

Een umbrella review naar het causale verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties

Dr. Salme E. Lavigne*, PhD, mondhygiënist;
Dr. Jane L. Forrest§, PhD, mondhygiënist

SAMENVATTING

Uit eerdere visiedocumenten is gebleken dat er sprake is van een verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. Tot nu toe is het echter nog niet gelukt om hierbij causale verbanden te leggen, wat binnen het vakgebied en bij het bredere publiek voor veel verwarring heeft gezorgd. **Doel:** Onderzoeken of er voldoende bewijs is voor een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. **Method:** De PICO-vraagstelling was: 'Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij parodontitis is vastgesteld en die middels niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) worden behandeld, sprake van een lager risico op zwangerschapscomplicaties vergeleken met degenen die geen parodontale behandeling ondergaan?' In het onderzoek zijn alleen systematische reviews met of zonder meta-analyses die RCT's includeerden meegenomen. Er werd naar Engelstalige onderzoeken uit de jaren

2007-2019 gezocht, onder andere in de volgende databanken: PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews en Clinical Trials Registry. Beide auteurs hebben kwaliteitsbeoordelingen (risk of bias assessment) uitgevoerd met behulp van de PRISMA-checklist. Ter bepaling van het bewijs van een causaal verband werd gebruikgemaakt van de Bradford Hill-criteria. **Resultaten:** Van de 37 gevonden artikelen voldeden er 9 aan de inclusiecriteria, en die werden vervolgens geanalyseerd. Geen van deze artikelen wees erop dat NPT het risico op zwangerschapscomplicaties kan verlagen. **Conclusies:** Op grond van een analyse aan de hand van de Bradford Hill-criteria kon geen onderbouwing worden gevonden voor een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties, gebaseerd op het meest recente bewijsmateriaal dat beschikbaar was.

STANDPUNT VAN DE CANADIAN DENTAL HYGIENISTS ASSOCIATION

De Canadian Dental Hygienists Association erkent dat, ondanks mogelijke eerder vastgestelde verbanden tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties, er onvoldoende bewijs is dat parodontale aandoeningen de oorzaak zijn van zwangerschapscomplicaties.

Dit artikel is een vertaling van:

Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: A position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020 Jun 1;54(2):92-100. PMID: 33240369; PMCID: PMC7668275.

INLEIDING

Al sinds het eind van de 19e eeuw is er gewezen op de relatie tussen parodontale aandoeningen en tal van systemische ziekten, waarbij artsen het vermoeden

* Senior-wetenschapper, School of Dental Hygiene, College of Dentistry (Rady Faculty of Health Sciences van de University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.

§ Professor emerita of clinical dentistry, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, director National Center for Dental Hygiene Research and Practice

Correspondentie: Salme E. Lavigne; salme.lavigne@umanitoba.ca

Manuscript ingediend op 16 september 2019; herzien op 6 januari en 24 januari 2020; geaccepteerd op 9 maart 2020.

uitten dat bacteriën uit de mond de oorzaak waren van allerlei ziektebeelden, van hersenabcessen tot artritis.^{1,2} Met het begin van de 'perio medicine', aan het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw, is het aantal onderzoeken naar de relatie tussen tal van mondaandoeningen en systemische aandoeningen toegenomen, waarbij nu de ontsteking als een gemeenschappelijke factor wordt gezien. Ondanks de grote hoeveelheid publicaties over dit onderwerp in de afgelopen dertig jaar, blijft de vraag bestaan hoe deze relatie nu precies te duiden is. Ten aanzien van deze relatie is er mogelijk wel sprake van verbanden als associaties of correlaties, maar deze mogen niet als causaal worden beschouwd.

Helaas wordt het verschil tussen een aanname en causaliteit niet altijd goed begrepen en worden deze termen vaak door elkaar gebruikt. Als er sprake is van een relatie wil dat slechts zeggen dat twee variabelen *mogelijk* verband met elkaar houden, ofwel aan elkaar gerelateerd zijn. Zo komt bij mensen die geen hoger onderwijs hebben gevolgd (en die meestal vaker roken) vaker longkanker voor, maar dat betekent niet dat iemand uitsluitend door het volgen van een opleiding aan een hogeschool of universiteit de kans op kanker kan verkleinen.³ Een associatie wijst op een verband, 'een relatie tussen een blootstelling (of kenmerk) en een ziekte, waarbij sprake is van een statistische samenhang; ofwel, de aanwezigheid van de ene factor is van invloed op de waarschijnlijkheid dat de andere factor aanwezig is. Als er sprake is van een causaal verband, dan ligt daaraan altijd een verband ten grondslag, maar niet alle verbanden zijn causaal. Als er geen verband is, worden de variabelen onafhankelijk genoemd.'⁴

Een correlatie is een relatie waarbij sprake is van een 'lineair verband tussen twee continue of ordinale variabelen. De mate van correlatie wordt aangegeven door de correlatiecoëfficiënt, die loopt van 1 (perfect positief verband, wat inhoudt dat als een variabele toeneemt de tweede variabele in dezelfde mate toeneemt) via 0 (geen verband) tot -1 (perfect negatief verband, wat inhoudt dat als een variabele toeneemt de tweede variabele in dezelfde mate afneemt).'⁴

