



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria

Tesi di Laurea Magistrale

Effetti clinici e microbiologici della prescrizione di amoxicillina in pazienti sani sottoposti ad inserzione implantare: revisione sistematica della letteratura

*Clinical and Microbiological Effects of Amoxicillin Prescription in Healthy
Patients Undergoing Implant Placement: A Systematic Review of the Literature*

Relatore: Prof.ssa Maria Menini

Candidata: Malak Mahfouz

Anno Accademico 2025/2026

SOMMARIO

SOMMARIO	2
ABSTRACT ITALIANO	5
ABSTRACT INGLESE	6
INTRODUZIONE.....	7
1. Fondamenti clinici e biologici dell'implantologia orale	7
1.1 Implantologia orale: definizione, diffusione e importanza clinica.....	7
1.2 Successo implantare, sopravvivenza implantare e fallimento precoce	9
1.3 Complicanze biologiche e infettive in chirurgia implantare.....	10
1.4 Guarigione dei tessuti e osteointegrazione dopo inserimento implantare	12
1.5 Fattori del paziente, del sito e del protocollo chirurgico nella guarigione implantare	14
2. Profilassi antibiotica in chirurgia implantare: razionale, protocolli e farmaci	18
2.1 Microbiota orale, contaminazione chirurgica e biofilm.....	18
2.2 Razionale biologico della profilassi antibiotica e principali protocolli studiati	20
2.3 Amoxicillina: centralità, confronto con amoxicillina/acido clavulanico e ruolo del metronidazolo	22
2.4 Fattori che influenzano la scelta del protocollo, asepsi chirurgica e clorexidina	25
2.5 Profilassi antibiotica in odontoiatria: definizione, indicazioni, dosaggi e contesti clinici	28
2.6 Batteri orali rilevanti, scelta dell'antibiotico e gestione clinica dell'infezione implantare	31
3. Antibiotico-resistenza, microbiota orale e resistoma.....	32
3.1 Eventi avversi, appropriatezza prescrittiva e <i>stewardship</i>	32
3.2 Antibiotico-resistenza: definizione, meccanismi e rilevanza in Europa e in Italia	34
3.3 Impatto dell'antibiotico sul microbiota orale e sul resistoma.....	38
3.4 Prescrizione odontoiatrica, dati di consumo e implicazioni cliniche della resistenza .	40

4. Contraddizioni della letteratura, gap e obiettivi della revisione sistematica	42
4.1 Contraddizioni della letteratura scientifica e gap esistenti	42
4.2 Razionale della revisione sistematica e obiettivi della tesi	44
MATERIALI E METODI	46
5. Quesito di ricerca e modello PICO	46
6. Strategia di ricerca bibliografica	47
7. Criteri di eleggibilità	48
8. Selezione degli studi	48
9. Estrazione dei dati e sintesi dei risultati	50
9.1 Outcome considerati.....	51
10. Valutazione della qualità metodologica e rischio di bias	52
11. Risultati	52
11.1 Selezione degli studi	52
11.2 Caratteristiche generali degli studi inclusi	53
11.3 Amoxicillina versus placebo	64
11.4 Amoxicillina versus nessun trattamento antibiotico.....	65
11.5 Confronto tra diversi regimi o dosaggi di amoxicillina.....	66
11.6 Antibiotico-resistenza	67
11.7 Valutazione del rischio di bias (RoB 2)	68
11.8 Certezza delle prove (GRADE)	71
11.9 Giustificazione della valutazione GRADE	72
1. Sopravvivenza implantare.....	73
2. Infezione/complicanze post-operatorie.....	74
3. Dolore/morbidity post-operatoria (VAS)	74
4. Eventi avversi correlati all'antibiotico	75
5. Antibiotico-resistenza/flora orale	75
11. DISCUSSIONE.....	77
11.10 Beneficio clinico della profilassi antibiotica.....	77

11.11	Qualità metodologica degli studi disponibili	78
11.12	Implicazioni microbiologiche ed ecologiche.....	79
11.13	Implicazioni per la pratica clinica.....	81
11.14	Limiti della revisione.....	81
12.	CONCLUSIONI	82
13.	Riferimenti bibliografici	84

Introduzione: La prescrizione antibiotica in chirurgia implantare nei pazienti sani è ancora dibattuta, soprattutto alla luce della crescente antibiotico-resistenza. Obiettivo di questa revisione è valutare gli effetti clinici e microbiologici della prescrizione di amoxicillina in pazienti sani sottoposti a inserimento implantare.

Materiali e metodi: È stata condotta una revisione sistematica secondo PRISMA 2020, con ricerca su PubMed e Scopus. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati su pazienti sani, con un protocollo antibiotico chiaramente descritto e un gruppo di confronto costituito da placebo, nessun trattamento o un diverso protocollo. Due revisori indipendenti hanno svolto la selezione degli studi, l'estrazione dei dati e la valutazione del rischio di bias. La certezza delle prove è stata valutata con GRADE.

Risultati: Sono stati inclusi 20 studi randomizzati controllati (2008-2025), per oltre 3900 pazienti. L'amoxicillina è risultata l'antibiotico di prima scelta negli studi inclusi, con protocolli eterogenei per dose, timing e durata. Nei confronti placebo-controllati la sopravvivenza implantare e le complicanze infettive sono risultati simili tra i gruppi, senza differenze statisticamente significative. Nessuno studio è stato classificato a basso rischio di bias; 13 presentavano alcune preoccupazioni e 7 un alto rischio. La certezza è risultata bassa per gli esiti clinici principali e molto bassa per i dati microbiologici e di resistenza, riportati solo da 3 studi su 20.

Conclusioni: I dati disponibili non permettono di affermare che l'amoxicillina incrementi la sopravvivenza implantare o riduca le complicanze infettive nei pazienti sani sottoposti a chirurgia implantare di routine. Non emerge alcun vantaggio della terapia prolungata rispetto alla dose singola pre-operatoria, mentre i regimi più lunghi potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi. Resta una lacuna riguardo all'impatto della profilassi sul microbiota orale e sul resistoma.

Parole chiave: impianti dentali; prescrizione antibiotica; amoxicillina; antibiotico-resistenza; revisione sistematica.

Introduction: Antibiotic prescription in implant surgery in healthy patients is still debated, especially in light of growing antibiotic resistance. The aim of this review is to evaluate the clinical and microbiological effects of amoxicillin prescription in healthy patients undergoing implant placement.

Materials and methods: A systematic review was conducted according to PRISMA 2020, searching PubMed and Scopus. RCTs on healthy patients, with a clearly described antibiotic protocol and a comparison group consisting of placebo, no treatment, or a different protocol, were included. Two independent reviewers performed study selection, data extraction, and risk-of-bias assessment. Certainty of evidence was assessed using GRADE.

Results: Twenty randomized controlled trials (2008-2025) were included, for over 3900 patients. Amoxicillin was the first-choice antibiotic in all eligible studies, with heterogeneous protocols for dose, timing, and duration. In placebo-controlled comparisons, implant survival and infectious complications were similar between groups, with no statistically significant differences. No study was rated at low risk of bias; 13 raised some concerns and 7 a high risk. Certainty was low for the main clinical outcomes and very low for microbiological and resistance data, reported by only 3 of 20 studies.

Conclusions: Available data do not allow firm conclusions that amoxicillin improves implant survival or reduces infectious complications in healthy patients undergoing routine implant surgery. No benefit emerged for prolonged therapy over a single preoperative dose, while longer regimens may increase the risk of adverse events. A significant gap remains regarding the impact of prophylaxis on the oral microbiota and resistome. Keywords: dental implants; antibiotic prescription; amoxicillin; antibiotic resistance; systematic review.

INTRODUZIONE

1. Fondamenti clinici e biologici dell'implantologia orale

1.1 Implantologia orale: definizione, diffusione e importanza clinica

Negli ultimi decenni l'implantologia orale si è affermata come una delle principali soluzioni terapeutiche per la riabilitazione dei pazienti parzialmente o totalmente edentuli. L'impianto dentale endosseo può essere definito come un dispositivo inserito chirurgicamente nell'osso mascellare o mandibolare, capace di sostenere una protesi fissa, una protesi rimovibile oppure una corona singola, e di restituire così al paziente la funzione masticatoria, l'estetica e il comfort perduti.

Grazie ai progressi scientifici e tecnici, questa metodica è oggi considerata prevedibile, sicura e affidabile nella maggior parte dei contesti clinici, tanto da rappresentare una componente stabile della moderna pratica odontoiatrica (Esposito et al., 1998; Albrektsson et al., 1986). Rispetto alle riabilitazioni convenzionali, gli impianti offrono diversi vantaggi clinicamente rilevanti: permettono di preservare i denti adiacenti, contribuiscono al mantenimento del volume osseo nel sito edentulo, garantiscono una maggiore stabilità protesica e, nel complesso, si associano a un elevato grado di soddisfazione da parte del paziente.

Oggi l'implantologia è una procedura stabilmente integrata nella pratica clinica quotidiana, ben oltre il ruolo di terapia di nicchia che occupava in passato. Proprio la sua crescente diffusione ha reso ancora più rilevante il dibattito sui fattori che ne condizionano il successo, sulla prevenzione delle complicanze e sull'appropriatezza delle misure farmacologiche impiegate nel periodo peri-operatorio (Esposito et al., 1998).

Il presupposto biologico del successo implantare è l'osteointegrazione, concetto descritto originariamente come una connessione diretta, strutturale e funzionale tra osso vitale organizzato e superficie implantare sottoposta a carico (Albrektsson et al., 1981). Dal punto di vista clinico, un impianto può essere definito osteointegrato quando non mostra mobilità rispetto all'osso con cui è in diretto

contatto ed è in grado di sostenere il carico funzionale in modo stabile.

L'osteointegrazione, però, non va interpretata come un fenomeno statico: è un processo dinamico di guarigione e rimodellamento osseo, influenzato da numerosi fattori locali e sistemici.

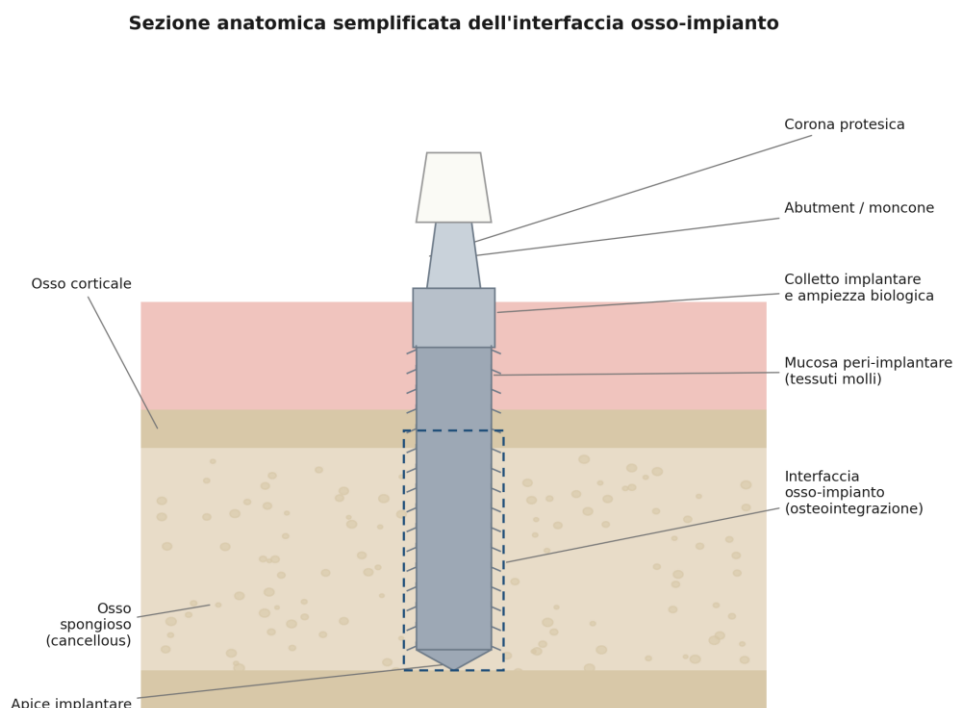


Figura 1. Sezione anatomica semplificata dell'interfaccia osso-impianto.

Tra i principali determinanti di questo processo rientrano le caratteristiche del biomateriale, la topografia superficiale dell'impianto, la qualità del sito ricevente, la tecnica chirurgica utilizzata e le condizioni di carico. Nell'implantologia contemporanea, insomma, l'impianto non viene più considerato un semplice sostituto radicolare, ma l'elemento di un sistema biologico e meccanico complesso, il cui equilibrio condiziona l'esito clinico sia nel breve sia nel lungo periodo (Albrektsson et al., 1981; Esposito et al., 1998).

In questo equilibrio rientrano sia la stabilità primaria sia la stabilità secondaria. La prima è la stabilità meccanica immediata ottenuta al momento dell'inserimento dell'impianto, attraverso l'ingaggio tra il dispositivo e le pareti ossee: dipende soprattutto dalla densità ossea, dalla quantità di osso corticale, dalla macrogeometria implantare e dalla tecnica di preparazione del sito chirurgico. La seconda è invece di natura biologica e si sviluppa progressivamente, come

conseguenza della neoformazione e del rimodellamento osseo all'interfaccia osso-impianto (Esposito et al., 1998). La stabilità primaria rappresenta quindi il prerequisito iniziale della guarigione, mentre la stabilità secondaria ne costituisce il consolidamento biologico: tutto ciò che interferisce con la guarigione precoce, con la formazione del coagulo, con la neoangiogenesi e con il corretto sviluppo dell'interfaccia osso-impianto assume perciò un rilievo prognostico concreto.

1.2 Successo implantare, sopravvivenza implantare e fallimento precoce

Nella valutazione degli esiti implantari è fondamentale distinguere con chiarezza i concetti di sopravvivenza, successo e fallimento. La sopravvivenza implantare indica semplicemente la presenza dell'impianto al momento del follow-up, senza dire nulla sulle sue condizioni biologiche o funzionali. Il concetto di successo, invece, richiede una valutazione più ampia e rigorosa, perché implica non solo la permanenza dell'impianto in sede, ma anche l'assenza di complicanze biologiche e tecniche clinicamente significative (Albrektsson et al., 1986).

Da ciò deriva che un impianto sopravvissuto non coincide necessariamente con un impianto di successo: molti studi riportano percentuali elevate di sopravvivenza implantare, ma questo dato non esclude la presenza di dolore, di una perdita ossea marginale, di mucosite peri-implantare, di peri-implantite o di altre complicanze capaci di compromettere il reale risultato terapeutico. Tra i criteri di successo più frequentemente richiamati in implantologia vi sono quelli proposti da Albrektsson e collaboratori, secondo i quali un impianto di successo dovrebbe risultare clinicamente immobile, privo di radiotrasparenze peri-implantari, senza sintomi persistenti, con una perdita ossea marginale contenuta nel tempo (Albrektsson et al., 1986).

Questi criteri sono stati in seguito integrati e aggiornati, ma hanno avuto il merito di fissare un punto essenziale: la semplice permanenza dell'impianto non basta, da sola, a definirne il successo clinico. La letteratura più recente conferma infatti che gli outcome implantari vanno interpretati in maniera multidimensionale, considerando non soltanto la sopravvivenza, ma anche gli aspetti biologici, meccanici, funzionali ed estetici; valutare l'esito terapeutico in modo completo richiede quindi qualcosa di più della sola registrazione della presenza dell'impianto (Esposito et al., 1998).

Un'ulteriore distinzione importante è quella tra fallimento precoce e fallimento tardivo. Il primo si verifica prima del caricamento protesico, oppure durante le prime fasi della guarigione, quando l'osteointegrazione non riesce a instaurarsi o viene compromessa. Il secondo compare invece dopo un periodo di funzione dell'impianto ed è più spesso legato a sovraccarico, peri-implantite, complicanze protesiche o altri fattori locali e sistemici sopravvenuti (Esposito et al., 1998).

Sul piano biologico, il fallimento precoce riflette soprattutto una mancata integrazione tra osso e impianto, mentre quello tardivo riguarda più spesso la perdita di un'integrazione precedentemente ottenuta. È anche per questo che il fallimento precoce viene spesso usato come outcome principale negli studi che valutano l'efficacia della profilassi antibiotica: se l'obiettivo dell'antibiotico è ridurre la contaminazione peri-operatoria e le complicanze infettive immediate, l'eventuale beneficio dovrebbe emergere soprattutto nella riduzione delle perdite precoci (Gill et al., 2018; Torof et al., 2023).

La centralità del fallimento precoce negli studi implantologici dipende anche dal fatto che esso interessa la fase biologicamente più delicata di tutto il trattamento, quella in cui la stabilità primaria deve progressivamente lasciare spazio alla stabilità secondaria. In questo intervallo il processo di osteointegrazione è particolarmente vulnerabile al trauma chirurgico, ai micromovimenti, a una qualità ossea sfavorevole, alla contaminazione batterica e a fattori legati sia al paziente sia all'operatore. Per questo motivo, quando la letteratura confronta protocolli antibiotici differenti, uno degli outcome più frequentemente considerati è proprio la perdita precoce dell'impianto, intesa come espressione clinica finale di una guarigione peri-implantare alterata (Esposito et al., 1998; Gill et al., 2018).

1.3 Complicanze biologiche e infettive in chirurgia implantare

L'elevata prevedibilità della terapia implantare non esclude la possibilità che, nelle fasi post-operatorie o durante il mantenimento nel tempo, possano comparire complicanze biologiche capaci di compromettere il risultato clinico. Subito dopo l'inserimento implantare, le complicanze di maggiore interesse sono l'infezione del sito chirurgico, la mancata osteointegrazione, la deiscenza dei tessuti, la suppurazione, il dolore persistente e l'edema post-operatorio; nelle fasi successive

acquistano invece maggior peso la mucosite peri-implantare e la peri-implantite (Esposito et al., 1998; Berglundh et al., 2018).

