorbreken.

- U bent tussen de 18 en 30 jaar. De tandarts kijkt of de verstandskiezen zichtbaar zijn en hoe ze liggen. Het is verstandig de verstandskies in de onderkaak te verwijderen als deze gedeeltelijk, of in een verkeerde richting is doorgebroken. Er komt anders mogelijk schade aan de kies die ervoor ligt. Het is dan gebruikelijk ook de verstandskies in de bovenkaak te verwijderen. Zeker als deze niet goed is doorgebroken of als je deze niet goed zelf kunt schoonhouden.
- U bent ouder dan 30 jaar. Dan wordt preventieve verwijdering van de verstandskiezen niet aan-geraden.
-

Stap 2: Vervolgonderzoek en verwijdering van de verstandskiezen

- Als de tandarts denkt dat dat preventieve verwijdering van de verstandskiezen bij u verstandig is, dan is vervolgonderzoek nodig.
- Sommige tandartsen doen zelf vervolgonderzoek en behandeling. Andere tandartsen verwijzen de patiënt door naar de kaakchirurg (ook wel: MKA-chirurg).

1. Er wordt een nieuwe uitgebreidere 2D röntgenfoto gemaakt. Hiermee krijgt de tandarts een beter beeld van:
 - de verstandskies;
 - de naastgelegen kiezen;
 - de gevoelszenuw van de onderlip en kin.
2. Soms wordt nog kleine 3D röntgenfoto (CT scan) gemaakt als de wortel te dicht bij de zenuw ligt.
3. Hierna kan de tandarts of de kaakchirurg de verstandskiezen verwijderen.
4. Antibiotica is normaal gesproken niet nodig.
5. Soms krijgt u een recept mee voor chloorhexidine (een ontsmettend middel). Hiermee moet u gedurende een week tweemaal per dag uw mond spoelen.

Heel soms komt deze zenuw bloot te liggen door de verwijdering van de verstandskiezen. Dit geeft na de behandeling een doof en prikkelend gevoel van de halve onderlip en/of kin. Meestal verdwijnt dit binnen een paar weken.

Als de wortel van de verstandskies te dicht tegen de zenuw aan ligt, dan kan de zenuw beschadigen bij verwijdering van de verstandskies. De kaakchirurg kiest er dan soms voor om alleen de kroon (bovenkant) van de verstandskies te verwijderen. De wortels blijven dan in de kaak achter. De kans op een blijvende gevoelsstoornis van de onderlip of kin is zeer klein.

4. Wat kunt u zelf doen?

1. Probeer de dag na de behandeling de mond goed te reinigen. En vergeet daarbij niet om de kies naast de wond mee te poetsen.
2. U kunt pijn hebben als de verdoving is uitgewerkt. Daarom krijgt u een recept voor pijnstillers mee.
3. Mogelijk wordt uw wang dik en krijgt u koorts. Koelen vermindert de zwelling.
4. Ook kunt u moeite hebben met slikken en het openen van uw mond. Deze klachten gaan na twee tot drie dagen langzaam weer weg.
5. Wordt de pijn of zwelling na drie dagen erger? Neem dan contact op met uw behandelaar.

5. Wat moet u niet doen?

De wond kan de eerste 24 uur na de behandeling wat nabloeden. Dat houdt meestal vanzelf op. Spoelen van de mond vergroot de kans op nabloeden, dat moet u dus niet doen. Wel kunt u een schoon gaasje of zakdoek op de wond leggen als de wond nog bloedt.

U bijt hier dan een half uur stevig op, zodat het goed op de wond drukt. Het bloeden stopt dan meestal.

6. Wanneer moet u contact opnemen met uw tandarts of kaakchirurg?

- Als de wond blijft nabloeden (zie punt 5)
- Als de pijn of zwelling na 3 dagen erger wordt

De eerste 30 dagen na de behandeling neemt u hiervoor contact op met de tandarts of kaakchirurg die de verstandskies verwijderd heeft, ook als dat buiten kantooruren is. Na 30 dagen kunt u bij uw eigen tandarts terecht.

7. Wilt u naast deze informatie meer weten?

Voor meer informatie kunt u altijd uw tandarts of kaakchirurg raadplegen.