Een relatie kan pas 'causaal' worden genoemd als de daadwerkelijke 'oorzaken en effecten danwel gevolgen' zijn vastgesteld aan de hand van een reeks van zeer strikte criteria. Men moet met zekerheid kunnen zeggen dat 'A' daadwerkelijk 'B' veroorzaakt (er moet zijn aangetoond dat een specifieke blootstelling een specifieke uitkomst tot gevolg heeft).⁴ Gerandomiseerde klinische onderzoeken (randomized clinical trials, ofwel RCTs) bieden de sterkste vorm van bewijs voor daadwerkelijke oorzaken en gevolgen waarbij er dus geen

sprake is van een toevallige uitkomst. Dergelijke experimentele onderzoeken zijn methodologisch gezien het meest uitdagend en bieden onderzoekers de mogelijkheid om de onderzochte variabelen goed beheersbaar te maken of aan te passen (bijvoorbeeld het soort interventie, de duur ervan en de dosering), zoals voor het testen van de effectiviteit van een behandeling vergeleken met een andere behandeling of een placebo.⁵

Veelal trekken klinici bij het lezen van een wetenschappelijk artikel waarin verband wordt genoemd (een associatie of correlatie) tussen een mondaandoening en een bepaalde uitkomst die van belang is, meteen en automatisch de onjuiste conclusie dat er sprake is van een causaal verband. Een paar duidelijke voorbeelden van dergelijke verkeerde interpretaties zijn de aanname dat parodontitis een oorzaak is van hartziekten of zwangerschapscomplicaties en dat stress tot parodontitis kan leiden. Het is belangrijk dat klinici inzien dat associaties en correlaties verbanden zijn die geen causaliteit impliceren noch hetzelfde betekenen. Het is zelfs zo dat onjuiste aannames ten aanzien van causaliteit een belangrijk punt van zorg vormen op het gebied van volksgezondheid. Vanuit het oogpunt van volksgezondheid zouden bewijzen niet als oorzakelijk mogen worden beschouwd, tenzij ze zeer strikt zijn getoetst aan de hand van standaardrichtlijnen voor volksgezondheid, zoals de Bradford Hill-criteria voor causaliteit⁶ (zie tabel in artikel van Slot & van der Weijden op pagina 11).

In 2004 publiceerden Lux en Lavigne^{7,8} een visiedocument voor de Canadian Dental Hygienists Association (CDHA) dat uit twee delen bestond en waarin de aard van de vermoedelijke verbanden tussen parodontale aandoeningen en vier systemische aandoeningen uiteen werd gezet: cardiovasculaire aandoeningen, vroeggeborenen met een laag geboortegewicht, luchtwegaandoeningen en diabetes. In november/december 2006⁹ en januari/februari 2007¹⁰ volgden updates hierop in de *Canadian Journal of Dental Hygiene (CJDH)* (het Canadees wetenschappelijke tijdschrift van de mondhygiënistvereniging) waarin de auteur wees op verbanden tussen parodontale aandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen, diabetes, zwangerschapscomplicaties en luchtwegaandoeningen (in het bijzonder longontsteking bij senioren met een slechte gezondheid).

Uit een recente, systematische inventarisatie van in onderzoeksregisters opgenomen klinische onderzoeken op het gebied van parodontale aandoeningen, was sprake van 57 medische aandoeningen waarvan het vermoeden bestaat dat zij verband hebben.¹¹ Het onderzoeken van al deze vermoedelijke verbanden gaat



voorbij aan dit visiedocument. De status van 10 van deze hypothesen worden beoordeeld in een reeks van 4 visiedocumenten die door dezelfde auteurs zullen worden opgesteld en in de komende maanden door de CDHA zullen worden gepubliceerd.

Het eerste artikel, waarin werd gekeken naar bewijzen voor een causaal verband tussen parodontale en cardiovasculaire aandoeningen, werd in februari 2020 gepubliceerd in het CJDH-tijdschrift. (artikel 1 in dit NTvM science)¹²

In de nog volgende visiedocumenten zal worden ingegaan op de aard van de relatie tussen parodontale aandoeningen en luchtwegaandoeningen, diabetes, obesitas, reumatoïde artritis, de ziekte van Alzheimer, eindstadiumnierfalen, inflammatoire vormen van kanker en influenza.

Het doel van deze geactualiseerde visiedocumenten is het beoordelen van het onderzoek dat sinds de publicatie van de laatste visiedocumenten van de CDHA, in 2006 en begin 2007, is gedaan naar deze mogelijke relaties. In tegenstelling tot de methodologische opzet van de eerdere visiedocumenten en de updates daarvan, wordt bij dit onderzoek specifiek onderzoek van de bewijsvoering zich heeft ontwikkeld van louter verbanden tot een van daadwerkelijke causaliteit. Voor het bepalen van een causaal verband moet worden gekeken naar onderzoeken waarbij een interventie is beoordeeld. Dus voor deze update wordt uitsluitend gestreefd naar bewijsvoering van het hoogste niveau.