Tra queste condizioni, l'infezione post-operatoria del sito implantare riveste un'importanza particolare, perché può interferire con i primi eventi della guarigione e favorire il fallimento precoce dell'impianto. Sebbene queste infezioni siano relativamente poco frequenti, la loro rilevanza clinica resta elevata: la letteratura ha mostrato che possono essere associate a una quota significativa di perdite implantari, spesso prima ancora del caricamento protesico (Camps-Font et al., 2015; Camps-Font et al., 2018).

Clinicamente, l'infezione del sito chirurgico può manifestarsi con dolore aumentato o persistente, edema marcato, arrossamento dei tessuti molli, essudato purulento o suppurazione, ritardo di guarigione e, nei casi più gravi, mobilità dell'impianto. Si tratta di un quadro che va oltre la sola sintomatologia locale, perché coinvolge anche l'alterazione dell'ambiente biologico necessario all'osteointegrazione, in una fase particolarmente delicata del trattamento (Camps-Font et al., 2018; Raghavendra et al., 2005).

Accanto alle infezioni acute post-chirurgiche, un altro gruppo di complicanze biologiche è rappresentato dalle malattie peri-implantari. Secondo i documenti di consenso più accreditati, la mucosite peri-implantare è una lesione infiammatoria confinata ai tessuti molli attorno all'impianto, mentre la peri-implantite associa all'infiammazione dei tessuti molli anche una progressiva perdita di osso di supporto. Entrambe sono condizioni di origine batterica, ma la peri-implantite ha un impatto prognostico decisamente più rilevante, perché può compromettere la stabilità dell'impianto e portare, nei casi avanzati, alla sua perdita (Lang e Berglundh, 2011; Berglundh et al., 2018).

È opportuno distinguere queste complicanze tardive dall'infezione peri-operatoria vera e propria, senza però separarle in modo troppo rigido sul piano biologico: in entrambi i casi, infatti, il biofilm batterico e la risposta infiammatoria dell'ospite

sono determinanti. Se nelle prime fasi post-chirurgiche la contaminazione batterica può ostacolare il corretto avvio della guarigione, nelle fasi successive la persistenza dell'infiammazione può favorire il passaggio dallo stato di salute peri-implantare alla mucosite e, in alcuni pazienti, alla peri-implantite (Lang e Berglundh, 2011; Berglundh et al., 2018).

Anche la deiscenza dei tessuti molli o la riapertura della ferita chirurgica meritano attenzione, perché possono esporre il sito a una maggiore contaminazione orale, ostacolare la stabilità del coagulo e rendere meno favorevole il decorso riparativo.

Allo stesso modo, un dolore post-operatorio intenso o prolungato e un edema particolarmente marcato non sono necessariamente segno di infezione, ma possono comunque indicare in modo indiretto una risposta tissutale alterata o un trauma chirurgico più importante, condizioni che possono influenzare negativamente la guarigione peri-implantare (Raghavendra et al., 2005; Bielemann et al., 2018).

1.4 Guarigione dei tessuti e osteointegrazione dopo inserimento implantare



Figura 2. Timeline semplificata delle principali fasi della guarigione implantare e dell'osteointegrazione.

Per capire in quali circostanze un antibiotico possa teoricamente contribuire al successo implantare, occorre prima ripercorrere i principali eventi biologici che seguono l'inserimento dell'impianto. L'osteointegrazione, infatti, non è un fenomeno istantaneo, ma l'esito di una sequenza coordinata di processi cellulari e

tissutali che coinvolgono sia l'osso sia i tessuti molli peri-implantari (Raghavendra et al., 2005; Pandey et al., 2022).

Nelle fasi immediatamente successive all'intervento si forma innanzitutto il coagulo ematico attorno alla superficie implantare. Questo coagulo non ha soltanto una funzione emostatica, ma costituisce anche una matrice biologica provvisoria, all'interno della quale migrano cellule infiammatorie, cellule mesenchimali e mediatori molecolari indispensabili per l'avvio della riparazione. In questa fase iniziale la stabilità del coagulo e la protezione del sito chirurgico sono essenziali, perché eventuali micromovimenti, contaminazione batterica o traumi locali possono alterare l'evoluzione della guarigione (Raghavendra et al., 2005).

Successivamente si sviluppa la fase infiammatoria precoce, durante la quale la presenza controllata di mediatori dell'infiammazione contribuisce alla rimozione dei detriti tissutali e all'organizzazione del tessuto di granulazione. Questa risposta è fisiologica e necessaria, ma deve mantenersi entro limiti compatibili con una guarigione ordinata: quando l'infiammazione risulta eccessiva, o viene sostenuta da una carica batterica significativa, il microambiente peri-implantare può diventare meno favorevole alla neoformazione ossea e alla stabilizzazione dell'interfaccia osso-impianto (Raghavendra et al., 2005; Bielemann et al., 2018).

Nelle settimane successive il coagulo viene progressivamente sostituito da tessuto connettivo provvisorio e da nuova matrice ossea, mentre si realizzano i processi di osteogenesi e rimodellamento che portano a un contatto sempre più stabile tra osso e superficie implantare. La qualità di questa interfaccia dipende da molti fattori, tra cui la biocompatibilità del materiale, le caratteristiche topografiche della superficie, la precisione della tecnica chirurgica, la quantità di calore sviluppata durante la preparazione del sito e la capacità dell'osso ricevente di rispondere adeguatamente allo stimolo chirurgico (Albrektsson et al., 1981; Pandey et al., 2022; Guglielmotti et al., 2019).

In parallelo alla guarigione ossea, anche i tessuti molli peri-implantari contribuiscono in modo decisivo all'esito finale. Un adeguato adattamento della mucosa attorno all'impianto crea una barriera protettiva nei confronti dell'ambiente orale, limitando la penetrazione batterica verso i tessuti profondi.

Quando questa barriera è fragile, traumatizzata o scarsamente vascolarizzata, aumenta la probabilità che il sito implantare venga esposto a una colonizzazione batterica più intensa e a una risposta infiammatoria persistente, con possibili ripercussioni negative sull'osteointegrazione (Lang e Berglundh, 2011; Berglundh et al., 2018).

In questa prospettiva, i possibili vantaggi dell'antibiotico vanno letti soprattutto in chiave preventiva. L'antibiotico non promuove direttamente la formazione di osso né sostituisce i requisiti biologici e meccanici dell'osteointegrazione: può semmai contribuire a ridurre la contaminazione batterica nella fase peri-operatoria, cioè nel momento in cui il sito chirurgico è più vulnerabile. Tuttavia, l'impatto di questa somministrazione non si esaurisce nel sito chirurgico, ma coinvolge l'intero ecosistema microbico orale, influenzando la selezione di geni di resistenza all'interno del resistoma (Gill et al., 2018; Torof et al., 2023).

1.5 Fattori del paziente, del sito e del protocollo chirurgico nella guarigione implantare

Confronto tra guarigione trans-mucosa (one-stage) e guarigione sommersa (two-stage)

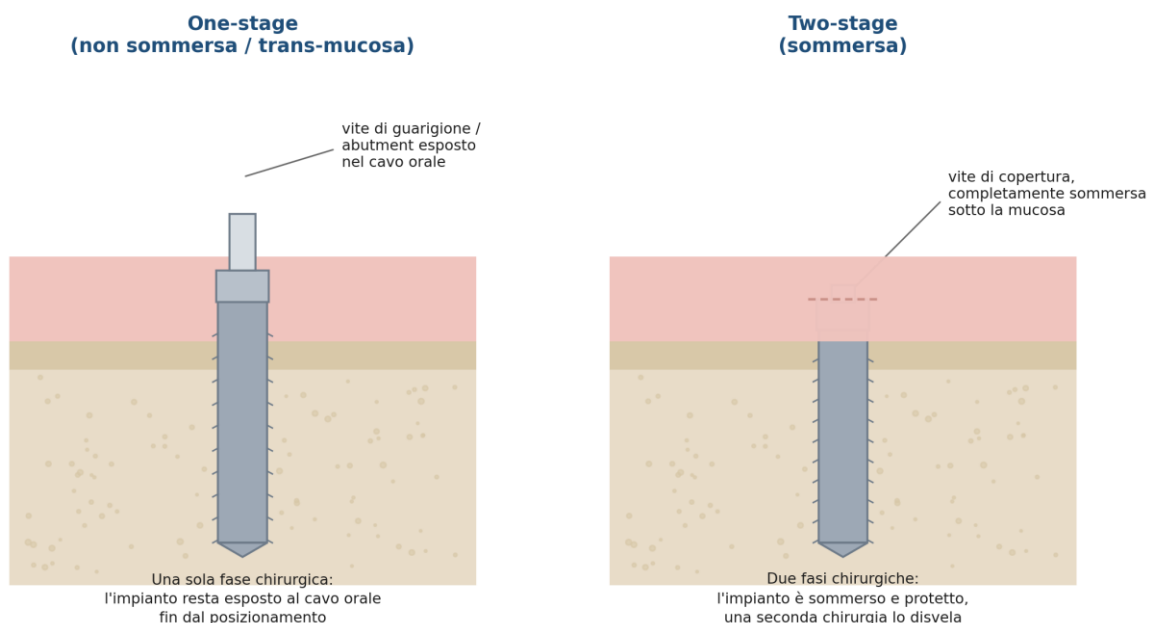


Figura 3. Schema semplificato del confronto tra guarigione trans-mucosa (one-stage) e guarigione sommersa (two-stage).

Quando compare un'infezione precoce del sito implantare, la gestione deve essere tempestiva ma anche proporzionata al quadro clinico. In una prima fase sono

necessari l'esame clinico, la valutazione della stabilità dell'impianto, il controllo della suppurazione e, se serve, il drenaggio, il debridement e altre misure locali di decontaminazione. Se l'impianto conserva una buona stabilità e l'infezione appare superficiale o limitata, può essere ragionevole tentare un trattamento conservativo, associato quando indicato a una terapia antibiotica mirata; se invece l'infezione compromette la stabilità, si accompagna a una perdita importante di tessuto duro o molle, oppure evolve verso un fallimento precoce conclamato, la rimozione dell'impianto può diventare necessaria. Le conseguenze di un fallimento precoce non sono trascurabili, perché comportano perdita di osso, riduzione del volume dei tessuti molli, necessità di procedure rigenerative supplementari e maggiore complessità per un futuro riposizionamento implantare (Camps-Font et al., 2018; Torof et al., 2023).

La guarigione implantare dipende sia dal gesto tecnico del giorno chirurgico, sia dalla capacità del paziente di mantenere condizioni favorevoli nelle settimane successive (Contaldo et al., 2023; Yari et al., 2024).

Tra i fattori legati all'operatore rientrano la selezione del caso, la qualità della pianificazione, l'esperienza chirurgica, la corretta gestione dei tessuti, l'eventuale contaminazione intraoperatoria, la preparazione del sito, la gestione protesica e la capacità di evitare sovraccarichi. Anche l'uso di materiali da innesto può aumentare la complessità biologica del caso: innesti e biomateriali non sono di per sé sinonimo di infezione, ma ampliano il volume del trattamento, aumentano la manipolazione chirurgica e possono indurre il clinico a considerare il caso come più delicato. Per questa ragione, la presenza di rigenerazione ossea guidata, innesti o membrane è spesso uno degli elementi che, nella pratica, orientano verso l'uso di una profilassi peri-operatoria, anche se l'indicazione dovrebbe restare proporzionata al rischio reale (Abu-Ta'a et al., 2008; Romandini et al., 2019).

Le cause di fallimento possono però dipendere anche dallo stile di vita del paziente, che incide in modo concreto sulla guarigione. Tra i fattori individuali rientrano l'età avanzata, una ridotta capacità di guarigione, la quantità e la qualità dell'osso residuo, il diabete scarsamente controllato, una storia di parodontite, un'igiene orale insufficiente, il bruxismo, una dieta inadeguata, una scarsa qualità del sonno, il fumo di sigaretta, l'uso eccessivo di alcol, la scarsa aderenza alle

istruzioni post-operatorie e l'assenza di controlli di mantenimento: tutti elementi che possono interferire con il controllo dell'infiammazione, con il mantenimento dell'igiene orale e con la stabilità del coagulo. Il fumo, per esempio, è stato associato a un peggioramento della perfusione tissutale e quindi a una guarigione meno favorevole; il diabete scompensato può alterare la risposta immunitaria e la qualità della riparazione; la parodontite pregressa, infine, si associa a un microbiota più sfavorevole e a un maggior rischio di malattia peri-implantare (Yari et al., 2024; Berglundh et al., 2018).

Un capitolo in parte distinto riguarda il carico immediato, cioè l'applicazione di una protesi provvisoria o definitiva in tempi molto precoci dopo il posizionamento implantare, a differenza dei protocolli convenzionali che attendono la maturazione della stabilità secondaria. Il carico immediato può offrire vantaggi in termini di comfort, estetica e riduzione dei tempi di trattamento, ma richiede criteri di selezione rigorosi: un'adeguata stabilità primaria, un buon controllo occlusale, l'assenza di micromovimenti e un contesto biologico favorevole. Quando questi presupposti non sono soddisfatti, il rischio è che il carico anticipato interferisca con la guarigione ossea e renda il sito più vulnerabile anche agli effetti della contaminazione batterica (Esposito et al., 1998; Kim et al., 2020).

Merita attenzione anche la distinzione tra approccio one-stage e two-stage. Nella chirurgia one-stage l'impianto, o una sua componente trans-mucosa, resta esposto al cavo orale durante la guarigione, evitando una seconda fase chirurgica per il disvelamento; nella chirurgia two-stage, invece, l'impianto viene sommerso dai tessuti molli nel primo periodo di guarigione e successivamente riaperto. La scelta tra i due approcci dipende dal contesto clinico, dalla stabilità iniziale, dalla qualità dei tessuti molli, dal rischio di micromovimenti e dall'esigenza di proteggere il sito nelle situazioni più complesse. Dal punto di vista biologico, il protocollo sommerso può ridurre l'esposizione immediata del sito alla contaminazione orale, mentre quello non sommerso può semplificare il trattamento nei casi ben selezionati (Esposito et al., 1998; Kim et al., 2020).

Osservata sul piano cronologico, la guarigione implantare si sviluppa in fasi relativamente riconoscibili. La stabilità primaria è immediata e dipende soprattutto dall'ingaggio meccanico iniziale; nei primi giorni e nelle prime settimane può verificarsi una parziale riduzione della stabilità, legata al riassorbimento osseo iniziale conseguente al trauma chirurgico, mentre la stabilità secondaria tende ad aumentare progressivamente con la neoformazione ossea e il rimodellamento dell'interfaccia. Il periodo più delicato è spesso collocato tra la seconda e la quarta settimana, mentre il consolidamento biologico prosegue nei mesi successivi. Nelle procedure convenzionali, il tempo di guarigione prima del carico protesico varia in base al sito, alla qualità ossea, alla stabilità ottenuta e all'eventuale necessità di procedure rigenerative: nella mandibola posteriore, in condizioni favorevoli, la maturazione può risultare più rapida rispetto ai siti mascellari con osso di qualità inferiore (Raghavendra et al., 2005; Esposito et al., 1998).

Accanto al materiale in sé, assumono importanza anche la macrogeometria e la microtopografia della superficie. Lunghezza, diametro, filettatura, design del colletto e rugosità superficiale influenzano sia la stabilità primaria sia il comportamento biologico dell'interfaccia osso-impianto. Una superficie moderatamente rugosa tende a favorire il contatto osseo iniziale, ma, se esposta al cavo orale, può allo stesso tempo offrire un substrato favorevole all'adesione batterica: è proprio questa duplice implicazione a spiegare perché, nelle revisioni sul successo implantare, il discorso sulla superficie non possa essere separato da quello sulla contaminazione peri-operatoria e sul biofilm (Yeo et al., 2012; Subramani et al., 2009).

Un altro elemento che contribuisce alla prevedibilità clinica dell'implantologia riguarda le caratteristiche del materiale implantare e il modo in cui interagisce con i tessuti del sito ricevente. Nella pratica contemporanea, la grande maggioranza degli impianti è costituita da titanio commercialmente puro o da sue leghe, scelte per l'elevata biocompatibilità, la resistenza alla corrosione, la favorevole risposta ossea e l'idoneità meccanica a sopportare carichi funzionali prolungati. La formazione di uno strato superficiale di ossido di titanio contribuisce alla stabilità chimica del materiale e alla sua integrazione con l'ambiente biologico; negli ultimi anni sono state introdotte anche soluzioni in zirconia, soprattutto in contesti selezionati, ma il titanio resta il riferimento principale per robustezza clinica e

quantità di evidenze disponibili (Albrektsson et al., 1981; Guglielmotti et al., 2019).

2. Profilassi antibiotica in chirurgia implantare: razionale, protocolli e farmaci

2.1 Microbiota orale, contaminazione chirurgica e biofilm

Per comprendere pienamente il razionale della profilassi antibiotica in chirurgia implantare bisogna partire da un dato di fatto: il cavo orale non è un ambiente sterile. Al contrario, ospita una comunità microbica complessa e dinamica, fatta di batteri, funghi, virus e altri microrganismi che, in condizioni di equilibrio, fanno parte del microbiota orale fisiologico. La composizione di questo ecosistema varia in base al sito anatomico, alla disponibilità di ossigeno, al pH e alla presenza di superfici dure o molli, ma resta comunque caratterizzata da una presenza microbica costante anche nei soggetti clinicamente sani (Subramani et al., 2009; de Campos Kajimoto et al., 2024).

Nella chirurgia implantare questa condizione assume una rilevanza particolare, perché l'intervento si svolge inevitabilmente in un campo contaminato. Anche se il protocollo chirurgico prevede misure di antisepsi, disinfezione del campo operatorio, controllo della saliva e tecniche sterili, non è possibile eliminare del tutto il contatto tra il sito chirurgico e la flora orale residente: ne deriva che l'impianto, fin dal momento del suo inserimento, può essere esposto alla contaminazione peri-operatoria da parte dei microrganismi presenti nella cavità orale e nei tessuti circostanti (Yeo et al., 2012; de Campos Kajimoto et al., 2024).