Bijlage 17. Referenties

- Abu-Mostafa NA, Alqahtani A, Abu-Hasna M, et al: A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine bio-adhesive gel versus 0.12% chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 20:e82, 2015
- Agbaje JO, Heijsters G, Salem AS, Van Slycke S, Schepers S, Politis C, Vrielinck L. Coronectomy of Deeply Impacted Lower Third Molar: Incidence of Outcomes and Complications after One Year Follow-Up. *J Oral Maxillofac Res.* 2015 Jun 30;6(2):e1.
- Al-Asfour A. Postoperative infection after surgical removal of impacted mandibular third molars: an analysis of 110 consecutive procedures. *Med Princ Pract.* 2009;18(1):48-52.
- Allen RT, Witherow H, Collyer J, Roper-Hall R, Nazir MA, Mathew G. The mesioangular third molar--to extract or not to extract? Analysis of 776 consecutive third molars. *Br Dent J.* 2009 Jun 13;206(11):E23
- Andrews J (1), Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):719-25.
- Andrews JC (2), Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation--determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35.
- Anjrini AA, Kruger E, Tennant M. Cost effectiveness modelling of a 'watchful monitoring strategy' for impacted third molars vs prophylactic removal under GA: an Australian perspective. *Br Dent J.* 2015 Jul 10;219(1):19-23.
- 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005;100(1):e11-8.
- Babar A, Ibrahim MW, Baig NJ, et al: Efficacy of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing frequency of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 22: 91, 2012
- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401-6.
- Baqain ZH, Al-Shafii A, Hamdan AA, Sawair FA. Flap design and mandibular third molar surgery: A split mouth randomized clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; Vol. 41, issue 8:1020-4.
- Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, Khraisat A, Duaibis R, Rajab LD. Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: a prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Nov;66(11):2276-83.
- Barclay JK. Metronidazole and dry socket: prophylactic use in mandibular third molar removal complicated by nonacute pericoronitis. *New Zealand Dental Journal* 1987;83: 71-5.
- Barone A, Marconcini S, Giacomelli L, Rispoli L, Calvo JL, Covani U. A randomized clinical evaluation of ultrasound bone surgery versus traditional rotary instruments in lower third molar extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; Vol. 68, issue 2:330-6.
- Bastos Carmo A do, de Oliveira JB, Mello KF, Leão PB, Artese F, Normando D. The ability of orthodontists and oral/maxillofacial surgeons to predict eruption of lower third molar. *Prog Orthod.* 2016 Dec;17(1):21.
- Bello SA, Olaitan AA, Ladeinde AL. A randomized comparison of the effect of partial and total wound closure techniques on postoperative morbidity after mandibular third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;69:e24-30.
- Benediktsdóttir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Apr;97(4):438-46.
- Bergdahl M, Hedstrom L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2004;42(6):555-8.
- Berwick JE, Lessin ME: Effects of a chlorhexidine gluconate oral rinse on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 48:444, 1990
- Bienstock DA, Dodson TB, Perrott DH, Chuang SK. Prognostic factors affecting the duration of disability after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 May;69(5):1272-7.
- Blakey GH, Marciani RD, Haug RH, Phillips C, Offenbacher S, Pabla T, White RP Jr. Periodontal pathology associated with asymptomatic third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Nov;60(11):1227-33.
- Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007 May;73(4):325.
- Bortoluzzi MC, Capella DL, Barbieri T, et al: A single dose of amoxicillin and dexamethasone for prevention of postoperative complications in third molar surgery: A randomized, doubleblind, placebo controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 5:26, 2013.
- Briguglio F, Zenobio EG, Isola G, Briguglio R, Briguglio E, Farronato D, et al. Complications in surgical removal of impacted mandibular third molars in relation to flap design: clinical and statistical evaluations. *Quintessence International* 2011; Vol. 42, issue 6:445-53.
- Butler DP, Sweet JB. Effect of lavage on the incidence of localized osteitis in mandibular third molar extraction sites. *Oral Surgery* 1977;44(1):14-20.
- Bystedt H, von Konow L, Nord CE. A comparison of the effect of phenoxymethylpenicillin and azidocillin on postoperative complications after surgical removal of impacted mandibular third molars. *Swedish Dental Journal* 1981;5(5-6):225-34.
- Carter K, Worthington S. Predictors of third molar impaction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2016; 95: 267-76.
- Cerqueira PR, Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;62(1):57-61.