Dit visiedocument is het tweede in deze reeks en gaat in op een mogelijk causaal verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties.

METHODOLOGIE

Voor de eerste vijf relaties tussen parodontale en systemische aandoeningen die in deze reeks van visiedocumenten onderzocht worden, werd een overkoepelende PICO-vraagstelling opgezet. Voor zwangerschapscomplicaties werd de PICO-vraagstelling als volgt aangepast: ‘Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij wie parodontale aandoeningen worden vastgesteld (**populatie**) en die een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) (**interventie**) krijgen, vergeleken met het niet ontvangen van een niet-chirurgische parodontale behandeling (**controlegroep**) sprake van lager risico op zwangerschapscomplicaties (**uitkomst/outcome**)?’

Inclusiecriteria

Beide auteurs doorzochten onafhankelijk van elkaar de literatuur, waarbij zij hun zoektocht beperkten tot systematische reviews met of zonder meta-analyses

Tabel 1 Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Gepubliceerd tussen 2007 en 2019	Gepubliceerd voor 2007
Engelstalig	Andere talen dan Engels
Systematische reviews met of zonder meta-analyse gebaseerd op RCTs	Samenvattingen, posters, congresverslagen, (redactionele) commentaren, duplicaatonderzoeken, narratieve reviews, RCTs (gerandomiseerde klinische onderzoeken), observationele onderzoeken (zowel cohortonderzoeken als case-controlonderzoeken) en systematische reviews van observationele onderzoeken en/of case-controlonderzoeken.
Onderzoeken onder mensen	Onderzoek met dieren (in vivo, ex vivo) en in vitro onderzoek

van interventieonderzoeken, waarbij zij gebruikmaakten van de inclusie- en exclusiecriteria. Systematische reviews en meta-analyses van observationele onderzoeken werden geëxcludeerd. (Voor details zie tabel 1)

Zoekstrategie

Er werd onder andere gezocht in de volgende databanken: PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews en Clinical Trials Registry (clinicaltrials.gov). Daarnaast werden de referentielijsten van geselecteerde artikelen onderzocht op verdere relevante systematische reviews en meta-analyses en toegevoegd als deze geschikt waren. De zoektermen die voor elke zoekopdracht werden gebruikt waren: adverse pregnancy outcomes; preterm birth; low birth weight; preeclampsia; periodontal disease; periodontal treatment; oral health AND systematic reviews; meta-analysis.

Zoekstrategieën (beperkt tot Engelstalige publicaties vanaf 2007):

- adverse pregnancy outcomes and periodontal disease and systematic reviews
- adverse pregnancy outcomes and periodontal treatment and systematic reviews
- adverse pregnancy outcomes and oral health and systematic reviews

Selectie van geïncludeerde onderzoeken

Beide onderzoekers screenen onafhankelijk van elkaar de titels en samenvattingen van alle artikelen die via de zoekopdracht werden gevonden, aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria, en bespraken hun keuzes daarna onderling om consensus te bereiken over welke artikelen geschikt waren om volledig te lezen. Beide auteurs beoordeelden de geselecteerde

Tabel 2 Geïncludeerde en geëxcludeerde artikelen m.b.t. parodontitis en zwangerschapscomplicaties

	Geïncludeerd	Geëxcludeerd	Reden van exclusie
1	Iheozor-Ejiofor et al. 2017 ¹⁴ (15 RCTs) (Cochrane Review)	Spivakovsky 2018 ²⁵ (evidencebased samenvatting van Iheozor-Ejiofor, Cochrane)	duplicaat (evidencebased samenvatting)
2	Polyzos et al. 2010 ¹⁵ (1 RCT) (Griekenland)	Baccaglini 2011 ²⁶ (Evidencebased samenvatting van Polyzos)	duplicaat (evidencebased samenvatting)
3	Kim et al. 2012 ¹⁶ (12 RCTs, waarvan 6 na 2008) (VS)	Dasanyake 2013 ²⁷ (evidencebased samenvatting van Kim)	duplicaat (evidencebased samenvatting)
4	Chambrone et al. 2011 ¹⁷ (13 RCTs) (Brazilië)	Leader 2011 ²⁸ (evidencebased samenvatting van Chambrone)	duplicaat (evidencebased samenvatting)
5	Rangel-Rincón et al. 2018 ¹⁸ 2-4 hierboven maken deel uit van dit umbrella review (18 systematisch review, 19 interventieonderzoeken) (Colombia)	Vivares-Builes et al. 2018 ²⁹ (Colombia)	99 systematisch reviews, maar allemaal over observationele onderzoeken. Doel was het vaststellen van een verband.
6	Shah et al. 2013 ¹⁹ (systematisch review van 13 RCTs) (India)	Corbella et al. 2016 ³⁰ (Italië)	Allemaal case-control onderzoeken of cohortonderzoeken
7	da Silva et al. 2017 ²⁰ (4 RCTs) (Brazilië)	Daalderop et al. 2018 ³¹ (Nederland)	23 systematisch reviews, maar alle onderzoeken waren cohort- en case-control onderzoeken of een evidencebased samenvatting
8	Schwendicke et al. 2015 ²¹ (13 RCTs) (Duitsland, VS, Denemarken)	Ide et al. 2013 ³²	Geen interventie onderzoeken
9	Lopez et al. 2015 ²² (systematisch review met 6 meta-analyses)		
10		Abati et al. 2013 ³³	Alleen case-controlonderzoeken
11		Teshome et al. 2016 ³⁴	Alleen case-controlonderzoeken
12		Macones et al. 2010 ³⁵	Redactioneel commentaar van Polyzos
13		Otomo-Corgel et al. 2012 ³⁶	Literatuuronderzoek

volledige artikelen onafhankelijk van elkaar en bereikten consensus over de inclusie of exclusie ervan in dit artikel.