La contaminazione batterica assume un significato clinico ancora più rilevante se si considera che la superficie implantare, per le sue caratteristiche chimiche e topografiche, può favorire l'adesione microbica. La letteratura ha infatti evidenziato che fattori come rugosità superficiale, energia libera di superficie, bagnabilità e design del complesso impianto-moncone possono influenzare le prime fasi di adesione batterica, rendendo la superficie implantare un substrato potenzialmente favorevole alla colonizzazione (Subramani et al., 2009; Yeo et al., 2012).

Una volta adesi alla superficie, i microrganismi possono organizzarsi in forma di biofilm, che non va inteso come una semplice aggregazione casuale di batteri, ma come una struttura biologicamente organizzata: comunità microbiche immerse in una matrice extracellulare che ne facilita la sopravvivenza e la persistenza. Questa organizzazione conferisce ai batteri una maggiore capacità di resistere alle difese immunitarie dell'ospite e, in molti casi, una minore sensibilità agli agenti antimicrobici rispetto alle forme planctoniche libere (Subramani et al., 2009; Berglundh et al., 2018).

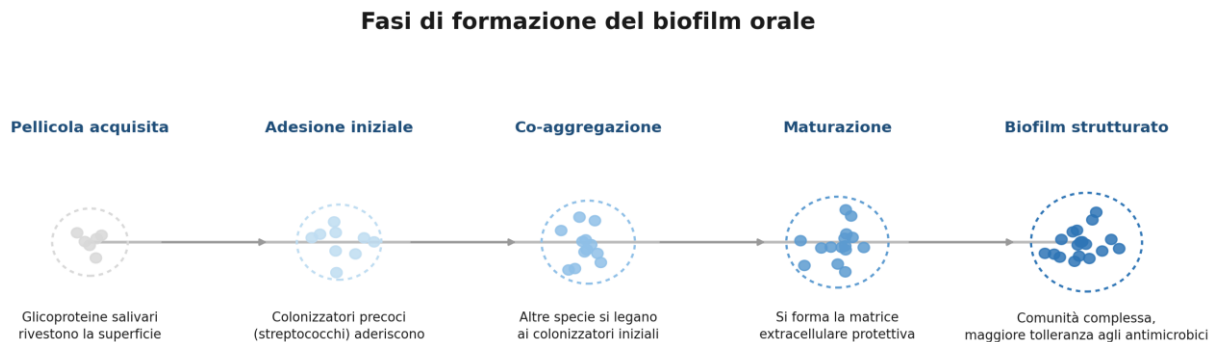


Figura 4. Fasi di formazione del biofilm orale.

Il punto è particolarmente rilevante in implantologia, perché una volta che la colonizzazione batterica si stabilisce sulla superficie implantare la decontaminazione diventa molto più difficile. Il biofilm aderente può persistere anche dopo manovre meccaniche o misure antisettiche, e la sua presenza è strettamente legata allo sviluppo di infiammazione peri-implantare: vi è forte evidenza che la placca batterica sia il principale fattore eziologico della mucosite peri-implantare, e che la progressione dell'infiammazione, in presenza di condizioni favorevoli, possa contribuire all'instaurarsi della peri-implantite (Berglundh et al., 2018).

Sul piano temporale, la fase peri-operatoria rappresenta quindi un momento critico. Se la contaminazione microbica avviene mentre i tessuti stanno ancora organizzando il coagulo e la risposta riparativa iniziale, esiste un duplice rischio: la possibile comparsa di un'infezione clinicamente evidente, ma anche la possibilità che la colonizzazione batterica alteri un microambiente biologico che dovrebbe invece favorire la guarigione e l'osteointegrazione. Conta quindi meno

la semplice presenza del batterio, e più il momento in cui si insedia e la difficoltà di rimuoverlo una volta che l'adesione alla superficie implantare si è stabilizzata (Subramani et al., 2009; de Campos Kajimoto et al., 2024).

2.2 Razionale biologico della profilassi antibiotica e principali protocolli studiati

Il razionale biologico della profilassi antibiotica in chirurgia implantare si fonda sull'idea che, nelle fasi immediatamente precedenti e successive all'intervento, il sito chirurgico sia particolarmente vulnerabile alla contaminazione batterica.

Poiché l'inserimento implantare comporta l'incisione dei tessuti, la preparazione del letto osseo e un sanguinamento con temporanea esposizione del sito all'ambiente orale, si è storicamente ritenuto che la presenza di un antibiotico in concentrazioni adeguate nel sangue e nei tessuti, al momento della procedura, potesse ridurre la probabilità di colonizzazione microbica e, di conseguenza, il rischio di infezione o di fallimento precoce dell'impianto (Esposito et al., 2010; Romandini et al., 2019).

In termini farmacologici, la logica della profilassi è diversa da quella di una terapia antibiotica instaurata per trattare un'infezione già presente: l'obiettivo non è eliminare una popolazione batterica già stabilmente insediata, ma limitare l'inoculo microbico proprio nel momento in cui potrebbe entrare in contatto con il sito chirurgico e con la superficie implantare. Per questo motivo la letteratura attribuisce particolare importanza alla cosiddetta finestra peri-operatoria, cioè al periodo che comprende i momenti immediatamente precedenti all'incisione e le prime fasi dell'atto chirurgico, quando può verificarsi la batteriemia transitoria e la contaminazione del campo operatorio (Gill et al., 2018; Torof et al., 2023).

Affinché la profilassi possa essere teoricamente efficace, l'antibiotico dovrebbe quindi essere somministrato con un timing tale da garantire concentrazioni adeguate nel compartimento ematico e nei tessuti proprio all'inizio dell'intervento. Per questo motivo, la somministrazione pre-operatoria è stata storicamente considerata più coerente, dal punto di vista biologico, rispetto a lunghi regimi post-operatori iniziati dopo la conclusione dell'atto chirurgico, quando l'eventuale inoculo batterico iniziale può essersi già verificato (Esposito et al., 2010; Romandini et al., 2019).

Uno dei punti più discussi nella letteratura implantologica non riguarda soltanto l'uso o il non uso della profilassi antibiotica, ma soprattutto la scelta del protocollo ritenuto più appropriato nelle diverse condizioni cliniche. Nel corso degli anni, studi randomizzati, revisioni sistematiche e indagini sulle abitudini prescrittive hanno mostrato una notevole eterogeneità, sia per il momento di somministrazione sia per il dosaggio e la durata della terapia (Sánchez et al., 2018; Bernabeu-Mira et al., 2021; Torof et al., 2023).

Tra i protocolli più studiati vi è la singola dose pre-operatoria, generalmente somministrata da 30 a 60 minuti prima dell'intervento. Questo schema si basa sul principio secondo cui il farmaco dovrebbe raggiungere concentrazioni efficaci nei tessuti proprio nel momento dell'incisione e della possibile contaminazione batterica del sito chirurgico. In diverse revisioni, la singola dose pre-operatoria di amoxicillina è risultata il protocollo più frequentemente associato a un possibile vantaggio in termini di riduzione del fallimento precoce, anche se con livelli di evidenza non sempre elevati (Roca-Millan et al., 2021; Tan et al., 2023).

Un secondo gruppo di protocolli prevede la dose pre-operatoria associata a una terapia post-operatoria di durata variabile. Questo tipo di regime è stato a lungo utilizzato nella pratica clinica, soprattutto nei primi anni dell'implantologia e nei contesti chirurgici percepiti come più complessi; la letteratura più recente, tuttavia, tende a non mostrare una chiara superiorità di questi protocolli rispetto alla sola dose pre-operatoria, mentre l'esposizione antibiotica complessiva risulta inevitabilmente maggiore (Sánchez et al., 2018; Romandini et al., 2019).

Più limitati sono i dati sui protocolli basati esclusivamente sulla terapia post-operatoria: un approccio meno coerente con la logica della profilassi, dal momento che il farmaco non è presente nel momento iniziale della contaminazione chirurgica, e per questo oggi considerato meno razionale quando l'obiettivo è prevenire l'infezione peri-operatoria e il fallimento precoce dell'impianto. Negli ultimi anni la discussione si è spostata anche sui cosiddetti protocolli ultrabrevi, limitati a una sola dose o a una copertura molto breve attorno all'atto chirurgico, e sui protocolli prolungati, che possono estendersi per più giorni dopo l'intervento (Torof et al., 2023; Momand et al., 2024). Questa distinzione riflette due impostazioni cliniche diverse: da una parte la ricerca del

minimum effective regimen, dall'altra la tendenza a prolungare il trattamento nel tentativo di aumentare la protezione biologica del sito implantare. Le revisioni più recenti, però, non sembrano sostenere in modo convincente la superiorità dei protocolli prolungati nei pazienti sani sottoposti a chirurgia implantare di routine: la letteratura attuale mostra quindi che la questione non si riduce a una semplice opposizione tra antibiotico sì e antibiotico no, ma richiede di chiarire quale protocollo sia più appropriato, per quali pazienti e in quali condizioni chirurgiche (Momand et al., 2024; Torof et al., 2023).

2.3 Amoxicillina: centralità, confronto con amoxicillina/acido clavulanico e ruolo del metronidazolo

Tra gli antibiotici impiegati in chirurgia orale e implantare, l'amoxicillina occupa una posizione centrale. Appartiene al gruppo delle amino-penicilline ed esercita un'azione battericida inibendo la sintesi della parete cellulare batterica: più precisamente, interferisce con le proteine leganti la penicillina e ostacola la formazione del peptidoglicano, causando instabilità della parete e lisi del microrganismo sensibile (Huttner et al., 2020).

Dal punto di vista dello spettro antibatterico, l'amoxicillina è attiva contro numerosi batteri Gram-positivi e parte dei Gram-negativi, compresi diversi microrganismi di interesse odontoiatrico. Pur non essendo efficace contro tutti i batteri produttori di beta-lattamasi, mantiene una buona utilità clinica nelle infezioni del cavo orale e nelle strategie profilattiche peri-operatorie, grazie alla sua attività sui patogeni più comunemente coinvolti nella batteriemia transitoria e nelle infezioni odontogene sensibili ai beta-lattamici (Huttner et al., 2020; Contaldo et al., 2023).

Sotto il profilo farmacocinetico, l'amoxicillina è caratterizzata da una buona stabilità in ambiente gastrico e da un rapido assorbimento orale, che permette di raggiungere concentrazioni plasmatiche adeguate in tempi relativamente brevi. Questo aspetto è particolarmente importante in ambito profilattico, perché consente di ottenere livelli efficaci al momento dell'incisione se il farmaco viene somministrato prima dell'intervento; la sua diffusione nei tessuti, inoltre, è generalmente buona, e studi condotti in chirurgia orale ne hanno documentato la

presenza nel fluido gengivale e nei tessuti del sito chirurgico (Huttner et al., 2020; Escalante et al., 2015).

Un altro elemento favorevole è il profilo di sicurezza. Pur non essendo priva di eventi avversi, l'amoxicillina è generalmente ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti non allergici, soprattutto se impiegata in singola dose o per periodi molto brevi. Rispetto ad altre molecole potenzialmente utilizzabili in odontoiatria, presenta un equilibrio vantaggioso tra efficacia, tollerabilità, familiarità clinica e costo contenuto: fattori che ne hanno favorito l'ampia diffusione e che spiegano il suo ruolo di farmaco di riferimento nella profilassi antibiotica implantare (Gillies et al., 2015; Huttner et al., 2020).

Il confronto tra amoxicillina semplice e amoxicillina associata ad acido clavulanico rappresenta un passaggio importante nella discussione sui protocolli profilattici in implantologia. Il clavulanato agisce come inibitore delle beta-lattamasi e consente di ampliare lo spettro antimicrobico verso i microrganismi che le producono. Su un piano teorico questa estensione di spettro potrebbe sembrare vantaggiosa anche in chirurgia implantare; nella maggior parte delle procedure implantari semplici eseguite in pazienti sani, però, il beneficio aggiuntivo dell'amoxicillina/acido clavulanico rispetto all'amoxicillina semplice non è stato dimostrato in modo convincente (Huttner et al., 2020; Torof et al., 2023; Momand et al., 2024).

In una prospettiva di stewardship antibiotica, l'impiego sistematico di amoxicillina/acido clavulanico nei casi semplici può aumentare inutilmente la pressione selettiva sulla flora batterica orale e intestinale, favorendo l'espansione di geni di resistenza all'interno del resistoma senza offrire un reale vantaggio clinico. L'associazione con il clavulanato, inoltre, può accompagnarsi a un aumento degli effetti indesiderati gastrointestinali rispetto all'amoxicillina semplice. Per questi motivi, nell'implantologia contemporanea l'amoxicillina semplice continua a rappresentare la scelta di riferimento nella maggior parte dei protocolli profilattici, mentre l'amoxicillina/acido clavulanico resta una possibile opzione in situazioni selezionate, e non una necessità routinaria (Gillies et al., 2015; Torof et al., 2023).

Sebbene l'amoxicillina rappresenti il principale riferimento nella profilassi antibiotica implantare, in alcune circostanze cliniche possono essere considerati antibiotici alternativi, tra cui clindamicina, penicillina V e azitromicina, anche se il livello di evidenza a loro favore è generalmente inferiore rispetto a quello disponibile per l'amoxicillina (Romandini et al., 2019; Torof et al., 2023). La clindamicina, in particolare, è stata a lungo considerata l'alternativa più comune nei pazienti allergici alle penicilline, ma dati più recenti hanno messo in discussione questa consuetudine, suggerendo un possibile aumento dei tassi di fallimento implantare nei soggetti che la ricevono come sostituto dei beta-lattamici (Edibam et al., 2023).

In questo quadro merita una breve menzione anche il metronidazolo, attivo soprattutto contro i batteri anaerobi obbligati e impiegato prevalentemente nel trattamento di infezioni odontogene con una componente anaerobica rilevante, più che come farmaco di riferimento nella profilassi implantare di routine. In implantologia il suo ruolo resta quindi secondario rispetto all'amoxicillina, ma richiamarlo aiuta a ricordare che la scelta dell'antibiotico non dipende solo dalla tradizione prescrittiva, ma anche dallo spettro d'azione, dal contesto clinico e dal profilo microbiologico atteso: ampliare la copertura antimicrobica non equivale automaticamente a una maggiore appropriatezza clinica, specie nei pazienti sani sottoposti a chirurgia implantare non complessa.

Anche l'azitromicina è stata presa in considerazione come possibile alternativa, per le sue proprietà farmacocinetiche favorevoli e per la capacità di concentrarsi nei tessuti. Uno studio esplorativo ha confrontato azitromicina e amoxicillina prima del posizionamento implantare, suggerendo differenze locali nei profili antimicrobici e infiammatori; questi dati, però, non sono sufficienti a spostare la posizione di riferimento occupata dall'amoxicillina nei protocolli standard, e l'azitromicina resta più una possibile opzione in contesti selezionati che una scelta di prima linea generalizzabile (Escalante et al., 2015).

2.4 Fattori che influenzano la scelta del protocollo, asepsi chirurgica e clorexidina

La scelta di un protocollo antibiotico in chirurgia implantare non dipende solo dalle preferenze del clinico, ma dovrebbe nascere da una valutazione che tenga conto di più fattori legati al paziente, all'intervento e al contesto biologico locale.

Un primo elemento da considerare è il tipo di paziente e il suo stato sistemico generale: condizioni mediche concomitanti, assunzione di farmaci, abitudini di vita e capacità di guarigione tissutale possono influenzare la vulnerabilità alle complicanze post-operatorie, e per questo la valutazione pre-operatoria deve sempre precedere l'eventuale scelta antibiotica, senza poter essere sostituita da protocolli standardizzati applicati indistintamente a tutti i pazienti (Contaldo et al., 2023; Daley et al., 2023). Anche le caratteristiche dell'intervento hanno un peso rilevante: la durata della chirurgia, il numero di impianti inseriti nella stessa seduta e l'estensione del trauma operatorio possono modificare il rischio di contaminazione batterica e di complicanze precoci, e alcuni studi hanno osservato che proprio questi fattori possono influenzare gli esiti, suggerendo che protocolli più conservativi siano ragionevoli nei casi semplici mentre le situazioni più complesse richiedono una valutazione più prudente (Torof et al., 2023). Un altro aspetto riguarda l'esperienza dell'operatore e la qualità della tecnica chirurgica: procedure eseguite con precisione, in tempi contenuti e con un adeguato controllo del trauma tissutale sono generalmente associate a una migliore guarigione, mentre una chirurgia più traumatica o prolungata può aumentare l'infiammazione locale, la contaminazione salivare e ridurre la prevedibilità biologica.

L'antibiotico, di per sé, non può essere considerato un correttivo di una tecnica inadeguata, ma soltanto un eventuale supporto in circostanze selezionate (Abu-Ta'a et al., 2008; Romandini et al., 2019). La distinzione tra chirurgia semplice e chirurgia complessa resta uno dei criteri più usati nella pratica clinica:

l'inserimento di un singolo impianto in osso guarito, senza necessità di rigenerazione, non comporta lo stesso rischio biologico di interventi più articolati, come il rialzo di seno, la rigenerazione ossea guidata o gli impianti immediati post-estrattivi, nei quali il campo chirurgico è più ampio, la durata dell'intervento tende ad aumentare e il controllo dell'infezione può risultare più impegnativo -

fattori che spesso influenzano la decisione di prescrivere una profilassi (Salgado-Peralvo et al., 2021; Daley et al., 2023).