- Chang SW, Shin SY, Kum KY, Hong J. Correlation study between distal caries in the mandibular second molar and the eruption status of the mandibular third molar in the Korean population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Dec;108(6):838-43.
- Cheung LK, Leung YY, Chow LK, Wong MC, Chan EK, Fok YH. Incidence of neurosensory deficits and recovery after lower third molar surgery: a prospective clinical study of 4338 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;39(4):320-6.
- Chu FC, Li TK, Lui VK, Newsome PR, Chow RL, Cheung LK. Prevalence of impacted teeth and associated pathologies--a radiographic study of the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2003 Jun;9(3):158-63.
- Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB. Age as a risk factor for third molar surgery complications. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Sep;65(9):1685-92.
- Chukwuneke FN, Oji C, Saheeb DB. A comparative study of the effect of using a rubber drain on postoperative discomfort following lower third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 37(4):341-4.
- Clé-Ovejero A, Sánchez-Torres A, Camps-Font O, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E. Does 3-dimensional imaging of the third molar reduce the risk of experiencing inferior alveolar nerve injury owing to extraction?: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2017 Aug;148(8):575-583.
- Danda AK, Krishna Tatiparthi M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling--a comparative and split mouth study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68(2):309-12.
- de Brabander EC, Cattaneo G. The effect of surgical drain together with a secondary closure technique on postoperative trismus, swelling and pain after mandibular third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1998;17(2):119-21.
- Delilbasi C, Saracoglu SH, Kesken A: Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:301, 2002
- Divaris K, Fisher EL, Shugars DA, White RP Jr. Risk factors for third molar occlusal caries: a longitudinal clinical investigation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Aug;70(8):1771-80.
- Doğan N, Orhan K, Günaydin Y, Köymen R, Okçu K, Uçok O. Unerupted mandibular third molars: symptoms, associated pathologies, and indications for removal in a Turkish population. *Quintessence Int*. 2007 Sep;38(8):e497-505.
- Dolanmaz D, Yildirim G, Isik K, Kucuk K, Ozturk A. A preferable technique for protecting the inferior alveolar nerve: coronectomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1234-8.
- Elter JR, Offenbacher S, White RP, Beck JD. Third molars associated with periodontal pathology in older Americans. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Feb;63(2):179-84.
- Erdogan O, Tatli U, Ustun Y, Damlar I. Influence of two different flap designs on the sequelae of mandibular third molar surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;15(3): 147-52.
- Falci SG, de Castro CR, Santos RC, de Souza Lima LD, Ramos-Jorge ML, Botelho AM, Dos Santos CR. Association between the presence of a partially erupted mandibular third molar and the existence of caries in the distal of the second molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct;41(10):1270-4.
- Fisher EL, Garaas R, Blakey GH, Offenbacher S, Shugars DA, Phillips C, White RP Jr. Changes over time in the prevalence of caries experience or periodontal pathology on third molars in young adults. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 May;70(5):1016-22.
- Freudenthal N, Sternudd M, Jansson L, et al: A double-blind randomized study evaluating the effect of intra-alveolar chlorhexidine gel on alveolar osteitis after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 73:600, 2015
- Garaas RN, Fisher EL, Wilson GH, Phillips C, Shugars DA, Blakey GH, Marciani RD, White RP Jr. Prevalence of third molars with caries experience or periodontal pathology in young adults. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;70(3):507-13.
- Gargallo-Albiol J, Buenechea-Imaz R, Gay-Escoda C. Lingual nerve protection during surgical removal of lower third molars. A prospective randomised study. *International Journal Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;29(4):268-71.
- Ghaeminia H, Gerlach NL, Hoppenreijts TJ, Kicken M, Dings JP, Borstlap WA, de Haan T, Bergé SJ, Meijer GJ, Maal TJ. Clinical relevance of cone beam computed tomography in mandibular third molar removal: A multicentre, randomised, controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Dec;43(10):2158-67.
- Ghaeminia H, Hoppenreijts TJ, Xi T, Fennis JP, Maal TJ, Bergé SJ, Meijer GJ. Postoperative socket irrigation with drinking tap water reduces the risk of inflammatory complications following surgical removal of third molars: a multicenter randomized trial. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan;21(1):71-83
- Ghaeminia H, Meijer GJ, Soehardi A, Borstlap WA, Mulder J, Bergé SJ. Position of the impacted third molar in relation to the mandibular canal. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography compared with panoramic radiography. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Sep;38(9):964-71.
- Ghaeminia H, Perry J, Nienhuijs MEL, Toedtling V, Tummers M, Hoppenreijts TJM, Van der Sanden WJM, Mettes TG. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD003879.
- Goldsmith SM, De Silva RK, Tong DC, Love RM. Influence of a pedicle flap design on acute postoperative sequelae after lower third molar removal. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;41(3):371-5.
- Gomes ACA, Vasconcelos BC, de Oliveira e Silva ED, da Silva LC. Lingual nerve damage after mandibular third molar surgery: a randomised clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63(10):1443-6.
- Goto S, Kurita K, Kuroiwa Y, Hatano Y, Kohara K, Izumi M, et al. Clinical and dental computed tomographic evaluation 1 year after coronectomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70:1023-9.
- Greenwood M, Langton SG, Rood JP. A comparison of broad and narrow retractors for lingual nerve protection during lower third molar surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1994;32(2):114-7.

- Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Creminelli L, Santoro F. Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 May;65(5):901-17.
- Guerrero ME, Botetano R, Beltran J, Horner K, Jacobs R. Can preoperative imaging help to predict postoperative outcome after wisdom tooth removal? A randomized controlled trial using panoramic radiography versus cone-beam CT. *Clin Oral Investig.* 2014 Jan;18(1):335-42.
- Güven O, Keskin A, Akal UK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Apr;29(2):131-5.
- Guyatt G (1), Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, De Beer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94.
- Guyatt GH (2), Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400.
- Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;65(2):177-85.
- Hanna K, Sambrook P, Armfield JM, Brennan DS. Preferences for dental decisional control and associations with quality of life among third molar patients attending public dental services. *Community Dent Health.* 2017 Sep;34(3):163-168.
- Happonen RP, Backstrom AC, Ylipaavalniemi P. Prophylactic use of phenoxymethylpenicillin and tinidazole in mandibular third molar surgery, a comparative placebo controlled clinical trial. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1990;28(1):12-5.
- Harada N, Beloor Vasudeva S, Matsuda Y, Seki K, Kapila R, Ishikawa N, Okano T, Sano T. Characteristic findings on panoramic radiography and cone-beam CT to predict paresthesia after extraction of impacted third molar. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2015;56(1):1-8.
- Haraji A, Motamedi MH, Rezvani F. Can flap design influence the incidence of alveolar osteitis following removal of impacted mandibular third molars?. *General Dentistry* 2010; Vol. 58, issue 5:e187-9.
- Haraji A, Rakhshan V, Khamverdi N, et al: Effects of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on dry socket incidence and postsurgical pain: A double-blind split-mouth randomized controlled clinical trial. *J Orofac Pain* 27:256, 2013
- Harradine NW, Pearson MH, Toth B. The effect of extraction of third molars on late lower incisor crowding: a randomized controlled trial. *British Journal of Orthodontics* 1998;25(2):117-22.
- Hasani A, Ahmadi Moshtaghin F, Roohi P, Rakhshan V. Diagnostic value of cone beam computed tomography and panoramic radiography in predicting mandibular nerve exposure during third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct 31. pii: S0901-5027(16)30276-4.
- Hasegawa T, Ri S, Shigeta T, Akashi M, Imai Y, Kakei Y, Shibuya Y, Komori T. Risk factors associated with inferior alveolar nerve injury after extraction of the mandibular third molar--a comparative study of preoperative images by panoramic radiography and computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jul;42(7):843-51.
- Hasegawa T, Ri S, Umeda M, Komori T. Multivariate relationships among risk factors and hypoesthesia of the lower lip after extraction of the mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Jun;111(6):e1-7.
- Hasegawa Y, Terada K, Kageyama I, Tsuchimochi T, Ishikawa F, Nakahara S. Influence of third molar space on angulation and dental arch crowding. *Odontology.* 2013 Jan;101(1):22-8.
- Hashemi HM, Beshkar M, Aghajani R. The effect of sutureless wound closure on postoperative pain and swelling after impacted mandibular third molar surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;50(3):256-8.
- Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Age-Related Third Molar Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Aug;63(8):1106-14.
- Hazza'a AM(1), Bataineh AB, Odat AA. Angulation of mandibular third molars as a predictive factor for pericoronitis. *J Contemp Dent Pract.* 2009 May 1;10(3):51-8.
- Hermesch CB, Hilton TJ, Biesbrock AR, et al: Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: Efficacy and risk factor analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85:381, 1998
- Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R, et al: Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 66:441, 2008
- Huang GJ, Cunha-Cruz J, Rothen M, Spiekerman C, Drangsholt M, Anderson L, Roset GA. A prospective study of clinical outcomes related to third molar removal or retention. *Am J Public Health.* 2014 Apr;104(4):728-34.
- Kaczmarzyk 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. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 36(5):417-22.
- Kang F, Huang C, Sah MK, Jiang B. Effect of Eruption Status of the Mandibular Third Molar on Distal Caries in the Adjacent Second Molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr;74(4):684-92.
- Kirk DG, Liston PN, Tong DC, Love RM. Influence of two different flap designs on incidence of pain, swelling, trismus, and alveolar osteitis in the week following third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2007;104(1):e1-6.
- Kouwenberg AJ, Stroy LP, Rijdt ED, Mensink G, Gooris PJ. Coronectomy of the mandibular third molar: Respect for the inferior alveolar nerve. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 May;44(5):616-21.
- Krekmanov L, Hallander HO. Relationship between bacterial contamination and alveolitis after third molar surgery. *International Journal of Oral Surgery* 1980;9(4): 274-80.
- Krekmanov L, Nordenram A: Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars. Effects of penicillin V and chlorhexidine. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15:25, 1986