Kwaliteitsbeoordeling

De methodologische kwaliteit van de geselecteerde systematische literatuuronderzoeken en meta-analyses werd door beide auteurs geblindeld beoordeeld aan de hand van de PRISMA-checklist (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), een instrument voor de indeling van systematische reviews en meta-analyses.¹³ De scores werden vervolgens vergeleken en besproken voor zover er sprake was van inconsistenties, om zo tot consensus te komen.

Data-extractie

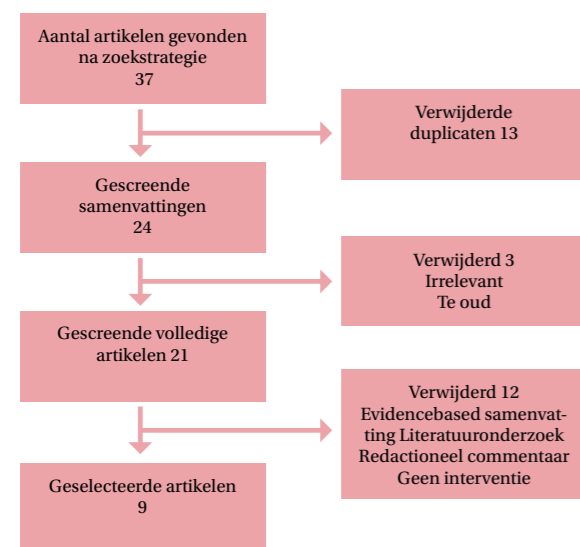
Uit ieder geselecteerd systematisch review en iedere meta-analyse werd de volgende informatie overgenomen en in een tabel samengevat: jaar van publicatie, opgenomen aantal RCTs, land van oorsprong, gebruikte methode voor de beoordeling van het risk of

bias, heterogeniteit, gemeten uitkomstmaten en conclusies ten aanzien van de bevindingen van de originele auteurs

RESULTATEN

In totaal werden er 37 artikelen gevonden, zowel op grond van de zoekstrategie in databanken als van het nalopen van de referentielijsten in de gevonden artikelen. Na het excluseren van duplicaten en het toepassen van de inclusiecriteria, bleven er 9 onderzoeken¹⁴⁻²² over die konden worden gebruikt. In een stroomdiagram (figuur 1) is gedetailleerd te zien hoe het selectieproces verliep; in tabel 2 staan de redenen vermeld voor exclusie van de artikelen die na het full tekst-lezen, niet aanmerking kwamen voor inclusie. De resultaten van de kwaliteitsbeoordeling van de negen geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses zijn gepresenteerd in tabel 3. Op basis van de 27 punten van de PRISMA-checklist, liepen de scores uiteen van 11 tot 27. De overeenkomst tussen de beide onafhankelijke beoordelaars was vrijwel 100%, met

Figuur 1 Stroomdiagram zoeken naar artikelen m.b.t. parodontitis en zwangerschapscomplicaties



scores die slechts 1 à 3 punten afweken. De kwaliteit van de geïncludeerde systematische reviews was over het algemeen gemiddeld tot hoog, met uitzondering van één onderzoek¹⁹ dat door beide beoordelaars als van heel lage kwaliteit werd beschouwd, vanwege tal van onnauwkeurigheden in de literatuurverwijzingen en op grond van vele grammaticale fouten in het gehele document. Dit onderzoek werd dan ook niet verder besproken en meegenomen in de analyse van dit umbrella review.

Geen van de uitkomsten van de 9 systematische reviews en meta-analyses wezen op een positief resultaat van een niet-chirurgische parodontale behandeling bij vermindering van het risico op zwangerschapscomplicaties. Bij zes onderzoeken was er geen relatie tussen zwangerschapscomplicaties en de interventie scaling en rootplaning (SRP), drie onderzoeken vonden een mogelijke relatie en één onderzoek wees wel op een mogelijke relatie, maar dan alleen met een laag geboortegewicht. Deze resultaten zijn weergegeven in tabel 4.

DISCUSSIE

Het doel van dit umbrella review was de beoordeling van het mogelijke verband tussen een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) en het risico op zwangerschapscomplicaties zijnde: vroeggeboorte (VG) en/of een laag geboortegewicht (LG) en/of pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging). In dit umbrella review werden negen systematische reviews opge-

nomen, waarvan er zeven een meta-analyse bevatten. Van de twee onderzoeken zonder meta-analyse was het ene een umbrella review¹⁸ van 18 systematische reviews en het andere een systematisch review van 6 meta-analyses.²² Bij de RCTs die deel uitmaakten van de 9 systematische reviews was er sprake van tal van inconsistenties. In sommige werden in de beschrijvende analyse positieve verbanden vastgesteld, maar die werden door 4 van de 7 meta-analyses niet ondersteund.