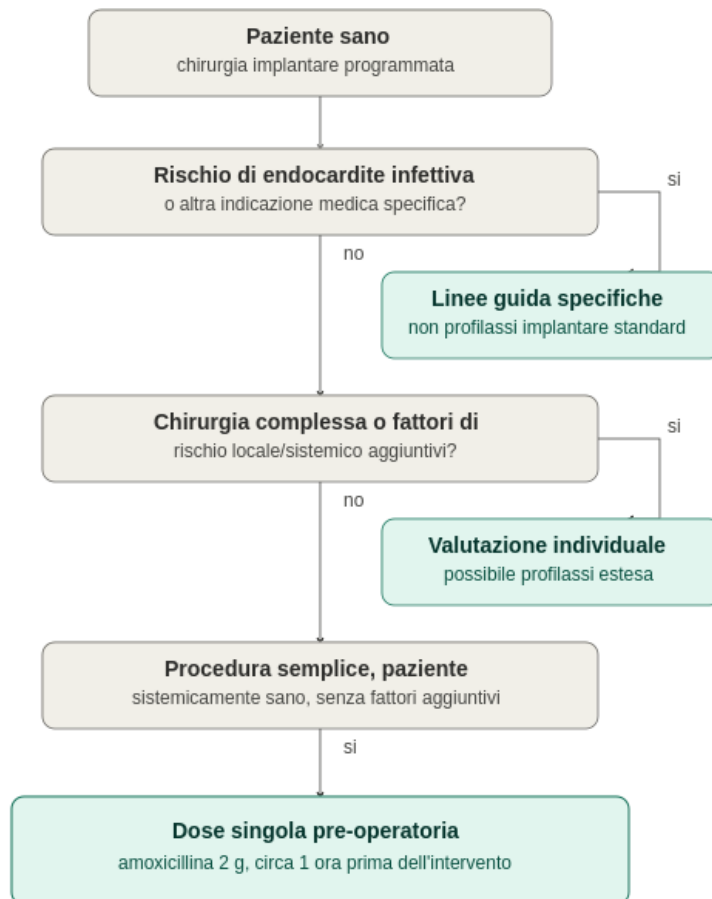
La prevenzione delle complicanze infettive in chirurgia implantare non dipende solo dalla profilassi antibiotica sistemica: passa anche dalla qualità delle misure di asepsi e dal controllo locale dell'infezione durante tutte le fasi dell'intervento. Questo aspetto aiuta a capire che il successo biologico dell'impianto è il risultato di una strategia complessiva, nella quale la farmacologia rappresenta solo uno degli elementi disponibili: la preparazione del campo operatorio, l'isolamento relativo dai contaminanti salivari, il mantenimento di condizioni chirurgiche il più possibile controllate e una corretta irrigazione durante la preparazione del sito contano altrettanto (Abu-Ta'a et al., 2008; Contaldo et al., 2023).

Tra le misure locali di prevenzione rientra anche l'antisepsi orale, in particolare con la clorexidina, ampiamente usata come collutorio, gel o agente topico per ridurre la carica microbica del cavo orale e dei tessuti peri-operatori e limitare così la contaminazione locale del sito chirurgico. In teoria, questo effetto può essere utile in implantologia, dove il controllo del biofilm e della contaminazione salivare è uno dei presupposti per una guarigione ordinata dei tessuti molli e dell'interfaccia osso-impianto (Romero-Olid et al., 2023; Chye et al., 2019).

Anche qui, però, è opportuno mantenere un'interpretazione equilibrata: la clorexidina non può sostituire l'asepsi chirurgica, il controllo della placca a lungo termine o una corretta tecnica operatoria, né può essere considerata una garanzia assoluta contro le complicanze infettive. Il suo ruolo va piuttosto inteso come parte di una strategia preventiva più ampia, che comprende anche la corretta selezione del paziente, la chirurgia atraumatica e, quando indicato, la profilassi antibiotica (Romero-Olid et al., 2023; Romandini et al., 2019; Carcuac et al., 2015).

La prevenzione dell'infezione del sito chirurgico richiede dunque una sequenza di misure coordinate: un'accurata valutazione del paziente, una pianificazione protesico-chirurgica adeguata, la riduzione del trauma, il mantenimento dell'asepsi relativa, l'eventuale antisepsi con clorexidina, il controllo della stabilità primaria, una corretta gestione dei tessuti molli e, solo quando indicato, l'uso mirato

dell'antibiotico. Gli studi sugli esiti della profilassi suggeriscono infatti che l'effetto del farmaco non possa essere letto separatamente da queste variabili: l'antibiotico può supportare la prevenzione della contaminazione peri-operatoria, ma non corregge una chirurgia inadeguata né compensa automaticamente un sito sfavorevole (Abu-Ta'a et al., 2008; Romandini et al., 2019).



In tutti i casi: se allergia confermata ai beta-lattamici, valutare alternative (clindamicina) considerando il possibile maggior rischio di fallimento implantare descritto in letteratura.

La qualità dell'asepsi chirurgica e la tecnica atraumatica restano determinanti almeno quanto la scelta farmacologica.

Figura 5. Albero decisionale semplificato per la profilassi antibiotica in chirurgia implantare.

2.5 Profilassi antibiotica in odontoiatria: definizione, indicazioni, dosaggi e contesti clinici

Per profilassi antibiotica si intende la somministrazione di un antimicrobico in assenza di infezione conclamata, con l'obiettivo di prevenire la comparsa di un'infezione legata a una procedura a rischio o a una particolare vulnerabilità del paziente. In odontoiatria è importante distinguere tra uso terapeutico, destinato al trattamento di un'infezione già presente, uso profilattico, rivolto alla prevenzione peri-procedurale, e uso preventivo in senso più ampio, talvolta adottato in pazienti con condizioni sistemiche particolari: una distinzione importante anche dal punto di vista pratico, perché condiziona indicazioni, durata della terapia e rapporto rischio-beneficio (Juras et al., 2024; Contaldo et al., 2023).

Una breve nota storica aiuta a inquadrare meglio il contesto attuale. Dalla scoperta della penicillina e dalla successiva disponibilità clinica degli antibiotici, questi farmaci hanno cambiato profondamente la gestione delle infezioni mediche e chirurgiche. In odontoiatria il loro impiego si è progressivamente esteso dalle infezioni odontogene conclamate alla prevenzione delle batteriemie transitorie associate ad alcune procedure invasive; col tempo, però, l'attenzione si è spostata dall'entusiasmo per la copertura antimicrobica verso una valutazione più critica dell'appropriatezza, soprattutto nei pazienti sani, nei quali il beneficio assoluto della profilassi può essere modesto (Huttner et al., 2020).

I motivi per cui il clinico prescrive antibiotici più spesso del necessario non dipendono soltanto dalla convinzione di ottenere un vantaggio biologico: entrano in gioco anche fattori psicologici e organizzativi del clinico, che verranno approfonditi più avanti. È proprio questa combinazione di fattori che aiuta a spiegare perché, nonostante le revisioni più recenti spingano verso protocolli più selettivi, l'uso degli antibiotici resti ancora molto diffuso.

Nella pratica odontoiatrica la profilassi antibiotica viene utilizzata anche in alcune procedure parodontali e orali, per esempio nella chirurgia parodontale resettiva o rigenerativa, nei lembi di accesso in casi selezionati, nella resezione apicale in contesti particolari o negli interventi con ampio scollamento dei tessuti. Anche in questi ambiti, però, l'indicazione non dovrebbe essere automatica: la qualità dell'asepsi, il controllo del biofilm, la gestione del paziente e la corretta

esecuzione chirurgica restano determinanti almeno quanto il farmaco stesso (Romero-Olid et al., 2023; Contaldo et al., 2023).

Sul piano chirurgico, la prevenzione dell'infezione del sito operatorio non dipende solo dall'antibiotico: conta anche la classificazione della ferita e il contesto procedurale. In termini generali le ferite chirurgiche si suddividono in pulite (classe I), pulite-contaminate (classe II), contaminate (classe III) e sporche o infette (classe IV); le procedure orali e implantari, svolgendosi nel cavo orale, non rientrano nel modello della chirurgia sterile addominale o ortopedica e vanno interpretate tenendo conto della presenza costante di microbiota. Nei siti già infetti, o nei casi con suppurazione attiva, la decisione sull'antibiotico rientra più facilmente in una logica terapeutica o terapeutico-preventiva, piuttosto che di semplice profilassi (CDC, 2026).

Esistono comunque circostanze nelle quali la profilassi antibiotica trova una giustificazione più condivisa. Un primo gruppo comprende i pazienti a più alto rischio di esiti gravi da batteriemia, come alcuni soggetti con specifiche cardiopatie predisponenti a endocardite infettiva. Le raccomandazioni cardiologiche più accreditate limitano oggi la profilassi ai pazienti con il rischio più elevato di esito sfavorevole e alle procedure dentali che comportano manipolazione dei tessuti gengivali, della regione peri-apicale o perforazione della mucosa orale; in questi casi il regime più frequentemente raccomandato resta l'amoxicillina, 2 g per os nell'adulto oppure 50 mg/kg nel bambino, prima della procedura, mentre nei pazienti allergici ai beta-lattamici si ricorre a regimi alternativi in base alle linee guida applicabili (AHA, 2024; ADA, 2026).

Un secondo gruppo comprende i pazienti immunocompromessi o con condizioni sistemiche che riducono la capacità di risposta all'infezione. In questo ambito la decisione è meno standardizzata e richiede una valutazione individuale, che tenga conto della patologia di base, del tipo di immunosoppressione, della procedura pianificata, della presenza di un sito già infetto e del rischio di una guarigione tissutale sfavorevole. Allo stesso modo, una profilassi può essere presa più seriamente in considerazione quando l'intervento è particolarmente esteso o prolungato, quando viene eseguito in siti già infetti, oppure quando comporta

l'inserimento di più materiali estranei, come impianti multipli, membrane o ampie ricostruzioni con biomateriali da innesto (Juras et al., 2024; Daley et al., 2023). La ragione biologica di questa indicazione è legata alla possibilità che procedure dentali invasive inducano batteriemie transitorie, soprattutto da streptococchi del gruppo viridans e da altra flora orale capace, nei pazienti suscettibili, di colonizzare strutture cardiache alterate. Va comunque ricordato che la profilassi per endocardite non coincide con la profilassi implantare di routine nei pazienti sani: si tratta di un'indicazione distinta, guidata dalla condizione medica del paziente e non semplicemente dal tipo di chirurgia orale eseguita (AHA, 2024; ADA, 2026).

Nella chirurgia implantare i dosaggi più citati in letteratura riguardano l'amoxicillina in dose singola pre-operatoria, spesso 2 g per os circa un'ora prima della procedura negli adulti; alcuni studi hanno testato anche 1 g o 3 g pre-operatori, mentre nella pratica reale non mancano protocolli che continuano nel post-operatorio con 500 mg o 1 g a intervalli regolari per alcuni giorni. Per l'amoxicillina/acido clavulanico vengono spesso riportati schemi come 875/125 mg due o tre volte al giorno, soprattutto in contesti di prescrizione più estesa; per la clindamicina, in chiave profilattica, si citano più spesso 600 mg pre-operatori; per il metronidazolo l'uso è più tipicamente terapeutico o combinato, con schemi che variano in base all'indicazione clinica e alla necessità di coprire gli anaerobi obbligati. Questa eterogeneità dei regimi è uno dei motivi per cui la letteratura risulta difficile da confrontare in modo diretto (Tan et al., 2023; Huttner et al., 2020; Juras et al., 2024).

In ambito odontoiatrico l'antibiotico viene utilizzato soprattutto per trattare infezioni odontogene acute con coinvolgimento sistemico o diffusione ai tessuti profondi, per alcune condizioni mediche che richiedono profilassi mirata e, in misura variabile, per procedure chirurgiche ritenute più a rischio. Il suo uso, però, non dovrebbe sostituire il controllo locale della causa che resta prioritario. Quando l'antibiotico viene usato al posto del trattamento locale, o in assenza di un'indicazione chiara, il rischio è di aumentare l'esposizione senza ottenere un vantaggio clinico proporzionato (Contaldo et al., 2023; Săndulescu et al., 2024).

2.6 Batteri orali rilevanti, scelta dell'antibiotico e gestione clinica dell'infezione implantare

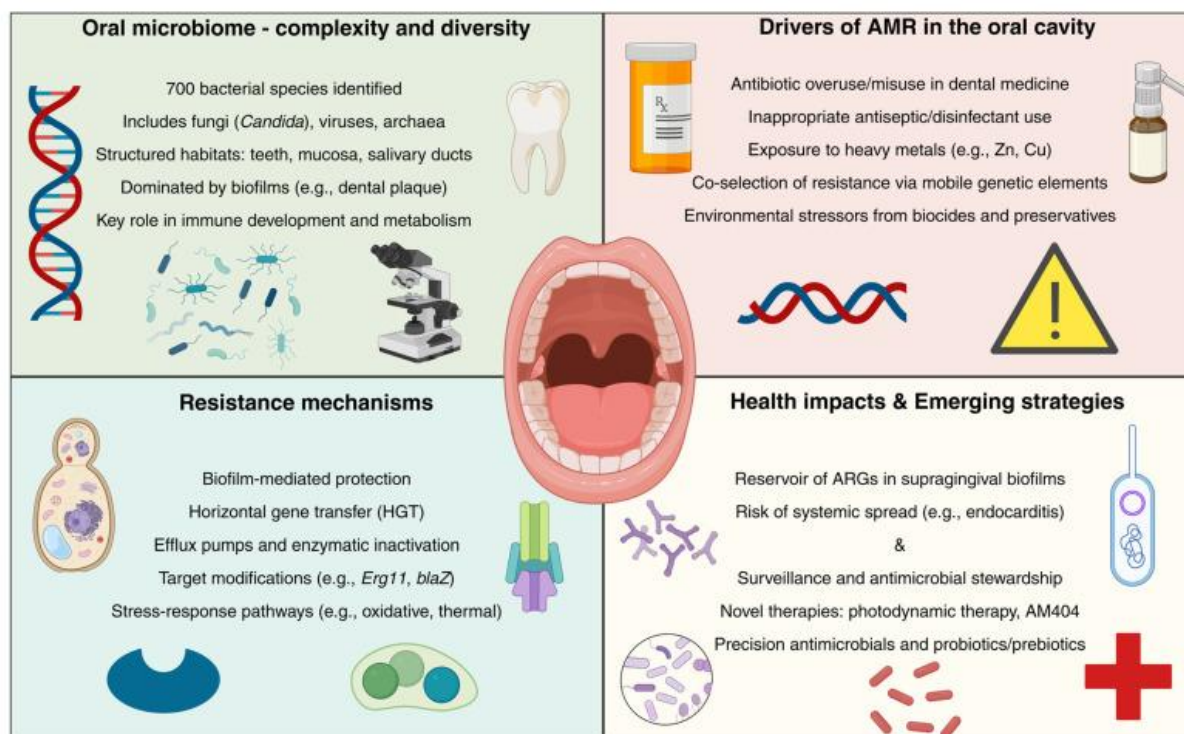


Figura 6. Schema concettuale del rapporto tra flora orale, biofilm, pressione selettiva e resistoma.

Fonte: adattata da Kulis E, Cvitkovic I, Pavlovic N, Kumric M, Rusic D, Bozic J. *A Comprehensive Review of Antibiotic Resistance in the Oral Microbiota: Mechanisms, Drivers, and Emerging Therapeutic Strategies*. *Antibiotics*. 2025;14(8):828. Distribuita con licenza CC BY 4.0.

Quando un impianto si infetta, la scelta antibiotica non dovrebbe essere empirica in modo indiscriminato, né scollegata dal quadro clinico. In presenza di segni modesti e di buona stabilità il trattamento locale può avere la priorità; in presenza di suppurazione, edema importante, dolore crescente, compromissione della guarigione o segni sistemici, l'antibiotico può invece essere ragionevole come supporto al controllo del focolaio. Se disponibile e clinicamente utile, l'esame colturale con antibiogramma può aiutare a orientare la terapia nei casi persistenti, nelle recidive o nelle infezioni atipiche, pur sapendo che in molte infezioni odontogene la flora è mista e che la gestione locale resta indispensabile (Camps-Font et al., 2018; Raghavendra et al., 2005).

La relazione tra i batteri presenti e l'antibiotico scelto è uno dei nodi più importanti dell'appropriatezza prescrittiva. L'amoxicillina viene preferita nei protocolli profilattici perché copre una parte significativa dei batteri orali sensibili e ha

caratteristiche farmacocinetiche favorevoli per la finestra peri-operatoria; l'amoxicillina/acido clavulanico estende la copertura verso i microrganismi produttori di beta-lattamasi, ma questo vantaggio teorico non giustifica automaticamente un uso routinario nelle procedure semplici. Il metronidazolo, al contrario, ha un razionale soprattutto contro gli anaerobi obbligati ed è più facilmente collocabile in scenari terapeutici o combinati, piuttosto che nella profilassi standard dell'implantologia di routine (Huttner et al., 2020; Torof et al., 2023).

Nel cavo orale, i microrganismi coinvolti nelle infezioni peri-implantari e nelle infezioni chirurgiche precoci non appartengono a un unico patogeno dominante, ma a una flora mista: streptococchi orali del gruppo viridans, *Actinomyces*, anaerobi Gram-negativi come *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Fusobacterium*, oltre ad altri batteri del biofilm orale, partecipano con pesi diversi alla colonizzazione del sito chirurgico e alla successiva infiammazione. Nelle infezioni più avanzate, o nei siti già compromessi, può emergere una flora più complessa e disbiotica, con un peso maggiore degli anaerobi e dei batteri associati alla malattia parodontale (Subramani et al., 2009; de Campos Kajimoto et al., 2024). L'interazione tra questi microrganismi e l'antibiotico va però letta su due livelli: oltre alla risoluzione clinica dell'infezione, come schematizzato nella Figura 6, la somministrazione del farmaco agisce anche come un fattore di pressione ambientale, capace di indurre cambiamenti profondi nel resistoma orale - l'insieme dei geni di resistenza presenti nella comunità microbica - favorendo il trasferimento genico orizzontale anche tra specie diverse.

3. Antibiotico-resistenza, microbiota orale e resistoma

3.1 Eventi avversi, appropriatezza prescrittiva e *stewardship*

L'analisi del possibile beneficio della profilassi antibiotica non può prescindere dalla valutazione dei suoi effetti indesiderati. Questo aspetto assume particolare rilievo in implantologia, perché il farmaco viene spesso somministrato a pazienti sistemicamente sani, sottoposti a una procedura elettiva: in questi casi, ogni vantaggio clinico atteso deve essere bilanciato con il rischio, anche se talvolta

modesto, di eventi avversi legati alla terapia antibiotica (Juras et al., 2024; Gillies et al., 2015).