- Krekmanov L. Alveolitis after operative removal of third molars in the mandible. *International Journal of Oral Surgery* 1981;10(3):173-9.
- Kugelberg CF, Ahlström U, Ericson S, Hugoson A, Thilander H. The influence of anatomical, pathophysiological and other factors on periodontal healing after impacted lower third molar surgery. A multiple regression analysis. *J Clin Periodontol.* 1991 Jan;18(1):37-43.
- Lacasa JM, Jiménez JA, Ferrás V, Bossom M, Sóla-Morales O, García-Rey C, et al. Prophylaxis versus pre-emptive 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). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;36(4):321-7.
- Larsen PE: Use of chlorhexidine to prevent alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 48:1244, 1990
- Leon Arcila ME, Acosta P, Bravo BE, Mena A, Noguera DP, Zúñiga JR. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery [Profilaxis antibiótica en cirugía de terceros molares incluidos]. *Revista Estomatología* 2001; Vol. 9, issue 2: 4-13.
- Leung YY, Cheung LK. Coronectomy of the lower third molar is safe within the first 3 years. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:1515-22.
- Leung YY, Cheung LK. Long-term morbidities of coronectomy on lower third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Jan;121(1):5-11.
- Leung YY, Cheung LK. Safety of coronectomy versus excision of wisdom teeth: a randomized controlled trial. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology. Endodontics* 2009; Vol. 108, issue 6:821-7.
- Leung YY, McGrath C, Cheung LK. Trigeminal neurosensory deficit and patient reported outcome measures: the effect on quality of life. *PLoS One.* 2013 Oct 29;8(10):e77391.
- Li ZB, Qu HL, Zhou LN, Tian BM, Chen FM. Influence of Non-Impacted Third Molars on Pathologies of Adjacent Second Molars: A Retrospective Study. *J Periodontol.* 2017 May;88(5):450-456.
- Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M, Brickley M, Shepherd JP. The outcomes of mandibular third molar removal and non-removal: a study of patients' preferences using a multi-attribute method. *Acta Odontol Scand.* 2000 Dec;58(6):293-8.
- Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M, Brickley M, Shepherd J. Third molar treatment outcome: a comparison of patients' preferences in Sweden and Wales. *Br Dent J.* 2005 Sep 10;199(5):287-91.
- Liversidge HM, Marsden PH. Estimating age and the likelihood of having attained 18 years of age using mandibular third molars. *Br Dent J.* 2010 Oct 23;209(8):E13.
- Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art.No.:CD003811.
- López-Cedrún JL, Pijoan JI, Fernández S, Santamaria J, Hernandez G. Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;69:e5-e14.
- Ludlow, J.B., et al., Effective dose of dental CBCT-a meta analysis of published data and additional data for nine CBCT units. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015. 44(1): p. 20140197.
- Ludlow, J.B., L.E. Davies-Ludlow, and S.C. White, Patient risk related to common dental radiographic examinations: the impact of 2007 International Commission on Radiological Protection recommendations regarding dose calculation. *J Am Dent Assoc.* 2008. 139(9): p. 1237-43.
- Malkawi Z, Al-Omiri MK, Khraisat A. Risk indicators of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars. *Med Princ Pract.* 2011;20(4):321-5.
- Marcussen KB, Lulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr;74(4):693-703.
- Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009;67(7):1467-72.
- Matzen LH, Christensen J, Hintze H, Schou S, Wenzel A. Diagnostic accuracy of panoramic radiography, stereo-scanography and cone beam CT for assessment of mandibular third molars before surgery. *Acta Odontol Scand.* 2013 Nov;71(6):1391-8.
- Matzen LH, Hintze H, Spin-Neto R, Wenzel A. Reproducibility of mandibular third molar assessment comparing two cone beam CT units in a matched pairs design. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013b;42(10):20130228.
- Matzen LH, Schropp L, Spin-Neto R, Wenzel A. Use of cone beam computed tomography to assess significant imaging findings related to mandibular third molar impaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Aug 2. pii: S2212-4403(17)31010-6.
- Matzen LH, Wenzel A. Efficacy of CBCT for assessment of impacted mandibular third molars: a review - based on a hierarchical model of evidence. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(1):20140189.
- McArdle LW, Renton TF. Distal cervical caries in the Mandibular second molar: An indication for the prophylactic removal of the third molar? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;44:42-5.
- Metin M, Tek M, Sener I: Comparison of two chlorhexidine rinse protocols on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars. *JContempDent Pract* 7:79, 2006
- Mocan A, Kisinisci R, Ucok C. Stereophotogrammetric and clinical evaluation of morbidity after removal of lower third molars by two different surgical techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1996;54(2):171-5.
- Monaco G, de Santis G, Gatto MR, Corinaldesi G, Marchetti C. Coronectomy: a surgical option for impacted third molars in close proximity to the inferior alveolar nerve. *J Am Dent Assoc.* 2012;143:363-9.
- Monaco G, De Santis G, Pulpito G, Gatto MR, Vignudelli E, Marchetti C. What Are the Types and Frequencies of Complications Associated With Mandibular Third Molar Coronectomy? A Follow-Up Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jul;73(7):1246-53.
- Mukherjee S, Vikraman B, Sankar D, Veerabahu MS. Evaluation of Outcome Following Coronectomy for the Management of Mandibular Third Molars in Close Proximity to Inferior Alveolar Nerve. *J Clin Diagn Res.* 2016 Aug;10(8):ZC57-62.