In de conclusies werd bij geen van de 9 literatuuronderzoeken een positieve relatie vastgesteld tussen NPT tijdens het tweede trimester van de zwangerschap en het optreden van vroeggeboorte en/of een laag geboortegewicht. Het enige systematische review dat betrekking had op onderzoeken naar de effecten van NPT op pre-eclampsie, werd uitgevoerd door Kunnen en collega's²³ en maakte deel uit van de umbrella review van Rangel-Rincón.¹⁸ In hun meta-analyse werd geen effect van parodontale behandeling vastgesteld op het risico van pre-eclampsie. In twee meta-analyses^{16,21} werden subgroepen geanalyseerd en werden significante effecten gevonden voor vroeggeboorte, maar alleen bij onderzoeken die werden uitgevoerd in lage inkomenslanden, waar al een hoge prevalentie van een laag geboortegewicht en vroeggeboorte is.

In het literatuuronderzoek van Chambrone et al.¹⁷, waarin 13 onderzoeken onder in totaal 6813 vrouwen waren opgenomen, lieten de meta-analyses van 11 van de onderzoeken zien dat NPT weinig tot geen effect had op de uitkomstmaten van zwangerschapscomplicaties, ondanks de positieve resultaten die bij meer dan de helft van de daarin opgenomen individuele onderzoeken werden gemeld. Ook Polyzos et al.¹⁵ stelde vast dat de behandeling van een parodontale aandoening niet kon worden beschouwd als een efficiënte manier om de incidentie van vroeggeboorte te verminderen en baseerde zich daarbij op de resultaten van 3 afzonderlijke meta-analyses van de 11 geïncludeerde onderzoeken onder in totaal 6558 zwangere vrouwen. Een interessante bevinding van dit systematisch review was dat onderzoeken van lage kwaliteit het effect van de behandeling meestal overschatten, in tegenstelling tot de onderzoeken van hoge kwaliteit, die geen effect lieten zien. De auteurs waarschuwden voor de interpretatie van gegevens van RCTs van lage kwaliteit bij het nemen van klinische beslissingen.

Lopez et al.²² stelden in hun umbrella review naar meta-analyses vast dat bij 4 van de 5 meta-analyses een parodontale behandeling geen vermindering van het aantal vroeggeboorten teweegbracht. Bij één meta-analyse was er sprake van een vermindering van vroeggeboorten na een parodontale behandeling, maar alleen bin-

nen groepen die al een hoog risico van vroeggeboorte hadden. Deze bevinding werd ook genoemd in de systematische reviews die werden gedaan door Kim et al.¹⁵ en Schwendicke et al.²¹

Bij het umbrella review van Rangel-Rincón et al.¹⁸ naar 18 systematische literatuuronderzoeken, waarvan 11 een meta-analyse bevatten, werden tal van methodologische en conceptuele lacunes vastgesteld, zoals ten aanzien van de steekproefomvang, sociodemografische kenmerken, type blinding en controle op confounding factoren. Andere opvallende kwesties waren het gebrek aan een standaarddefinitie van parodontale aandoeningen dan wel de diagnose en de inconsistenties ten aanzien van het type en het aantal behandelingen dat bij de verschillende onderzoeken werd toegepast. Zo werden bij dit literatuuronderzoek bijvoorbeeld de effecten van de meest gangbare behandeling van niet chirurgische parodontale behandeling (namelijk scaling en rootplaning, SRP) op zwangerschapscomplicaties onderzocht, maar varieerden de zwangerschapsduur, het aantal keren dat er werd behandeld en de personen die de parodontale behandeling uitvoerden, wat het lastiger maakte om valide

conclusies te trekken. Aangezien uit de uitkomsten van dit umbrella review duidelijk bleek dat scaling en rootplaning niet te beschouwen zijn als een effectieve manier om het risico van zwangerschapscomplicaties te verminderen, moet er bij toekomstig onderzoek worden gekeken naar de effecten van andere mogelijke behandelingen.

Ook de toepassing van andere indicatoren voor het bepalen van de omvang van een parodontale aandoening en het gebruik van andere uitkomstmaten en criteria kunnen mogelijk een groot effect hebben op de resultaten. Als er geen uniforme criteria worden gebruikt voor de zwangerschapsduur (bijvoorbeeld het gebruik van echografie ten opzichte van de laatste menstruatieperiode) kunnen mogelijk random of niet-differentiële meetfouten optreden. Als er zowel in de behandelde groep als de controlegroep in gelijke mate meetfouten optreden, kan er een onderschatting van het werkelijke effect ontstaan, wat een bias zou betekenen van de risicoverhouding richting de nulwaarde. Er was ook sprake van variatie in de definitie van zwangerschapscomplicaties, wat vergelijken lastig maakt. Naast de drie typen zwangerschapscomplicaties die in