Gli effetti indesiderati più frequenti riguardano soprattutto l'apparato gastrointestinale: diarrea, nausea, vomito e fastidio addominale sono le manifestazioni più comuni. Spesso vengono considerate lievi o autolimitanti, ma non per questo trascurabili, soprattutto quando la prescrizione ha finalità profilattica e non terapeutica. Una revisione sistematica sui danni comuni associati all'amoxicillina ha mostrato che gli eventi gastrointestinali, in particolare la diarrea, sono più frequenti con l'amoxicillina/acido clavulanico rispetto all'amoxicillina semplice (Gillies et al., 2015).

Un altro gruppo di eventi avversi rilevanti è quello delle reazioni di ipersensibilità, che nella maggior parte dei casi si manifestano con rash cutanei, prurito o altre forme di reazione allergica di entità lieve o moderata; più raramente possono verificarsi quadri gravi, fino all'anafilassi. Anche se la frequenza assoluta di questi eventi severi è bassa, la loro rilevanza clinica resta elevata, proprio perché l'antibiotico profilattico viene somministrato a soggetti che, nella maggior parte dei casi, non hanno un'infezione attiva da trattare (Juras et al., 2024; Contaldo et al., 2023).

Oltre agli eventi clinicamente immediati, bisogna considerare anche gli effetti ecologici dell'esposizione antibiotica: gli antibiotici possono alterare il microbiota orale e intestinale, selezionare microrganismi resistenti e favorire condizioni di disbiosi o superinfezioni opportunistiche. La candidosi è un esempio classico di questo tipo di alterazione dell'equilibrio microbico dopo esposizione antibiotica, soprattutto quando il trattamento è non necessario o più prolungato del dovuto (Gillies et al., 2015; Huttner et al., 2020).

Nel contesto odontoiatrico, l'inappropriatezza prescrittiva può assumere forme diverse: prescrizione in assenza di una reale indicazione, scelta di molecole a spettro troppo ampio, dosaggi non ottimali, durata eccessiva della terapia, oppure ricorso all'antibiotico come sostituto di un trattamento locale tempestivo.

Prescrivere troppo è quindi solo una parte del problema: conta altrettanto il modo in cui si prescrive, e tra i fattori che contribuiscono a questa variabilità vi sono la paura delle complicanze infettive, la tendenza alla medicina difensiva,

l'incertezza diagnostica, l'influenza delle abitudini formative, lo scarso aggiornamento rispetto alle linee guida e la pressione del paziente, che spesso si aspetta una prescrizione antibiotica come risposta rapida al problema riferito (Vázquez-Cancela et al., 2024; Săndulescu et al., 2024).

Negli ultimi anni il concetto di antibiotic stewardship si è affermato come riferimento imprescindibile anche in odontoiatria. Con questa espressione si intende un insieme di strategie volte a promuovere un uso responsabile degli antibiotici: scegliere il farmaco corretto, alla dose adeguata, per la durata minima efficace, e solo quando esiste una reale indicazione clinica (PNCAR, 2022-2025; Teoh et al., 2025; Mendez-Romero et al., 2025). Stewardship non significa rifiuto ideologico dell'antibiotico; al contrario, significa preservarne l'efficacia e impiegarlo quando il beneficio atteso è concreto e documentato. In implantologia ciò si traduce nella necessità di valutare criticamente ogni singolo caso clinico, distinguendo le situazioni a basso rischio - nelle quali l'esposizione antibiotica può essere evitabile - da quelle più complesse o selezionate, nelle quali il supporto farmacologico trova una giustificazione più solida.

Questa impostazione è particolarmente coerente con l'oggetto della presente revisione sistematica. Valutare criticamente i protocolli di amoxicillina in chirurgia implantare significa infatti collocarsi pienamente in una logica di stewardship: non chiedersi soltanto se l'antibiotico "funzioni", ma in quali pazienti, in quali tempi, a quale dose, e con quale reale guadagno clinico rispetto ai rischi individuali e collettivi. Il concetto di minimum effective regimen rappresenta proprio la traduzione operativa dei principi di stewardship all'interno della chirurgia implantare contemporanea.

3.2 Antibiotico-resistenza: definizione, meccanismi e rilevanza in Europa e in Italia

L'antibiotico-resistenza, o più correttamente la resistenza antimicrobica quando il discorso si estende anche ad altri agenti, è oggi una delle principali minacce per la salute pubblica mondiale. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si verifica quando batteri, virus, funghi o parassiti non rispondono più ai farmaci antimicrobici; nel caso specifico degli antibiotici, ciò significa che

infezioni un tempo trattabili possono diventare più difficili, e in alcuni casi impossibili, da curare (WHO, 2023).

La portata del fenomeno è stata quantificata in termini che aiutano a comprenderne l'urgenza: si stima che già oggi circa 700.000 persone muoiano ogni anno nel mondo a causa dell'antimicrobico-resistenza, e le proiezioni più allarmanti indicano che, in assenza di interventi efficaci, questa cifra potrebbe arrivare a 10 milioni di decessi annui entro il 2050 — equivalenti a un decesso ogni 3 secondi — con un costo economico stimato fino a 100.000 miliardi di dollari, in larga parte a carico dei paesi in via di sviluppo, dove il divario rispetto alle nazioni più ricche rischierebbe di ampliarsi ulteriormente (O'Neill, 2014; O'Neill, 2016). Sebbene queste stime restino soggette a un margine di incertezza intrinseco a ogni proiezione di lungo periodo, il loro valore non è tanto predittivo quanto programmatico: indicano la direzione di un fenomeno che, senza un cambiamento di rotta nelle abitudini prescrittive, è destinato ad aggravarsi.

La resistenza è in parte un fenomeno biologico naturale, perché i microrganismi hanno una notevole capacità di adattamento; tuttavia, l'uso eccessivo, inappropriato o non ottimale degli antibiotici accelera in modo decisivo questo processo, esercitando una pressione selettiva che favorisce la sopravvivenza dei ceppi resistenti e la diffusione dei relativi determinanti genetici (PNCAR, 2022-2025; Blair et al., 2015).

Dal punto di vista microbiologico i meccanismi di resistenza sono molteplici: i batteri possono produrre enzimi che inattivano l'antibiotico, modificare il bersaglio molecolare del farmaco, ridurne l'ingresso alterando la permeabilità di membrana, oppure espellerlo attivamente con pompe di efflusso. A questi meccanismi si aggiunge il ruolo del biofilm, che crea un microambiente capace di limitare la penetrazione degli antibiotici e di favorire una maggiore tolleranza antimicrobica (Blair et al., 2015; Liu et al., 2024).

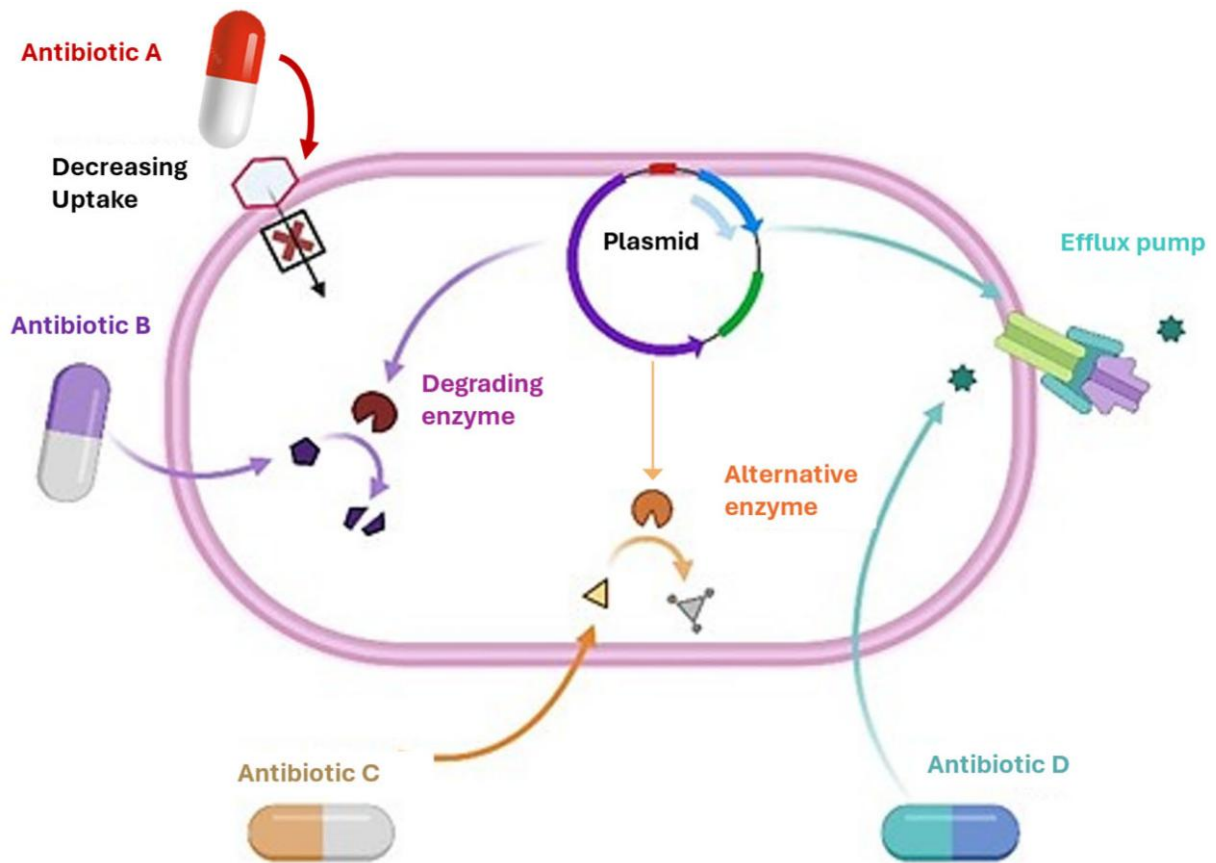


Figura 7. Principali meccanismi molecolari di antibiotico-resistenza nei batteri.

Fonte: adattata da Elshobary ME, Badawy NK, Ashraf Y, Zatioun AA, Masriya HH, Ammar MM, Mohamed NA, Mourad S, Assy AM. Combating Antibiotic Resistance: Mechanisms, Multidrug-Resistant Pathogens, and Novel Therapeutic Approaches: An Updated Review. Pharmaceuticals. 2025;18(3):402. Distribuita con licenza CC BY 4.0.

Un aspetto particolarmente rilevante è che la resistenza non riguarda soltanto il singolo paziente o il singolo episodio infettivo. I geni di resistenza possono diffondersi tra batteri diversi, e l'uso non necessario di antibiotici in un contesto apparentemente limitato contribuisce comunque a un problema collettivo più ampio: per questo oggi la resistenza antimicrobica viene letta in un'ottica One Health, che collega salute umana, salute animale e ambiente (PNCAR, 2022-2025; WHO, 2025).

Nel contesto europeo, la resistenza antimicrobica continua a rappresentare un problema di primo piano, con marcate differenze tra i vari Paesi. I dati di sorveglianza mostrano che, pur in presenza di alcuni segnali favorevoli per specifiche combinazioni patogeno-antibiotico, la diffusione di ceppi resistenti resta elevata in molte aree del continente e richiede ancora strategie coordinate di

sorveglianza, prevenzione e uso appropriato dei farmaci (ECDC, 2025). Anche l'Italia, in particolare, mostra segnali preoccupanti: secondo le stime dell'ECDC, l'antibiotico-resistenza provoca nel nostro Paese circa 12.000 decessi all'anno, con un costo stimato di 2,4 miliardi di euro per il Sistema Sanitario Nazionale e circa 2,7 milioni di giornate di degenza occupate a causa di queste infezioni, collocandolo tra i Paesi con i livelli più elevati di resistenza antimicrobica in Europa (Montalti et al., 2022; ECDC, 2025).

L'Italia occupa in questo quadro una posizione particolarmente delicata: il PNCAR 2022-2025 identifica l'antibiotico-resistenza come una priorità nazionale e adotta un approccio One Health basato su sorveglianza, monitoraggio, prevenzione delle infezioni e uso appropriato degli antibiotici. Anche i dati di consumo confermano la rilevanza del problema: secondo il rapporto AIFA pubblicato nel 2025 sull'utilizzo degli antibiotici in Italia, nel 2024 il nostro Paese si è collocato al settimo posto tra le nazioni europee per consumo di antibiotici, con livelli superiori alla media continentale di oltre il 15%, e ha mostrato un rapporto fra molecole a spettro ampio e a spettro ristretto pari al 13,6%, contro una media europea del 5,5%, tra i più sbilanciati d'Europa verso le molecole a maggior rischio di indurre resistenza. Lo stesso rapporto segnala inoltre un incremento, nella maggior parte delle regioni italiane, del Drug Resistance Index, l'indicatore che combina consumo di antibiotici e resistenza ai farmaci, per microrganismi come *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterococcus faecium* (AIFA, 2025).

Questi dati sono rilevanti non solo dal punto di vista epidemiologico generale: riguardano direttamente anche l'odontoiatria. In un Paese con consumi elevati e un frequente ricorso a molecole a spettro ampio, ogni ambito prescrittivo dovrebbe interrogarsi con particolare attenzione sull'appropriatezza delle proprie pratiche; l'implantologia, che utilizza antibiotici in pazienti spesso sani e per finalità preventive, rientra pienamente in questa riflessione. Valutare se l'amoxicillina, o altri protocolli profilattici, siano davvero necessari nei pazienti sani significa quindi inserirsi anche in una questione di salute pubblica nazionale ed europea.

3.3 Impatto dell'antibiotico sul microbiota orale e sul resistoma

L'interesse per la profilassi antibiotica in chirurgia implantare si estende al di là della prevenzione delle infezioni post-operatorie, fino a comprendere le conseguenze microbiologiche che l'antibiotico può determinare sul microbiota orale. Il cavo orale ospita una comunità microbica complessa e dinamica, composta da batteri, funghi, virus e altri microrganismi che, in condizioni di equilibrio, contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi locale. La somministrazione di un antibiotico, anche per un periodo breve, può modificare temporaneamente questo equilibrio, selezionando popolazioni meno sensibili e alterando la composizione della flora residente (Wexell et al., 2016; de Campos Kajimoto et al., 2024).

Negli ultimi anni questo tema è stato approfondito anche attraverso il concetto di resistoma orale, cioè l'insieme dei geni di resistenza presenti nel microbiota del cavo orale. La letteratura più recente invita a guardare alla cavità orale non solo come sede di infezione locale, ma anche come potenziale serbatoio di geni di resistenza trasferibili tra specie diverse. In particolare, l'esposizione all'amoxicillina può selezionare determinanti genetici specifici, come i geni *bla*TEM o *cfxA*, che rappresentano i principali marcatori molecolari dell'espansione del resistoma orale dopo la profilassi (Kulis et al., 2025). Ciò che è in gioco, quindi, va oltre la semplice sopravvivenza di batteri già resistenti: comprende anche la pressione selettiva che l'antibiotico esercita su un ecosistema microbico molto ricco e interconnesso (Sukumar et al., 2024; Dave e Tattar, 2025).

Un dato particolarmente interessante per questa tesi è che anche una singola dose di amoxicillina può produrre modificazioni misurabili, almeno transitorie, in alcuni distretti del microbiota orale. Wexell e collaboratori hanno mostrato che una dose singola di 2 g di amoxicillina è in grado di influenzare in modo significativo soprattutto la flora streptococcica del solco gengivale, proprio nell'intervallo temporale in cui il farmaco raggiunge concentrazioni attive nel plasma e nei tessuti (Wexell et al., 2016).

Queste osservazioni sono importanti perché mostrano che la profilassi non è microbiologicamente neutra. Anche quando l'effetto clinico appare modesto o favorevole sul piano della prevenzione infettiva, il farmaco può comunque determinare una perturbazione dell'ecosistema orale. Studi condotti in ambito di chirurgia orale hanno inoltre mostrato che l'uso di amoxicillina può associarsi a cambiamenti più prolungati del microbioma e ad alterazioni di alcuni determinanti di resistenza, suggerendo che l'impatto dell'esposizione antibiotica possa estendersi oltre la sola finestra peri-operatoria (Menon et al., 2019).

Dal punto di vista biologico, questo tema si collega direttamente alla nozione di biofilm. I batteri che sopravvivono all'esposizione antibiotica e riescono ad aderire alle superfici orali o implantari possono organizzarsi in comunità strutturate, all'interno delle quali la tolleranza agli antimicrobici aumenta e l'eradicazione diventa più difficile. Di conseguenza, l'antibiotico può ridurre alcune popolazioni sensibili, ma al tempo stesso favorire un ambiente selettivo in cui i microrganismi più adattati, o i geni di resistenza, acquisiscono maggiore rilevanza ecologica (Subramani et al., 2009; Liu et al., 2024).

Per una revisione sistematica focalizzata sull'amoxicillina, questo argomento assume un rilievo particolare. Se il farmaco è il più studiato e il più usato nei protocolli profilattici dei pazienti non allergici, non basta valutarne l'effetto sul fallimento implantare o sulle infezioni post-operatorie: occorre considerare anche il possibile impatto sulla flora orale e sul resistoma, per arrivare a una lettura più ampia e più attuale del rapporto rischio-beneficio della profilassi antibiotica in implantologia (Dave e Tattar, 2025; Kulis et al., 2025).

Nella profilassi antibiotica in chirurgia implantare, il concetto di beneficio clinico va quindi distinto dal costo ecologico del trattamento. Il primo riguarda l'eventuale riduzione di infezioni post-operatorie, fallimenti precoci o altre complicanze biologiche; il secondo comprende invece l'insieme delle conseguenze meno visibili ma non meno importanti, come la selezione di ceppi resistenti, l'alterazione del microbiota, l'aumento della pressione selettiva e la possibile diffusione di geni di resistenza, nell'organismo del paziente e, più in generale, nella collettività (WHO, 2023; Blair et al., 2015).