- Nageshwar N. Comma incision for impacted mandibular third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002; 60(12):1506-9.
- Naichuan Su et al. Predictive Value of Panoramic Radiography for Injury of Inferior Alveolar Nerve After Mandibular Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* :1-17, 2016 (in press).
- Nemcovsky CE, Libfeld H, Zubery Y. Effect of non-erupted 3rd molars on distal roots and supporting structures of approximal teeth. A radiographic survey of 202 cases. *J Clin Periodontol*. 1996 Sep;23(9):810-5.
- Nunn ME, Fish MD, Garcia RI, Kaye EK, Figueroa R, Gohel A, Ito M, Lee HJ, Williams DE, Miyamoto T. Retained asymptomatic third molars and risk for second molar pathology. *J Dent Res*. 2013 Dec;92(12):1095-9. doi: 10.1177/0022034513509281. Epub 2013 Oct 16.
- Oenning AC, Melo SL, Groppo FC, Haiter-Neto F. Mesial inclination of impacted third molars and its propensity to stimulate external root resorption in second molars--a cone-beam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Mar;73(3):379-86.
- Osunde OD, Adebola RA, Saheeb BD. A comparative study of the effect of suture-less and multiple suture techniques on inflammatory complications following third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; Vol. 41, issue 10:1275-9.
- Osunde OD, Saheeb BD, Adebola RA. Comparative study of effect of single and multiple suture techniques on inflammatory complications after third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;69:971-6.
- Ozeç I, Hergüner Siso S, Taşdemir U, Ezirganlı S, Göktolga G. Prevalence and factors affecting the formation of second molar distal caries in a Turkish population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Dec;38(12):1279-82.
- Padhye MN, Dabir AV, Girotra CS, Pandhi VH. Pattern of mandibular third molar impaction in the Indian population: a retrospective clinico-radiographic survey. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Sep;116(3):e161-6.
- Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;34(1):52-7.
- Pasupathy S, Alexander M. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery. *Journal of Craniofacial Surgery* 2011;22: 551-3.
- Petersen LB, Olsen KR, Christensen J, Wenzel A. Image and surgery-related costs comparing cone beam CT and panoramic imaging before removal of impacted mandibular third molars. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(6):20140001.
- Petersen LB, Vaeth M, Wenzel A. Neurosensoric disturbances after surgical removal of the mandibular third molar based on either panoramic imaging or cone beam CT scanning: A randomized controlled trial (RCT). *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45(2):20150224.
- Pogrel MA, Lee JS, Muff DF. Coronectomy: a technique to protect the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1447-52.
- Polat HB, Ozan F, Kara I, Ozdemir H, Ay S. Prevalence of commonly found pathoses associated with mandibular impacted third molars based on panoramic radiographs in Turkish population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jun;105(6):e41-7.
- Praveen G, Rajesh P, Neelakandan RS, Nandagopal CM. Comparison of morbidity following the removal of mandibular third molar by lingual split, surgical bur and simplified split bone technique. *Indian Journal of Dental Research* 2007;18(1):15-8.
- Ragno JR Jr, Szkutnik AJ. Evaluation of 0.12% chlorhexidine rinse on the prevention of alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72:524, 1991
- Rakprasitkul S, Pairuchvej V. Mandibular third molar surgery with primary closure with a drain. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997;26(3): 187-90.
- Refo'a Y, Ouatik N, Golchin F, Mahboobi N. Comparing primary and secondary wound healing discomfort after mandibular third molar surgery: a randomized, double blind clinical trial. *General Dentistry* 2011; Vol. 59, issue 4:310-3.
- Renton T, Hankins M, Sproate C, McGurk M. A randomised controlled clinical trial to compare the incidence of injury to the inferior alveolar nerve as a result of coronectomy and removal of mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;43(1): 7-12.
- Ritzau M, Hillerup S, Branebjerg PE, Ersbol BK. Does metronidazole prevent alveolitis sicca dolorosa? A doubleblind, placebo-controlled clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1992;21(5): 299-302.
- Rodríguez Sánchez F, Rodríguez Andrés C, Arteagoitia Calvo I. Does Chlorhexidine Prevent Alveolar Osteitis After Third Molar Extractions? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan 13. pii:S0278-2391(17)30020-4. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.002
- Rodríguez-Perez M, Bravo-Perez M, Sanchez-Lopez JD, et al: Effectiveness of 1% versus 0.2% chlorhexidine gels in reducing alveolar osteitis from mandibular third molar surgery: A randomized, double-blind clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18: e693, 2013
- Roode GJ, Butow K. An alternative surgical flap design for impacted third molars: a comparison of two different surgical techniques. *SADJ* 2010;65(6):246, 248-51.
- Rubio-Palau J, Garcia-Linares J, Hueto-Madrid JA, et al: Effect of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on the incidence of alveolar osteitis following the extraction of mandibular third molars. A double-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 20:e117, 2015
- Rullo R, Addabbo F, Papaccio G, D'Aquino R, Festa VM. Piezoelectric device vs. conventional rotative instruments in impacted third molar surgery: relationships between surgical difficulty and postoperative pain with histological evaluations. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2013; 41(2):e33-8. [PUBMED: 22890087]
- Saglam AA. Effects of tube drain with primary closure techniques on postoperative trismus and swelling after removal of fully impacted mandibular third molars. *Quintessence International* 2003;34(2):143-7.