Tabel 3. Kwaliteitsbeoordeling en samenvatting van de geïncludeerde systematische reviews/meta-analyses (n = 9)

Auteur (land)	PRISMA-score (max.27)	Heterogeniteit	Risk of bias	Kwaliteitsbeoordelings-instrument	Opmerkingen	Meta-analyse onderdeel van het systematische review?
Rangel-Rincón et al. ¹⁸ 2018 (Colombia)	N.v.t. (umbrella review)	N.v.t. (umbrella review)	N.v.t. (umbrella review)	N.v.t. (umbrella review)	Heel grondig umbrella review	Nee (umbrella review)
Iheozor-Ejiofor et al. ¹⁴ 2017 (Verenigd Koninkrijk) Cochrane Review	25	Hoog	Hoog	Cochrane-instrument voor risk of bias	15 RCTs (7161 proefpersonen) NPT/VG/LG schaalde het bewijs als laag in	Ja
da Silva ²⁰ 2017 (Brazilië)	24	Gemiddeld	Gemiddeld/hoog	Cochrane-instrument voor risk of bias	4 RCTs (2006, 2013, 2015, 2015) NPT/VG/LG	Ja
Schwendicke et al. ²¹ 2015 (Duitsland, VS, Denemarken)	18	Hoog	Onduidelijk	Cochrane-instrument voor risk of bias	13 gerandomiseerde klinische onderzoeken (6283 proefpersonen) NPT/VG/LG	Ja
Lopez et al. ²² 2015	18	Per individueel klinisch onderzoek	Per individueel klinisch onderzoek	Per individueel klinisch onderzoek	Systematisch review met 6 meta-analyses	Nee (systematisch review met 6 meta-analyses)
Shah et al. ¹⁹ 2013 (India)	12	Hoog	Onduidelijk	Cochrane-instrument voor risk of bias	13 RCTs NPT/VG/LG Algehele slechte kwaliteit systematische review	Ja
Kim et al. 2012 ¹⁶ (VS)	25	Hoog	Laag	Cochrane-instrument voor risk of bias	12 RCTs SRP/VG	Ja (11 onderzoeken geïncludeerd)
Chambrone et al. ¹⁷ 2011 (Brazilië)	22	Hoog	Laag	Cochrane-instrument voor risk of bias	13 RCTs SRP/SRP met antibiotica VG/LG	11 van de 13 onderzoeken geïncludeerd in meta-analyse
Polyzos et al. ¹⁵ 2010 (Griekenland)	24	Hoog	Laag	Cochrane-instrument voor risk of bias	11 RCTs (6558 proefpersonen) SRP/VG/LG	Ja (3 meta-analyses met 11 onderzoeken)

Tabel 4 Primaire uitkomsten van geïnccludeerde onderzoeken

Vroeggeboorte en laag geboortegewicht		
Uitkomst 1	Uitkomst 2	Uitkomst 3
Geen relatie	Mogelijke relatie	Positieve relatie
Polyzos et al. 2010	Kim et al. 2012 (alleen onder groepen met een hoog risico)	Geen
da Silva et al. 2017	Schwendicke et al. 2015 (alleen in populaties met hoge incidentie >20%)	
Chambrone et al. 2011	Iheozor-Ejiofor et al. 2017 (laag geboortegewicht)	
Iheozor-Ejiofor et al. 2017 (vroeggeboorte)	Shah et al. 2013 BUT (betere onderzoeken nodig om de oorzaak aan te tonen)	
Rangel-Rincón et al. 2018 Lopez et al. 2015		

Tabel 5 Samenvatting van problemen die door auteurs van systematische reviews van RCTs zijn vastgesteld

- Inconsistentie in de definitie van parodontale aandoeningen en parodontale status.
- Inconsistentie in de vorm van toegepaste parodontale behandeling, hoe vaak er behandeld wordt en door wie.
- Kwaliteit van de onderzoeken (methodologische tekortkomingen):
 - lage kwaliteit ondersteunt een gunstig effect van de behandeling op VG en LG (sterke heterogeniteit); overschatting van het effect van de behandeling;
 - hoge kwaliteit leverde het duidelijke bewijs dat de behandeling geen effect heeft.
- Publicatiebias: onderzoeken die geen/een negatief effect aantoonde, zijn mogelijk niet gepubliceerd.
- Er is geen bewijs dat SRP van invloed is op de vermindering van de mate van VG.
- Gingivitis en parodontitis binnen dezelfde meta-analyse; is dubieus
- De effectiviteit van de behandeling moet worden gemeten.
- Selectiecriteria: combinatie van personen met een hoog risico- en een laag risicoprofiel; inname van medicatie of toepassing van andere tandheelkundige behandelingen wordt niet vermeld.
- Is SRP de voorkeursbehandeling (vergeleken met mondspoelmiddel of antibiotica)?
- Andere aandoeningen, bijvoorbeeld roken, worden niet vermeld of geëvalueerd.

dit umbrella review worden bekeken, moet er ook verder onderzoek worden gedaan naar andere neonatale complicaties, zoals doodgeboorte (intra-uteriene vruchtdood) en spontane abortus.