Il punto cruciale, allora, riguarda meno l'esistenza di un qualche effetto teorico dell'antibiotico, e più la sua effettiva rilevanza clinica: solo se sufficientemente significativa può compensare il costo biologico ed ecologico dell'esposizione (Momand et al., 2024; WHO, 2023).

3.4 Prescrizione odontoiatrica, dati di consumo e implicazioni cliniche della resistenza

Questo vale soprattutto nei pazienti sani sottoposti a implantologia di routine, dove il fallimento precoce resta un evento raro ma clinicamente significativo, con conseguenze che comprendono perdita di osso duro e di tessuti molli, peggioramento del sito ricevente, costi biologici ed economici maggiori e una maggiore complessità per un futuro ritrattamento. Proprio per questo il clinico tende spesso a prescrivere antibiotici anche quando il beneficio assoluto resta incerto. La sfida attuale, quindi, è proteggere il paziente dalle infezioni senza alimentare inutilmente il costo individuale e collettivo dell'esposizione antimicrobica (Esposito et al., 1998; Momand et al., 2024).

Per rallentare questa traiettoria è necessario mirare meglio le prescrizioni: usare l'antibiotico quando il rapporto rischio-beneficio è davvero favorevole, preferire il farmaco più appropriato e con lo spettro più ristretto compatibile con l'indicazione, limitare la durata al minimo necessario, evitare combinazioni senza un reale vantaggio clinico e investire di più nella prevenzione locale delle infezioni. Significa anche comunicare meglio con il paziente, spiegando che l'assenza di antibiotico non equivale a un trattamento meno attento, ma spesso a una scelta più corretta e più sicura (PNCAR, 2022-2025; Teoh et al., 2025).

Sul piano della salute pubblica, l'antibiotico-resistenza si traduce in ricoveri più lunghi, maggiore complessità di trattamento, necessità di farmaci più costosi o più tossici e, nei casi più gravi, in un aumento della mortalità. Non è soltanto un problema microbiologico astratto: ogni prescrizione inutile esercita una pressione selettiva che si somma a quella generata in altri ambiti medici e veterinari. Il rischio di una futura era post-antibiotica, nel linguaggio della sanità pubblica, richiama proprio la possibilità che infezioni un tempo facilmente controllabili tornino a essere difficili da trattare (WHO, 2023; ECDC, 2025).

La diffusione dell'uso non è priva di conseguenze. I farmaci antibiotici sono da tempo tra le classi più frequentemente coinvolte negli eventi avversi da farmaci che portano a visite in pronto soccorso, soprattutto per reazioni allergiche e disturbi gastrointestinali. Nella popolazione adulta statunitense, un'analisi nazionale ha stimato che gli antibiotici fossero coinvolti nel 13,7% di tutte le visite in pronto soccorso per eventi avversi da farmaci; studi precedenti avevano già descritto oltre 142.000 accessi annui attribuibili agli antibiotici sistemici, con netta predominanza delle reazioni allergiche. Anche una prescrizione apparentemente semplice e breve, quindi, non dovrebbe essere considerata neutra (Geller et al., 2018; Shehab et al., 2008; Budnitz et al., 2021).

In alcuni sondaggi clinici sul posizionamento implantare, la maggioranza dei dentisti riferisce di prescrivere antibiotici in modo routinario o quasi routinario, mentre solo una minoranza dichiara di non utilizzarli mai. Questa variabilità non si limita alla decisione di prescrivere o meno, ma coinvolge anche il tipo di molecola, il dosaggio, il momento della somministrazione e la durata del trattamento: nella pratica reale il comportamento prescrittivo resta quindi fortemente influenzato da abitudini locali, formazione ricevuta e percezione del rischio, più che da un consenso condiviso sul protocollo ideale (Salgado-Peralvo et al., 2019; Becker et al., 2024; Peter et al., 2024).

La rilevanza del tema emerge anche dai dati prescrittivi. Negli Stati Uniti i dentisti rappresentano stabilmente una quota importante delle prescrizioni antibiotiche ambulatoriali: analisi recenti collocano questa quota intorno al 10% del totale, con oscillazioni tra il 9,8% e il 12,1% nel periodo 2018-2022. È un dato tutt'altro che marginale, perché mostra come l'odontoiatria contribuisca in modo sostanziale all'esposizione antimicrobica della popolazione; parallelamente, studi sulle abitudini prescrittive in implantologia hanno documentato un'ampia variabilità dei protocolli e, in diversi contesti, una tendenza a prescrivere antibiotici anche negli impianti di routine in pazienti sani (Ramanathan et al., 2023; Huynh et al., 2025).

4. Contraddizioni della letteratura, gap e obiettivi della revisione sistematica

4.1 Contraddizioni della letteratura scientifica e gap esistenti

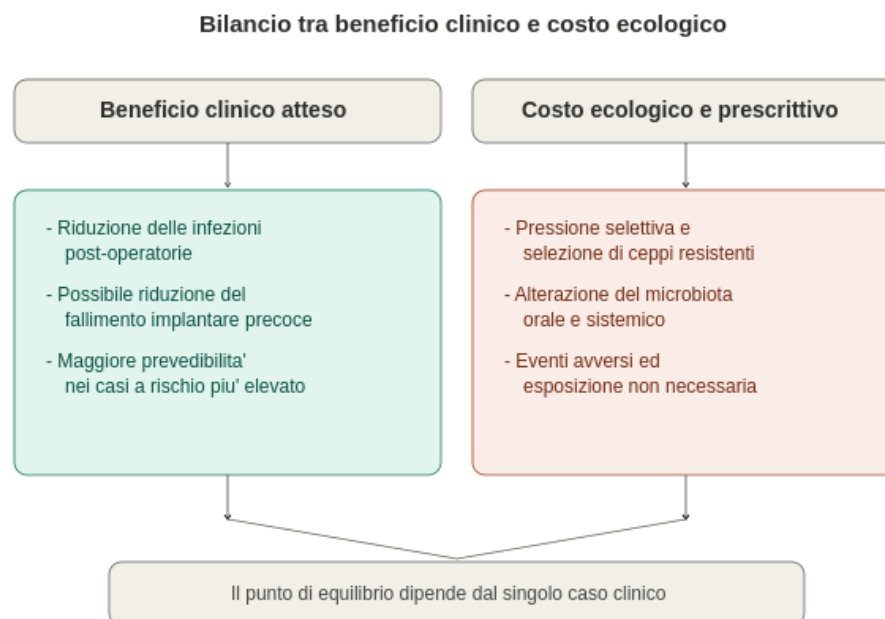


Figura 8. Rappresentazione concettuale del bilanciamento tra beneficio clinico atteso e costo ecologico/prescrittivo dei diversi approcci profilattici.

Uno degli aspetti che più giustificano una revisione sistematica su questo argomento è la presenza, nella letteratura scientifica, di risultati non sempre concordi. Alcuni studi e meta-analisi hanno suggerito un possibile beneficio della singola dose pre-operatoria di amoxicillina nella riduzione dei fallimenti implantari precoci; altri lavori, invece, non hanno trovato differenze statisticamente o clinicamente significative tra pazienti trattati e non trattati, soprattutto quando l'intervento riguarda soggetti sani sottoposti a chirurgia non complessa (Esposito et al., 2008; Sánchez et al., 2018; Momand et al., 2024; Veitz-Keenan, 2015).

Le discrepanze tra gli studi dipendono in parte dall'eterogeneità dei protocolli analizzati. La letteratura non confronta semplicemente "antibiotico sì o no", ma protocolli molto diversi tra loro - dose singola pre-operatoria, copertura pre- e post-operatoria, sola terapia post-operatoria, regimi ultrabrevi, regimi prolungati, dosaggi diversi di amoxicillina - e questa variabilità rende difficile un confronto

diretto, il che può spiegare perché i risultati complessivi siano talvolta difficili da interpretare in modo univoco (Sánchez et al., 2018; Tan et al., 2023).

Un'ulteriore fonte di eterogeneità riguarda gli outcome considerati: alcuni studi adottano come endpoint principale il fallimento precoce dell'impianto, altri l'infezione post-operatoria, altri ancora il dolore, l'edema o le complicanze locali. Le definizioni di fallimento, successo o infezione, inoltre, non sono sempre del tutto sovrapponibili, e questo limita la comparabilità dei risultati anche quando il protocollo farmacologico sembra simile (Albrektsson et al., 1986; Torof et al., 2023).

Vi sono poi differenze legate alle popolazioni cliniche incluse: in alcuni studi i pazienti sono sistemicamente sani e sottoposti a chirurgia implantare semplice, in altri vengono inclusi casi con impianti multipli, procedure di rigenerazione ossea, impianti immediati o situazioni a rischio biologico più elevato. È quindi plausibile che il reale beneficio della profilassi vari in base alla complessità del caso, ma che questo effetto venga in parte mascherato quando casistiche molto diverse vengono aggregate nella stessa analisi (Canullo et al., 2020; Romandini et al., 2019).

Nonostante l'abbondanza relativa di studi sull'argomento, la letteratura presenta ancora numerosi gap che rendono difficile arrivare a conclusioni definitive. Un primo limite riguarda proprio l'eterogeneità dei protocolli, che differiscono per dose, momento di somministrazione, durata del trattamento ed eventuale associazione con una terapia post-operatoria; un secondo aspetto critico è la non uniformità degli outcome; un terzo limite, forse il più importante per questa tesi, riguarda la scarsa attenzione dedicata agli esiti microbiologici ed ecologici. Gran parte degli studi si concentra sugli esiti clinici immediati, mentre sono molto meno numerosi i lavori che valutano in modo diretto l'impatto dell'antibiotico sul microbiota orale, sul resistoma o sulla selezione di batteri resistenti: spesso ci si limita alla conta batterica totale, senza considerare la presenza di specifici determinanti genetici di resistenza, come i geni blaTEM o cfxA (Menon et al., 2019; Dave e Tattar, 2025).

La letteratura, inoltre, non è univoca sul reale valore aggiunto della terapia post-operatoria. Diverse review suggeriscono che prolungare il trattamento dopo l'intervento non porti benefici chiari nei pazienti sani sottoposti a chirurgia

implantare semplice, ma i confronti diretti tra protocolli restano relativamente pochi e non sempre metodologicamente omogenei. Resta infine la necessità di distinguere più nettamente tra casi semplici e casi complessi: l'effetto di un protocollo antibiotico potrebbe non essere lo stesso in un singolo impianto inserito in un paziente sano rispetto a una chirurgia con rigenerazione ossea, impianti immediati o altri fattori di rischio locali e sistemici. La mancata separazione di questi scenari contribuisce alla variabilità dei risultati e resta uno dei motivi principali per cui la letteratura attuale non permette ancora conclusioni del tutto univoche.

4.2 Razionale della revisione sistematica e obiettivi della tesi

Dalle considerazioni esposte nei paragrafi precedenti emerge con chiarezza il razionale di questa revisione sistematica. Da un lato la profilassi antibiotica in chirurgia implantare continua a essere una pratica molto diffusa; dall'altro le evidenze disponibili non sono del tutto concordi, soprattutto quando l'attenzione si concentra sui pazienti sani e sulle procedure implantari non complesse (Torof et al., 2023; Momand et al., 2024).

A questa incertezza clinica si aggiunge un contesto più ampio, segnato dalla crescente rilevanza dell'antibiotico-resistenza, dall'esigenza di ridurre le prescrizioni inappropriate e dalla necessità di valutare con più attenzione il rapporto tra beneficio clinico e costo ecologico dell'antibiotico. In questo scenario, continuare a usare protocolli estesi o non standardizzati senza una base di evidenze solida rischia di entrare in contrasto con i principi di stewardship e con le attuali strategie di sanità pubblica (WHO, 2023; AIFA, 2025; PNCAR, 2022-2025).

La revisione sistematica si giustifica quindi come strumento necessario per sintetizzare criticamente la letteratura disponibile, distinguere tra i diversi protocolli di amoxicillina studiati, valutarne l'efficacia clinica reale e discuterla alla luce dei rischi biologici e microbiologici legati a un uso non sempre indispensabile degli antibiotici. Il lavoro non vuole quindi soltanto rispondere alla domanda se la profilassi sia utile, ma anche chiarire in quali forme, in quali pazienti e con quali limiti possa essere considerata appropriata.

L'obiettivo generale di questa tesi è valutare criticamente l'influenza della prescrizione antibiotica sistemica sul successo della chirurgia implantare nei pazienti sani, con particolare attenzione ai protocolli basati su amoxicillina e al loro possibile impatto sul microbiota orale e sul resistoma.

Più nel dettaglio, la revisione si propone di valutare se la prescrizione antibiotica sistemica influenzi la sopravvivenza implantare, le infezioni post-operatorie e gli altri outcome clinici in chirurgia implantare; di confrontare i diversi protocolli di amoxicillina descritti in letteratura, distinguendo tra assenza di profilassi, singola dose pre-operatoria, terapia pre- e post-operatoria e altri regimi; di analizzare se la terapia post-operatoria offra reali vantaggi aggiuntivi rispetto ai protocolli più brevi nei pazienti sani; di discutere il rapporto tra efficacia clinica, eventi avversi, impatto sul microbiota orale e rischio di antibiotico-resistenza; e infine di individuare, alla luce delle evidenze disponibili e dei principi di antibiotic stewardship, il protocollo più adeguato e proporzionato nei pazienti sistemicamente sani sottoposti a inserimento implantare.

In questo modo, la tesi intende contribuire a una lettura più critica e aggiornata della profilassi antibiotica in implantologia, estendendo lo sguardo dalla sola prevenzione delle complicanze immediate alle implicazioni microbiologiche, ecologiche e prescrittive che oggi accompagnano ogni scelta terapeutica. La centralità attribuita all'amoxicillina deriva dal fatto che rappresenta il principale riferimento nei pazienti non allergici alle penicilline; il richiamo ad altre molecole, incluso il metronidazolo, permette comunque di collocare la questione in un ragionamento più ampio su spettro antibiotico, appropriatezza prescrittiva e costo ecologico della profilassi. In definitiva, questa revisione sistematica nasce da una doppia esigenza: rispondere a una domanda di efficacia, ma anche a una di proporzionalità terapeutica.

MATERIALI E METODI

La presente revisione sistematica è stata condotta con l'obiettivo di valutare, nei pazienti sistemicamente sani sottoposti a chirurgia implantare, l'influenza della prescrizione antibiotica sistemica sulla sopravvivenza implantare precoce, sulle complicanze infettive postoperatorie e, quando riportati, sui parametri microbiologici correlati alla colonizzazione peri-implantare e all'antibiotico-resistenza.

L'impostazione metodologica della revisione è stata sviluppata secondo una struttura sistematica ispirata ai principi del PRISMA 2020 statement, adattata alle caratteristiche del materiale raccolto per la presente tesi e all'eterogeneità dei trial inclusi, ed è stata registrata in PROSPERO, il registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche PROSPERO 2026 CRD420261284568.

Quesito di ricerca e modello PICO

Il quesito di ricerca è stato formulato secondo il modello PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), al fine di definire in modo preciso l'ambito dell'indagine. La focused question della revisione è stata la seguente: "Nei pazienti sani sottoposti ad inserzione implantare, la prescrizione di amoxicillina con diverse posologie, rispetto ad altri antibiotici o a nessuna prescrizione antibiotica, influenza gli outcome clinici e microbiologici?".

Elemento PICOT	Definizione
P – Population	Pazienti sani sottoposti a inserzione di impianti dentali.
I – Intervention	Prescrizione sistemica di amoxicillina.
C – Comparison	Prescrizione di amoxicillina con una diversa posologia oppure prescrizione di altri antibiotici oppure nessuna prescrizione antibiotica.

O – Outcomes	Effetti avversi, reazioni allergiche, complicanze post-operatorie, sopravvivenza implantare, cambiamenti nel microbiota o microbioma o resistoma orale.
--------------	---

5. Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca sistematica della letteratura è stata condotta da due revisori indipendenti (MM e FB) utilizzando i database elettronici PubMed/MEDLINE e Scopus.

La stringa di ricerca ha incluso una combinazione delle seguenti parole chiave: “antibiotics”, “amoxicillin”, “metronidazole”, “dental implant”, “implantology” e “oral implant”. I termini sono stati combinati mediante gli operatori booleani OR e AND.

La seguente strategia di ricerca è stata applicata sia in PubMed sia in Scopus come ricerca per parole libere, mantenendo invariati gli operatori booleani e i termini principali:

(antibiotics OR amoxicillin OR metronidazole) AND ("dental implant" OR implantology OR "Oral implant")

Una prima ricerca esplorativa effettuata su PubMed in data 11.12.2024 aveva identificato 88 articoli. Un successivo aggiornamento, eseguito in data 09.04.2025, aveva restituito 1327 record. La ricerca definitiva utilizzata per il processo di selezione è stata effettuata in data 18.04.2026 e ha identificato 1025 record in PubMed e 1856 record in Scopus.

Sono stati applicati limiti relativi all’anno di pubblicazione: sono stati considerati eleggibili solo gli articoli pubblicati dal 2000 in poi. Non sono stati applicati limiti di lingua.

L’elenco dei riferimenti bibliografici degli articoli inclusi e delle revisioni sistematiche riguardanti l’uso degli antibiotici in implantologia è stato inoltre esaminato manualmente per identificare ulteriori studi potenzialmente rilevanti. Attraverso questa ricerca manuale sono stati individuati due studi aggiuntivi, non selezionati direttamente dalla ricerca principale nei database ma identificati a

partire dalla revisione sistematica di Roca-Millan et al. (2021), reperita tramite PubMed: Moslemi et al. (2015) e Andrade et al. (2017).

Il processo di identificazione e selezione degli studi è stato rappresentato graficamente mediante diagramma di flusso PRISMA, documentando il passaggio dai record inizialmente identificati alla selezione finale degli studi inclusi nella revisione.