- Sandhu A, Sandhu S, Kaur T. Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;39(11):1091-6.
- Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2001; Vol. 39, issue 2:134-7. Absi EG, Shepherd JP. A comparison of morbidity following the removal of lower third molars by lingual split and surgical bur methods. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1993;22(3):149-53.
- Shin SM, Choi EJ, Moon SY. Prevalence of pathologies related to impacted mandibular third molars. *Springerplus*. 2016 Jun 29;5(1):915.
- Shiratori K, Nakamori K, Ueda M, Sonoda T, Dehari H. Assessment of the shape of the inferior alveolar canal as a marker for increased risk of injury to the inferior alveolar nerve at third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;71(12):2012-9.
- Shugars DA, Elter JR, Jacks MT, White RP, Phillips C, Haug RH, Blakey GH. Incidence of occlusal dental caries in asymptomatic third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Mar;63(3):341-6.
- Srinivas DR. Effect of Surgical Tube Drain with Primary Closure Technique after Removal of Impacted Mandibular Third Molars - a Clinical Study (Dissertation). Kamataka, Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Sciences. Karnataka, Bangalore, India: Rajiv Gandhi University of Health Sciences, 2006:1-51.
- Srivastava N, Shetty A, Goswami RD, Apparaju V, Bagga V, Kale S. Incidence of distal caries in mandibular second molars due to impacted third molars: Nonintervention strategy of asymptomatic third molars causes harm? A retrospective study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Jan-Mar;7(1):15-19.
- Stathopoulos P, Mezitis M, Kappatos C, Titsinides S, Stylogianni E. Cysts and tumors associated with impacted third molars: is prophylactic removal justified? *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Feb;69(2):405-8.
- Sweet JB, Butler MS, Drager JL. Effects of lavage techniques with third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 1976;41(2):152-68.
- Tantanapornkul W, Okouchi K, Fujiwara Y, Yamashiro M, Maruoka Y, Ohbayashi N, Kurabayashi T. A comparative study of cone-beam computed tomography and conventional panoramic radiography in assessing the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Feb;103(2):253-9.
- Tjernberg A: Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 8:430, 1979
- Toedtling V, Coulthard P, Thackray G. Distal caries of the second molar in the presence of a mandibular third molar - a prevention protocol. *Br Dent J*. 2016 Sep 23;221(6):297-302.
- Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL, Infante-Cossio P, et al: Randomized, double-blind study on effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:348, 2006