Een samenvatting van de inconsistenties van de verschillende onderzoeken die door de auteurs van de geïnccludeerde systematische reviews zijn vastgesteld, staan in tabel 5. Deze kwesties en inconsistenties dienen in acht genomen te worden bij toekomstige onderzoeken, aangezien ze van invloed kunnen zijn op de selectie van casuïstiek, wat tot een selectiebias leidt, de algehele kwaliteit van het onderzoek en op de mogelijkheden tot het doen van vergelijkingen. De auteurs van het umbrella review gaven als aanbeveling dat toe-

komstig wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan volgens de aanbevelingen voor epidemiologische controle op parodontale aandoeningen in populatie-onderzoeken.¹⁸ Door in dit onderzoek gebruik te maken van de negen Bradford Hill-criteria voor causaliteit die in de tabel op pagina 11 genoemd staan, is gebleken dat in deze onderzoeken aan een aantal criteria niet is voldaan.

Om die reden kan worden vastgesteld dat er op dit moment onvoldoende bewijs is voor een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. Als we beginnen met het criterium ‘sterkte van het verband’, blijkt dat in dit document weliswaar bewijs van het hoogste niveau (systematische reviews en meta-analyses) wordt beoordeeld, maar dat geen van de negen systematische reviews/meta-analyses voldoende bewijs levert van een voldoende sterk verband.

Aan het tweede criterium, ‘consistentie’ wordt zeker niet voldaan, aangezien de bevindingen van de onderzoeken inconsistent zijn. Ook het criterium van ‘specificiteit’ is niet van toepassing, aangezien niet is aangetoond dat de uitkomst in alle omstandigheden gelijk zal zijn. Aan het criterium van ‘tijdelijkheid’ wordt voldaan, maar alleen in een aantal onderzoeken, namelijk daar waar zwangere vrouwen uit populaties met een hoog risico op een parodontale aandoening zwangerschapscomplicatie ondervonden. Bij de onderzoeken die in dit umbrella review werden onderzocht, was ook geen sprake van een ‘dosis-respons’-uitkomst, waarbij resultaten werden vergeleken met een verschil in ernst en uitgebreidheid van parodontitis. Aan het criterium van ‘plausibiliteit’ is echter wel voldaan, aangezien het mogelijk is dat een verhoogde bloedspiegel van ontstekingsbevorderende cytokinen als gevolg van parodontitis, effect heeft op het vroegtijdig breken van de vlie-

Tabel 6 Resultaten analyse van de Bradford Hill-criteria

Bradford Hill-criterium	Aan voldaan	Niet aan voldaan
Sterkte van het verband		X
Consistentie		X
Specificiteit		X
Tijdelijkheid	X (in enkele onderzoeken)	
Dosis-respons		X
Biologische plausibiliteit	X	
Coherentie		X
Experiment		X
Analogie	Niet onderzocht	Niet onderzocht

zen, wat tot een vroeggeboorte leidt. Wat echter niet kon worden aangetoond was het criterium van ‘coherentie’, gezien de inconsistenties en de tegenstrijdige bevindingen. Ook het criterium ‘experiment’ leverde geen consistente resultaten op bij verschillende RCTs en de systematische reviews/meta-analyses daarvan. Ten slotte werd het criterium van ‘analogie’, ondanks dat het een van de zwakste criteria is, bij dit umbrella review niet verder onderzocht. Van de negen Bradford Hill-criteria is er dus uiteindelijk aan slechts twee voldaan (tabel 6).

CONCLUSIE

Op basis van de bevindingen uit de negen systematische literatuuronderzoeken/meta-analyses die in dit umbrella review worden besproken, kan op de PICO-vraagstelling

‘Is er bij volwassenen met een goede algemene gezondheid bij wie parodontale aandoeningen worden vastgesteld en die een niet-chirurgische parodontale behandeling (NPT) krijgen, vergeleken met het niet ontvangen van een niet-chirurgische parodontale behandeling sprake van lager risico op zwangerschapscomplicaties?’ met zekerheid ‘nee’ als antwoord worden gegeven. Bij de gepubliceerde onderzoeken is sprake van tal van hiaten en problemen die van invloed kunnen zijn geweest op de resultaten. In toekomstige onderzoeken moet worden gestreefd naar het corrigeren van deze inconsistenties, vooral door het bepalen van 1) een standaard casusdefinitie van een parodontale aandoening middels parodontale diagnostiek en classificatie; 2) de vorm en de frequentie van de interventie; en 3) de populatiedoelgroep. Bovendien moet in toekomstige onderzoeken ook worden gekeken naar andere interventietypen en moet de effectiviteit daarvan gemeten worden.

Het is interessant om vast te stellen dat de commissie gezondheidszorg voor vrouwen met beperkte toegang tot zorgverlening (Committee on Health Care of Underserved Women) van het American College of Obstetricians and Gynecologists (een commissie van verloskundigen en gynaecologen in de VS) een opiniestuk heeft uitgebracht met de naam ‘Mondgezondheid tijdens de zwangerschap en gedurende het leven.’²⁴

In dit stuk wordt vermeld dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is dat prenatale mondgezondheid van invloed is op de verbetering van de uitkomsten van een zwangerschap. Het stelt echter wel vast dat mondverzorging en bezoek aan de mondzorgprofessional tijdens de zwangerschap veilig is en dat een verbetering van de mondgezondheid van invloed is op de algemene gezondheidstoestand, door vermindering van het risico van de overdracht van cariogene bacteriën op kinderen.