6. Criteri di eleggibilità

Sono stati considerati eleggibili esclusivamente studi clinici randomizzati controllati condotti su esseri umani, riguardanti pazienti sani sottoposti a chirurgia implantare, con almeno 20 pazienti inclusi, full text disponibile e descrizione chiaramente riportata del protocollo antibiotico studiato.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
• Studi clinici randomizzati controllati (RCT). • Studi condotti su esseri umani • Pazienti sani • Almeno 20 pazienti inclusi • Full text disponibile. • Prescrizione antibiotica chiaramente descritta • Articoli pubblicati dal 2000 in poi.	• Studi in vitro. • Studi su animali. • Studi secondari • Editoriali, expert opinions • Studi su mini-impianti o viti ortodontiche • Studi che includono pazienti per i quali la profilassi antibiotica era stata prescritta per la loro storia clinica (es. endocardite) • Studi che investigano la terapia antibiotica locale • Studi ridondanti

7. Selezione degli studi

Dopo la ricerca definitiva, i record identificati nei database PubMed e Scopus sono stati raccolti e confrontati. Sono stati individuati 2881 record complessivi; dopo la rimozione di 422 duplicati, 2459 record sono stati sottoposti a screening per titolo e abstract.

I due revisori (MM e FB) hanno eseguito in modo indipendente lo screening dei titoli e degli abstract, al fine di individuare gli studi potenzialmente idonei all'inclusione nella revisione. Gli articoli chiaramente non pertinenti sono stati esclusi in questa fase.

Le principali ragioni di esclusione durante lo screening di titolo e abstract sono state: studi secondari, studi osservazionali o non randomizzati, studi in vitro o su animali, studi non condotti su pazienti sani, studi riguardanti argomenti non pertinenti al quesito di ricerca, oppure studi nei quali l'intervento antibiotico non era correlato alla chirurgia implantare.

Al termine dello screening di titolo e abstract, 18 articoli provenienti dalla ricerca nei database sono stati selezionati per la valutazione del testo completo. I full text degli articoli potenzialmente eleggibili sono stati reperiti e valutati indipendentemente dai due revisori. Dopo la lettura integrale, tutti i 18 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione prestabiliti. A questi sono stati aggiunti due studi identificati tramite ricerca manuale delle bibliografie e della revisione sistematica di Roca-Millan et al. (2021), per un totale finale di 20 studi inclusi nella revisione sistematica.

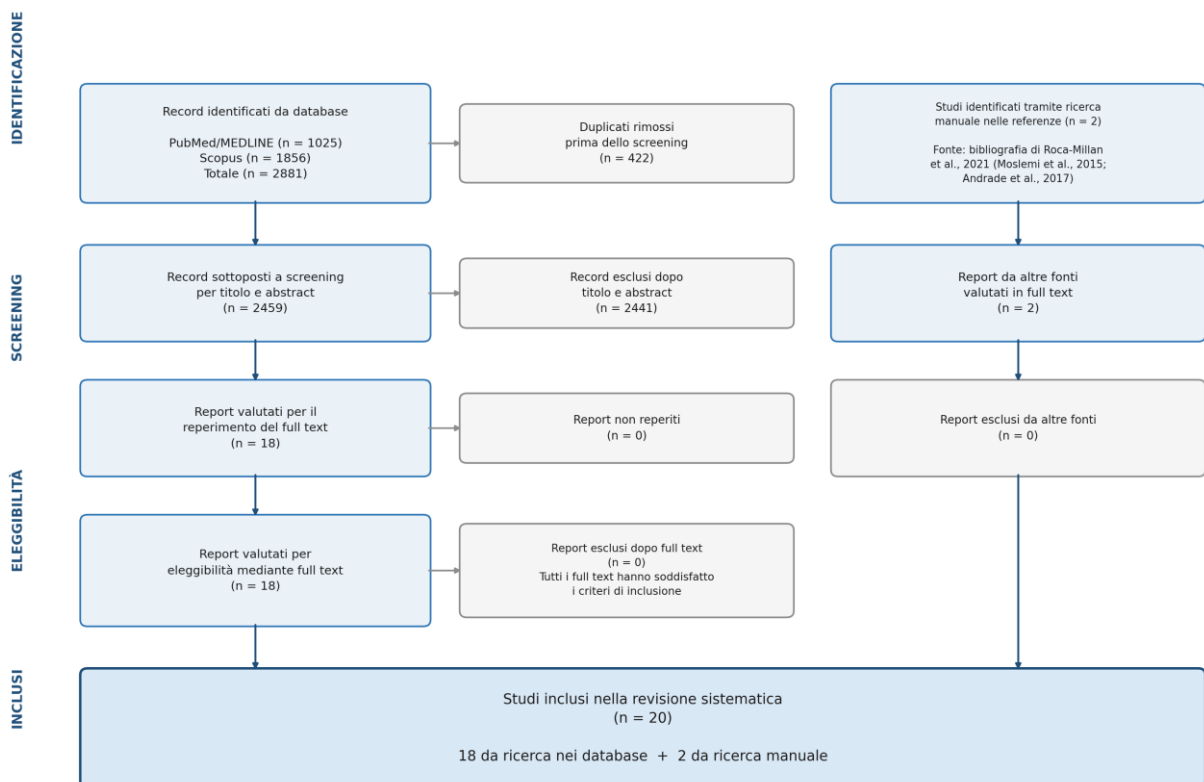
Nei casi di disaccordo tra i due revisori riguardo all'inclusione di uno studio, la discrepanza è stata risolta mediante discussione e, quando necessario, mediante consultazione di un terzo autore (MM), fino al raggiungimento del consenso.

Nessuno strumento di automazione è stato utilizzato durante il processo di selezione degli studi. L'accordo tra i due revisori nella selezione degli articoli a testo completo è stato valutato confrontando le rispettive liste indipendenti di studi ritenuti eleggibili.

Su un totale di 20 articoli ritenuti eleggibili a testo completo, l'accordo tra i due revisori è stato valutato confrontando le rispettive liste indipendenti. Il revisore MM ha portato a valutazione del testo completo 20 articoli, comprensivi dei 18 identificati tramite la ricerca nei database e dei 2 individuati tramite ricerca manuale delle bibliografie (Moslemi et al., 2015 e Andrade et al., 2017); il revisore FB ne ha identificati indipendentemente 18, corrispondenti esclusivamente ai risultati della ricerca nei database, tutti compresi nella lista del primo revisore. Dopo discussione tra i due revisori, tutti i 20 articoli sono stati ritenuti eleggibili e inclusi nella revisione, con un accordo grezzo iniziale del 90% (18/20). Il coefficiente Kappa di Cohen non è stato calcolato per questo confronto poiché nessuno dei due

revisori ha formalmente escluso, in modo indipendente, alcuno degli articoli risultati eleggibili: la totalità dei disaccordi era dovuta alla mancata identificazione di due studi da parte di un revisore, e non a un giudizio di non-eleggibilità espresso su uno studio già individuato da entrambi. In una situazione di questo tipo, in cui una delle due categorie di giudizio (“escluso”) non è mai stata utilizzata da uno dei due revisori, il coefficiente Kappa risulta matematicamente non informativo (tende a zero indipendentemente dal livello reale di accordo); per questo motivo si è scelto di riportare la sola percentuale di accordo grezzo, più trasparente e interpretabile in questo contesto specifico.

Diagramma di flusso PRISMA 2020 del processo di identificazione e selezione degli studi



8. Estrazione dei dati e sintesi dei risultati

L'estrazione dei dati è stata condotta indipendentemente da due revisori (MM e FB), utilizzando un foglio Excel appositamente predisposto per questa revisione.

Per ciascuno studio incluso sono state raccolte in modo sistematico le seguenti informazioni:

- o titolo dello studio;
- o primo autore;
- o anno di pubblicazione;
- o disegno dello studio;
- o numero di pazienti inclusi;
- o numero di impianti inseriti;
- o protocollo antibiotico testato, specificando tipo di farmaco e posologia;
- o caratteristiche del gruppo di confronto o controllo;
- o outcomes;
- o Risultati;
- o eventuale riferimento al tema dell'antibiotico-resistenza.

Eventuali discrepanze tra i due revisori durante l'estrazione dei dati sono state risolte mediante discussione e consenso. In caso di informazioni mancanti o non chiaramente riportate, i dati sono stati indicati come non disponibili.

I risultati principali degli studi inclusi sono stati sintetizzati in forma descrittiva e tabellare. Le caratteristiche metodologiche degli studi, i protocolli antibiotici utilizzati e gli outcome clinici valutati sono stati presentati nella sezione dei risultati. Nessuno strumento di automazione è stato utilizzato nel processo di estrazione dei dati.

8.1 Outcome considerati

Gli outcome considerati sono stati la sopravvivenza implantare, l'infezione postoperatoria del sito chirurgico, il dolore e la morbidità post-operatoria, gli eventi avversi correlati al trattamento antibiotico, i dati microbiologici relativi alla colonizzazione batterica peri-implantare, alla selezione di ceppi resistenti o a riferimenti espliciti al resistoma orale.

9. Valutazione della qualità metodologica e rischio di bias

La qualità metodologica e il rischio di bias degli studi inclusi sono stati valutati da due revisori indipendenti (MM e FB). Poiché la revisione ha incluso studi clinici randomizzati controllati, la valutazione del rischio di bias è stata eseguita utilizzando il tool Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2).

Questo strumento permette di valutare diversi domini metodologici, tra cui il processo di randomizzazione, le deviazioni dagli interventi previsti, la completezza dei dati sugli outcome, la misurazione degli outcome e la selezione dei risultati riportati.

Gli studi sono stati classificati come:

- Basso rischio di bias: studi giudicati a basso rischio in tutti i domini RoB 2.
- Alcune preoccupazioni: studi che presentano alcune preoccupazioni in uno o più domini RoB 2.
- Alto rischio di bias: studi giudicati ad alto rischio in almeno un dominio RoB 2.

La certezza complessiva delle prove per ciascun esito nella revisione è stata valutata utilizzando l'approccio Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ed è stata classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa. Una tabella Summary of Findings (SoF) è stata sviluppata seguendo le raccomandazioni GRADE per tutti gli esiti principali, in accordo con le indicazioni del RoB 2.

In caso di disaccordo tra i due revisori, la valutazione finale è stata definita tramite discussione e, se necessario, mediante consultazione di un terzo autore (MM), fino al raggiungimento del consenso.

10. Risultati

10.1 Selezione degli studi

Il processo di identificazione e selezione, descritto in dettaglio nella sezione Materiali e Metodi, è illustrato nel diagramma di flusso PRISMA (Figura 9) e ha portato all'inclusione finale di 20 studi clinici randomizzati controllati (RCT), tutti

condotti su soggetti umani sistemicamente sani sottoposti a chirurgia implantare; nessuno studio osservazionale o condotto su animali è stato incluso nell'analisi.

10.2 Caratteristiche generali degli studi inclusi

Tutti i 20 studi inclusi erano trial clinici randomizzati controllati, pubblicati tra il 2008 e il 2025, condotti su pazienti sottoposti a chirurgia implantare. La dimensione campionaria variava ampiamente, da un minimo di 23 pazienti arruolati (Moslemi et al., 2016) a un massimo di 509 (Esposito et al., 2010). L'amoxicillina è stata l'antibiotico testato come farmaco di prima scelta in tutti i 20 studi inclusi, somministrata secondo protocolli eterogenei: dose singola pre-operatoria (range 1-3 g), dose singola seguita da regime post-operatorio prolungato (da 2 a 7 giorni), oppure unicamente in fase post-operatoria. L'unica eccezione parziale è rappresentata dallo studio di Kashani et al. (2019), il cui protocollo prevedeva amoxicillina 2 g come prima scelta, con clindamicina 600 mg come alternativa nei soli pazienti allergici alla penicillina. Il gruppo di confronto era costituito da placebo nella maggioranza degli studi ($n = 14$), da nessun trattamento antibiotico ($n = 3$), oppure da un diverso regime di amoxicillina, in assenza di un gruppo placebo o non trattato ($n = 3$). Gli esiti clinici valutati comprendevano principalmente la sopravvivenza/fallimento implantare precoce, le complicanze infettive post-operatorie, il dolore e il gonfiore post-operatorio (VAS), e — in un numero limitato di studi — parametri microbiologici relativi alla colonizzazione batterica peri-implantare e alla flora orale. Le caratteristiche complete di ciascuno studio sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8. Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica (n = 20).

Abbreviazioni: AB = antibiotico; CHX = clorexidina; GBR = rigenerazione ossea guidata; NS = non statisticamente significativo; OR = odds ratio; pz. = pazienti; RCT = randomized controlled trial; sett. = settimane; VAS = visual analogue scale.