- Ventä I, Kylätie E, Hiltunen K. Pathology related to third molars in the elderly persons. *Clin Oral Investig*. 2015 Nov;19(8):1785-9.
- Ventä I, Meurman JH, Murtomaa H, Turtola L. Effect of erupting third molars on dental caries and gingival health in Finnish students. *Caries Res*. 1993;27(5):438-43.
- Ventä I, Vehkalahti MM, Huuonen S, Suominen AL. Signs of disease occur in the majority of third molars in an adult population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aug 16. pii: S0901-5027(17)31533-3.
- von Wowern N, Nielsen HO. The fate of impacted lower third molars after the age of 20. A four-year clinical follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1989 Oct;18(5):277-80.
- Wang D, He X, Wang Y, Li Z, Zhu Y, Sun C, Ye J, Jiang H, Cheng J. External root resorption of the second molar associated with mesially and horizontally impacted mandibular third molar: evidence from cone beam computed tomography. *Clin Oral Investig*. 2017 May;21(4):1335-1342.
- Welch VA, Akl EA, Guyatt G, Pottie K, Eslava-Schmalbach J, Ansari MT, de Beer H, Briel M, Dans T, Dans I, Hultcrantz M, Jull J, Katikireddi SV, Meerpohl J, Morton R, Mosdol A, Petkovic J, Schünemann HJ, Sharaf RN, Singh JA, Stanev R, Tonia T, Tristan M, Vitols S, Watine J, Tugwell P. GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. *J Clin Epidemiol*. 2017 Oct;90:59-67.
- Wijs RW, Karssemakers LH, Becking AG. [Coronectomy. An alternative for complete removal of the third molar in the lower jaw]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2010 Jun;117(6):337-40.
- Winter G.B. Impacted mandibular third molars. St Louis: American Medical Book Co.; 1926. p. 241-79.
- Wu TH, Lin WC, Chen WK, Chang YC, Hwang JJ. Predicting cancer risks from dental computed tomography. *J Dent Res*. 2015 Jan;94(1):27-35.
- Xavier RL, Vasconcelos BC, Caubi AF, Porto GG, Maurette MA. Passive drainage through the vestibular oblique incision in impacted inferior third molar surgery: a preliminary study. *Acta Odontologica Latinoamericana* 2008; Vol. 21, issue 1:57-63.
- Yamalik K, Bozkaya S. The predictivity of mandibular third molar position as a risk indicator for pericoronitis. *Clin Oral Investig*. 2008 Mar;12(1):9-14.
- Yamaoka M, Furusawa K, Ikeda M, Hasegawa T. Root resorption of mandibular second molar teeth associated with the presence of the third molars. *Aust Dent J*. 1999 Jun;44(2):112-6.
- Zandi M, Shokri A, Heidari A, Masoud Peykar E. Objectivity and reliability of panoramic radiographic signs of intimate relationship between impacted mandibular third molar and inferior alveolar nerve. *Oral Maxillofac Surg*. 2015 Mar;19(1):43-8.
- Zhou J, Hu B, Liu Y, Yang Z, Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016 Aug 1. doi: 10.1111/odi.12553