Bij twee visiedocumenten van de CDHA over dit onderwerp werd weliswaar vastgesteld dat er een verband was tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties, maar in geen van beide stukken is onderzoek gedaan naar een causaal verband. In dit umbrella review is gekeken of er sprake was van een causaal verband tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. De bevindingen geven duidelijk bewijs dat er weliswaar verbanden zijn gelegd, maar dat er op dit moment geen causaal verband valt aan te tonen tussen parodontale aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. Op basis van deze resultaten kunnen mondhygiënist de aard van de genoemde relatie met hun patiënten bespreken aan de hand van het meest recente onderzoek. ■

DANKWOORD

Dit visiedocument is gefinancierd door de Canadian Dental Hygienists Association. Beide auteurs ontvingen voor dit werk een honorarium. Zij willen de stuurgroep van de CDHA bedanken voor hun waardevolle inbreng en begeleiding tijdens de totstandkoming van het originele document.

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben verklaard dat er geen sprake is van belangenverstremgeling.

REFERENTIELIJST

- Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017;595(2):465–76.
- Miller WD. The micro-organisms of the human mouth: The local and general diseases which are caused by them. Philadelphia: SS White Dental Mfg Co; 1890.
- SUNY Downstate Health Sciences University. EBM Tutorial. Guide to Research Methods [Internet] [cited 2019 July 19]. Available from: <https://guides.downstate.edu/c.php?g=856794&p=6152125>
- Brunette DM. Causation, association and oral health–systemic disease connections. In: The oral systemic health connection, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014.
- Forrest JL, Miller SA. EBDM in action: Developing competence in EB practice. Colbert, WA: ebdLibrary; 2016.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc Royal Soc Med.* 1965;58:295–300.
- Lux J, Lavigne S. Your mouth—Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part I. *Probe.* 2004;38(4):114–34.
- Lux J, Lavigne S. Your mouth – Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part II. *Probe.* 2004;38(4):155–71.
- Lux J. Review of the oral disease–systemic disease link. Part I: Heart disease, diabetes. *Can J Dent Hyg.* 2006 40(5):288–302.
- Lux J. Review of the oral disease–systemic disease link. Part II: Pre-term low birth weight babies. *Can J Dent Hyg.* 2007;41(1):8–21.
- Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaut P, Nabet C, Sixou M, Vergnes J-N. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol.* 2016;43:390–400. doi: 10.1111/jcpe.12534.
- Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020;54(1):32–41.
- McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, The PRISMA-DTA Group. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA statement. *JAMA.* 2018 Jan 23;319(4):388–396. doi: 10.1001/jama.2017.19163.
- Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenn AM. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD005297.
- Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, Tzioras S, Weber D, Messinis IE. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c7017.
- Kim J, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol.* 2012;83(12):1508–519.
- Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight. II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38:902–914.
- Rangel-Rincón LJ, Vivares-Builes AM, Botero JE, Agudelo-Suárez AA. An umbrella review exploring the effect of periodontal treatment in pregnant women on the frequency of adverse obstetric outcomes. *J Evid Base Dent Pract.* 2018;18(3):218–39.
- Shah M, Muley A, Muley P. Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(17):1691–695.
- da Silva HE, Stefani CM, de Santos Melo N, de Lima AA, Kuchenbecker Rösing C, Porporatti AL, De Luca Canto G. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev.* 2017;6:19.
- Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: A meta and trial sequential analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0129060.
- López NJ, Uribe S, Martínez B. Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontol* 2000. 2015;67:87–130.
- Kunnen A, van Doormal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2010;37(12):1075–1087.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion: Oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2, pt1):417–22.

Geëxcludeerde onderzoeken

- Spivakovsky S. Periodontal treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *Evid Based Dent.* 2018;19:12–13.
- Baccaglini L. A meta-analysis of randomized controlled trials shows no evidence that periodontal treatment during pregnancy prevents adverse pregnancy outcomes. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(10):1192–1193.
- Dasanyake A. Scaling and root planing is effective in reducing preterm birth only in high-risk groups. *J Evid Base Dent Pract.* 2013;13:42–44.
- Leader DA. Critical summary of Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight, II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):902–914.
- Vivares-Builes AM, Rangel-Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suárez AA. Gaps in knowledge about the association between maternal periodontitis and adverse obstetric outcomes: an umbrella review. *J Evid Base Dent Pract.* 2018;18(1):1–27.
- Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016;47(3):193–204.
- Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SE, Been JV. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clin Trans Res.* 2018;3(1):10–27.
- Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S181–94.
- Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Luglie PF, Strohmenger L, Ottolenghi L, Campus GG. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4):369–72.
- Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: systematic review. *Pan Afr Med J.* 2016;24:215.
- Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):147.e1–8.
- Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *J EvidBase Dent Pract.* 2012;12(3 Suppl):20–28.