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
A. Amoxicillina vs. placebo/nessun trattamento — disegni con gruppo di confronto non-attivo (n = 14 studi; in Caiazzo et al., 2011, il braccio di confronto è privo di placebo)								
Nolan, R. 2014	RCT prospettico, placebo- controllato, doppio cieco	55 pz. (27 test / 28 controllo) / 82 impianti	Amoxicillina 3 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria; nessun antibiotico post- operatorio	Placebo orale (capsule di zucchero) 1 h pre- operatoria	Osteointegrazio ne/sopravviven za implantare; morbilità post- op. (gonfiore, ecchimosi, deiscenza, suppurazione); dolore (VAS)	Sopravvivenza implantare: Amoxicillina 27/27 (100%) — Placebo 23/28 (82%); 5 fallimenti, tutti nel gruppo placebo (p = 0,0515). Morbilità post-op. (gonfiore, deiscenza, ecchimosi, suppurazione): nessuna differenza significativa tra Amoxicillina e Placebo (tutti p > 0,05; ecchimosi a 2 gg p = 0,0511, borderline). Dolore e analgesici: significativamente maggiori nel gruppo Placebo a 7 gg (VAS p = 0,016; paracetamolo p = 0,008); non significativi a 2 gg.	Sì (narrativa): dose singola pre-op a basso rischio di indurre resistenza vs regimi prolungati. Non misurata sperimentalmente.	Link
Anitua, E. 2009	RCT multicentrico , placebo- controllato, doppio cieco	105 pz. (52 / 53) / 105 impianti	Amoxicillina 2 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria	Placebo identico, 1 h pre-operatoria	Infezioni post- operatorie / infection-free time; fallimento implantare; effetti avversi; flora saprofita della mucosa buccale	Infezioni post-operatorie: Amoxicillina 6/52 — Placebo 6/53 (NS, log-rank p = 0,960). Fallimento implantare: Amoxicillina 2 impianti persi — Placebo 2 impianti persi. Eventi avversi: nessun effetto avverso maggiore correlato all'antibiotico. Flora saprofita della mucosa buccale: nessuna differenza significativa tra i gruppi (p = 0,362).	Sì (narrativa). Microbiologia: nessuna alterazione significativa della flora orale. Microbioma/resistoma non valutati.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Esposito, M. 2008	RCT multicentrico , placebo- controllato, doppio cieco	330 randomizza ti, 316 analizzati (158 / 158) / 696 impianti	Amoxicillina 2 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria	Placebo identico, 1 h pre-operatoria	Fallimento implantare/pro tesico a 4 mesi; complicanze biologiche; eventi avversi	Fallimento implantare a 4 mesi: Amoxicillina 2/158 — Placebo 9 impianti in 8/158 pazienti (p = 0,104, NS, ma 4 volte più fallimenti nel placebo). Fallimento protesico: Amoxicillina 2/158 — Placebo 4/158 (p = 0,684, NS). Complicanze biologiche post-op.: Amoxicillina 7 casi totali — Placebo 4 casi totali (1 sett. 4 vs 2; 2 sett. 1 vs 1; 4 mesi 2 vs 1), nessuna differenza significativa ai diversi follow-up. Eventi avversi: 1/158 in ciascun gruppo a 1 settimana.	Sì (narrativa, rischio generale legato all'uso diffuso di antibiotici). Non misurata sperimentalmente.	Link
Esposito, M. 2010	RCT pragmatico multicentrico , placebo- controllato, doppio cieco	509 randomizza ti, 506 analizzati (252 / 254) / 972 impianti	Amoxicillina 2 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria	Placebo identico, 1 h pre-operatoria	Fallimento implantare/pro tesico a 4 mesi; complicanze biologiche post- op.; eventi avversi	Fallimento implantare a 4 mesi: Amoxicillina 7 impianti in 5 pazienti — Placebo 13 impianti in 12 pazienti (p = 0,083, NS). Fallimento protesico: Amoxicillina 4/252 — Placebo 10/254 (p = 0,11, NS). Complicanze biologiche post-op.: Amoxicillina 11 casi — Placebo 13 casi, nessuna differenza significativa ai diversi follow-up. Eventi avversi: nessuno riportato. Impianti post- estrattivi immediati con rischio di fallimento maggiore rispetto ai differiti, indipendentemente dal gruppo (9% vs 2%, p < 0,001).	Sì (narrativa). Non misurata sperimentalmente; nessun dato su microbioma/resistoma.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Momand, P. 2022	RCT multicentrico , placebo- controllato, doppio cieco	474 randomizza ti, 473 analizzati (238 / 235) / 757 impianti	Amoxicillina 2 g per os (4 cpr da 500 mg), dose singola 1 h pre- operatoria	Placebo identico (4 cpr), 1 h pre- operatoria	Fallimento implantare precoce; infezioni post- op. a 7-14 gg e 3-6 mesi; eventi avversi	Fallimento implantare: Amoxicillina 2,5% — Placebo 3,0% (p = 0,75). Infezioni post-op. a 7- 14 gg: Amoxicillina 0,8% — Placebo 2,1% (p = 0,25); a 3-6 mesi: Amoxicillina 2,1% — Placebo 3,0% (p = 0,54). Eventi avversi: 0 in entrambi i gruppi.	Sì, ampiamente discussa (resistenza globale, stewardship, alterazione flora orale anche con dose singola). Non misurata sperimentalmente.	Link
Payer, M. 2020	RCT multicentrico , placebo- controllato, doppio cieco	253 raccolti, 236 analizzati (117 / 119) / 236 impianti	Amoxicillina 2 g pre-op + 500 mg dopo 8 h + 500 mg x3/die per 3 gg post-op	Placebo (amido di mais) con medesimo schema temporale	Dolore, gonfiore, ematoma, sanguinamento (VAS); complicanze post-op.; consumo di analgesici; sopravvivenza implantare	Dolore, gonfiore, ematoma, sanguinamento (VAS): nessuna differenza significativa tra Amoxicillina e Placebo. Complicanze post-op. (stabilità implantare, secrezione purulenta, chiusura del lembo): nessuna differenza significativa. Consumo di analgesici: nessuna differenza significativa (p > 0,05). Sopravvivenza implantare: Amoxicillina 97,4% — Placebo 99,2% (4 impianti persi totali: 3 amoxicillina, 1 placebo; NS).	Sì, solo in Discussione (antimicrobial stewardship). Non misurata sperimentalmente.	Link
Caiazza, A. 2011	RCT pilota, prospettico, 4 bracci (3 AB + 1 controllo), 2 centri privati	100 pz. (25/25/25/2 5) / 148 impianti	1) Amoxicillina 2 g pre-op (SPAB); 2) 2 g pre-op + 1 g x2/die per 7 gg (PPAB); 3) 1 g x2/die per 7 gg solo post-op (POAB)	Nessun antibiotico (NOAB)	Infezione post- op. (1, 2, 4, 8 sett.); eventi avversi; fallimento implantare a 3 mesi (II stadio)	Infezione post-op. (1, 2, 4, 8 sett.): nessuna infezione in alcun gruppo (3 gruppi amoxicillina + NOAB). Eventi avversi: nessuno riportato in nessun gruppo. Fallimento implantare a 3 mesi: 2 fallimenti, entrambi nel gruppo NOAB; nessun fallimento nei 3 gruppi con amoxicillina (p > 0,05, NS ; gli autori la definiscono clinicamente rilevante). Successo implantare complessivo: 98,65%.	Sì, ampiamente discussa (uso ingiustificato -> resistenza e rischio di anafilassi). Non misurata sperimentalmente.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Moslemi, N. 2015	RCT placebo- controllato, triplo cieco	46 pz. (23 / 23) / 46 impianti	Amoxicillina 500 mg per os ogni 8 h per 7 gg post-operatori	Placebo, 3 volte/die per 7 gg post-op.	Fallimento implantare; infezioni precoci/tardive; dolore VAS, gonfiore e consumo di analgesici; parametri peri- implantari a 6 mesi	Fallimento implantare: 2 fallimenti (3 impianti persi), entrambi nel gruppo Placebo, non correlati statisticamente alla mancanza di antibiotico (p = 0,22). Infezioni post-op. (precoci/tardive): nessuna differenza significativa. Dolore VAS: Amoxicillina 31,04 — Placebo 37,37 (p = 0,37, NS). Gonfiore: Amoxicillina 66,7% — Placebo 90,9% (p = 0,07, NS). Analgesici: Placebo 5,00±3,66 — Amoxicillina 9,14±10,04 (p = 0,07, NS). Parametri peri-implantari a 6 mesi: nessuna differenza tra i gruppi.	Sì (narrativa): rischio di resistenza batterica come svantaggio dell'uso routinario. Non misurata sperimentalmente.	Link
Moslemi, N. 2016	RCT placebo- controllato, triplo cieco	23 arruolati, 20 analizzati (10 / 10), max 2 impianti/pz .	Amoxicillina post-operatoria per 7 giorni (30 capsule)	Placebo post- operatorio (capsule identiche) + CHX 0,2% in entrambi i gruppi	Colonizzazione batterica peri- implantare precoce (gg 0 e 7); segni clinici di infezione; dolore e gonfiore	Colonizzazione batterica totale al giorno 7: nessuna differenza significativa tra i gruppi. Composizione della flora: nel gruppo Amoxicillina, ridotte specie facoltative sensibili (p = 0,010), aumentate specie anaerobiche resistenti (p = 0,005) e ridotti cocchi Gram- positivi facoltativi (p = 0,035); nel gruppo Placebo, aumentate specie anaerobiche sensibili (p = 0,023). Segni clinici di infezione: nessuno in alcun gruppo. Dolore riferito: Amoxicillina 39,0±18,4 — Placebo 39,5±15,7 (simile). Gonfiore: lieve, in un paziente per gruppo.	Sì, con misurazione sperimentale (test di diffusione su disco): aumento delle specie anaerobiche resistenti nel gruppo trattato. Microbioma/resistoma genetico non valutati.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Durand, R. 2021	RCT pilota, placebo- controllato, doppio cieco, 2 bracci	38 randomizzati, 37 completati (18 / 19) / 50 impianti	Amoxicillina 2 g pre-op + 500 mg x3/die per 7 gg post-op	Amoxicillina 2 g pre-op + placebo post-op. per 7 gg	Rimodellamento o osseo crestale peri-implantare (4 mesi, 1 anno); dolore; morbilità post- op.; eventi avversi; sopravvivenza a 1 anno	Rimodellamento osseo crestale a 4 mesi/1 anno: nessuna differenza significativa tra i gruppi (gruppo con placebo post-op. vs gruppo con amoxicillina pre+post-op.). Dolore: significativamente maggiore nel gruppo con placebo post-op. tra il 4° e il 5° giorno. Morbilità post-op. (interferenza con attività quotidiane, gonfiore, ecchimosi, suppurazione, deiscenza): nessuna differenza significativa. Eventi avversi: un solo caso di diarrea, nel gruppo con placebo post-op. Sopravvivenza implantare a 1 anno: 100% in entrambi i gruppi.	Sì (narrativa, rischio di resistenza da uso non necessario). Nessuna analisi microbiologica.	Link
Bravo-Olmedo, F. 2025	RCT monocentrico, parallelo, doppio cieco, placebo- controllato	100 randomizzati, 96 analizzati (47 / 49) / 151 impianti	Amoxicillina 2 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria	Placebo identico, 1 h pre-operatoria	Fallimento implantare precoce; infezioni/compl icanze a 7-14- 30-90 gg; dolore e gonfiore (VAS); eventi avversi	Fallimento implantare precoce: Amoxicillina 6/78 impianti — Placebo 6/73 impianti (p = 0,911, NS); sopravvivenza complessiva 92,1%. Infezioni post-op.: significativamente più frequenti nel Placebo: Amoxicillina 2/78 — Placebo 9/73 (p = 0,041; OR placebo vs amoxicillina = 5,344; IC95% 1,075-26,567). Dolore e gonfiore (VAS): nessuna differenza significativa tra i gruppi. Eventi avversi: nessuno in nessun gruppo.	Sì, enfasi sul rischio dell'uso indiscriminato. Non misurata sperimentalmente.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
de Santana Mascarenhas, L. 2023	RCT doppio cieco, placebo- controllato	96 randomizza- ti, 90 analizzati (43 / 47) / 224 impianti	Amoxicillina 1 g per os, dose singola 1 h pre-operatoria	Placebo (2 capsule di amido), 1 h pre- operatoria	Sopravvivenza/f allimento implantare precoce a 90 gg o II stadio; dolore (VAS); trisma/gonfiore ; segni clinici di infezione	Fallimento implantare: Amoxicillina 1/108 impianti — Placebo 9/116 impianti; $p = 0,01$ (gli autori riportano queste percentuali come 2,3% e 14,9%; tali valori corrispondono ai pazienti con perdita implantare a livello di paziente, non al denominatore degli impianti riportato in Tabella 3 dello studio originale). A livello di paziente: Amoxicillina 1/43 — Placebo 7/47 ($p =$ 0,06, NS). Sopravvivenza implantare: Amoxicillina 99,1% — Placebo 92,2%. Dolore, gonfiore/edema, trisma: nessuna differenza significativa. Complicanze/infezioni (deiscenza, fistola, ulcerazione, secrezione purulenta): numericamente più frequenti nel Placebo, ma senza differenze statisticamente significative.	Sì (narrativa): dose ridotta (1 g vs 2 g) scelta apposta per minimizzare il rischio di resistenza. Non misurata sperimentalmente.	Link
de Assis, et al. 2023	RCT triplo cieco, parallelo, 3 gruppi	61 pz. (G1=21, G2=20, G3=20) / 115 impianti	G2: 1 g pre-op + placebo post- op; G3: 1 g pre-op + 500 mg ogni 8 h per 5 gg post-op	G1: placebo pre- op + placebo post- op (nessuna profilassi)	Dolore post-op. (VAS, n. analgesici); infezione (pus/fistola); fallimento implantare a 120 gg	Dolore (VAS media) e analgesici a 7 gg significativamente maggiori in G1 (nessuna profilassi): VAS G1 5,52, G2 2,75, G3 0,90; analgesici G1 6,24, G2 3,55, G3 0,80 ($p < 0,05$); NS a 14-30-120 gg. Infezioni (pus/fistola): 2 (G1), 0 (G2), 2 (G3), NS. Fallimenti a 120 gg: 1 in G1, 0 in G2, 1 in G3; successo fino alla riapertura: 97,23% (G1), 100% (G2), 97,78% (G3).	Sì (narrativa, rischio di selezione di specie resistenti con uso prolungato/non necessario). Non misurata sperimentalmente.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Tan, W.C. 2014	RCT multicentrico , 4 bracci, chirurgici/esa- minatori in cieco, pazienti non in cieco	329 pz. / 329 impianti	PC: amoxicillina 2 g pre-op; T1: placebo pre-op + 2 g post-op; T2: 2 g pre-op + 500 mg x3/die gg 2-3 post-op	Placebo (capsule identiche con lattosio), 1 h pre- operatoria	Dolore, gonfiore, lividi, sanguinamento (VAS); chiusura del lembo; suppurazione; stabilità implantare	Dolore, gonfiore, lividi, sanguinamento (VAS), suppurazione e stabilità implantare: nessuna differenza significativa tra i 4 gruppi (PC, T1, T2, NC=Placebo); tutti p > 0,05. Chiusura completa del lembo a 4 sett.: inferiore nel gruppo Placebo (NC) rispetto agli altri. Fallimento implantare precoce: 1 solo caso, nel gruppo Placebo (NC).	Sì: gli autori sottolineano la necessità di rivalutare l'uso routinario data la crescente resistenza batterica. Nessuna valutazione di microbiota/microbioma /resistoma.	Link
B. Amoxicillina vs. nessun trattamento antibiotico — assenza di placebo (n = 3 studi)								
Abu-Ta'a, M. 2008	RCT prospettico, doppio cieco, parallelo	80 pz. (40 / 40) / 247 impianti	Amoxicillina 1 g pre-op + 500 mg x4/die per 2 gg post-op (GrAB+)	Nessun antibiotico (GrAB-); asepsi rigorosa in entrambi i gruppi	Infezioni post- op.; sopravvivenza implantare a 5 mesi; effetti avversi; VAS dolore/gonfiore ; conta microbica peri- orale e nasale	Infezioni post-op.: Amoxicillina 1/40 — Nessun antibiotico 4/40. Sopravvivenza implantare a 5 mesi: Amoxicillina 128/128 impianti — Nessun antibiotico 114/119 impianti (5 impianti persi in 3 pazienti, tutti senza antibiotico). Eventi avversi: nessuno riportato. Dolore/gonfiore (VAS paziente): significativamente inferiori nel gruppo Amoxicillina per 4/5 parametri (p < 0,05); VAS clinico: NS (p = 0,1-0,6). Dati microbiologici (CFU peri-orali/nasali): nessuna differenza significativa; S. aureus rilevato in un solo paziente, nel gruppo senza antibiotico.	Sì (narrativa): uso eccessivo per “coprire” carenze di asepsi ingiustificato, rischio di ceppi resistenti. CFU aerobi/anaerobi peri- orali/nasali: nessuna differenza significativa. Microbioma/resistoma non valutati.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Kashani, H. 2019	Studio prospettico multicentrico (4 cliniche), dichiarato RCT, no placebo	447 pz. (popolazione e per- protocol, dopo esclusione di 7 pazienti devianti) (223 / 224) / 963 impianti	Amoxicillina 2 g (o clindamicina 600 mg se allergia) dose singola 1 h pre-operatoria	Nessun antibiotico pre-operatorio (no placebo)	Fallimento implantare precoce (rimozione prima del carico); necessità di antibiotico post-op. per segni di infezione	Fallimento implantare (livello impianto): gruppo Amoxicillina/antibiotico 12/535 (2,2%) — gruppo Nessun antibiotico 32/428 (7,5%); OR = 0,30; IC95% 0,14-0,62; p = 0,0011. A livello di paziente: gruppo antibiotico 11/223 (4,9%) — nessun antibiotico 29/224 (12,9%). Necessità di antibiotico post-op. per segni di infezione: 7 pazienti/10 impianti; di questi 6 nel gruppo senza antibiotico e 1 nel gruppo con antibiotico.	Sì (narrativa, rischio generale legato all'uso di antibiotici). Non misurata sperimentalmente.	Link
El-Kholey, K.E. 2014	RCT pilota, parallelo, 2 gruppi (entrambi con antibiotico, dosaggi diversi)	80 pz. (40 / 40) / 90 impianti	1 g pre-op + 500 mg ogni 8 h per 3 gg post-op	1 g pre-op (dose singola); nessuna somministrazione post-operatoria	Fallimento implantare/ost eointegrazione a 12 sett.; complicanze del sito chirurgico (deiscenza, apical peri- implantitis); segni clinici di infezione della ferita (dolore, gonfiore, eritema, tenderness, pus)	Fallimento implantare/osteointegrazione a 12 sett.: nessun fallimento in nessuno dei due gruppi (dose singola e regime prolungato). Complicanze del sito chirurgico: deiscenza dose singola 2/40 — regime prolungato 1/40; peri- implantite apicale dose singola 1/40 — regime prolungato 0/40; infezione della ferita 0/40 in entrambi i gruppi; nessuna differenza statisticamente significativa (p = 1,0). Segni clinici di infezione (dolore, gonfiore, eritema, tenderness, pus): presenti in un solo paziente del gruppo dose singola, con dolore e tenderness a 2 settimane, diagnosticato come peri-implantite apicale.	Sì: l'autore sottolinea che l'uso ingiustificato aumenta la resistenza batterica e che limitarsi alla dose pre-operatoria aiuta a ridurre il rischio.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
C. Confronto tra diversi regimi/dosaggi di amoxicillina — senza placebo o no-antibiotico (n = 3 studi)								
Tabrizi, R. 2022	RCT fase III, single-blind, parallelo, monocentrico, 3 bracci	450 pz. (150/150/150) / 450 impianti	G1: 2 g pre-op (dose singola); G2: 2 g pre-op + 500 mg ogni 8 h per 5 gg post-op; G3: solo 500 mg ogni 8 h per 5 gg post-op	Nessun placebo/no- antibiotico (motivo etico); confronto diretto tra 3 regimi	Outcome primario: incidenza di infezione post- chirurgica/post- operatoria a 3 mesi. Dati aggiuntivi riportati: fallimento implantare; coltura/sensibili- tà nei casi infetti; analisi di sottogruppo per fumo, GBR concomitante e impianto post- estrattivo immediato vs differito	Infezione post-chirurgica a 3 mesi: G1 (dose singola) 6%, G2 (pre+post-op) 7,3%, G3 (solo post-op) 4,7% (p = 0,62, NS). Fallimento implantare precoce: G1 0, G2 2, G3 1. Fattori associati a maggiore infezione, indipendentemente dal protocollo antibiotico: fumo (20,7% nei fumatori vs 2,2% nei non fumatori, p < 0,001); GBR concomitante (17,1% vs 3,5% senza GBR, p < 0,001); impianto post- estrattivo immediato (18,5% vs 2% nei differiti, p < 0,001). L'analisi di sottogruppo non ha mostrato differenze tra i 3 protocolli antibiotici né in presenza né in assenza di GBR (p = 0,68).	Sì, con dati di sensibilità reali nei casi infetti: resistenza a penicillina/amoxicillina in una minoranza di pazienti, sensibilità mantenuta a clindamicina e amoxicillina/ac. clavulanico.	Link

Studio (Autore, Anno)	Disegno dello studio	N. pazienti / N. impianti	Protocollo antibiotico testato	Gruppo di confronto	Outcomes valutati	Risultati principali	Antibiotico- resistenza discussa?	Fonte
Arduino, P.G. 2015	RCT multicentrico , 2 protocolli (nessun placebo/no- AB)	360 randomizzati (166/177 con dati) / 567 impianti	Protocollo B: 2 g pre-op + 1 g la sera + 1 g x2/die per 2 gg post- op	Protocollo A: 2 g pre-op (dose singola), nessuna somministrazione post-operatoria	Fallimenti protesici e implantari; eventi avversi; complicanze post-op. precoci	Fallimenti protesici: A 0 pazienti — B 2 pazienti (4 impianti persi), p = 0,4836, NS. Fallimenti implantari: A 3,0% (5/166 pazienti) — B 2,8% (5/177 pazienti), p = 1,000, NS (a livello di impianto: A 5 persi — B 8 persi). Eventi avversi: A 0 — B 3 (1,69%), p = 0,1199, incl. 1 edema laringeo grave con ricovero. Complicazioni post- op. precoci: A 6 pazienti — B 4 pazienti, p = 0,5170, NS.	Sì: regimi brevi riducono l'impatto sull'ecologia microbica e la selezione di ceppi resistenti. Non misurata sperimentalmente.	Link
Andrade, N.K. 2017	RCT open- label, parallelo, 2 gruppi	66 pz. (G1=35, G2=31) / 186 impianti	G2: 2 g pre-op + 500 mg ogni 8 h per 7 gg post-op. Entrambi i gruppi hanno ricevuto inoltre desametasone 4 mg pre-op e paracetamolo 750 mg ogni 6 h per 2 gg post-op	G1: 2 g pre-op (dose singola pre- operatoria soltanto)	Reazioni avverse; fallimento implantare precoce; dolore post-op. (VAS); edema/apertur a boccale; infezione del sito	Reazioni avverse: solo in G2 (4 pz., 11 episodi totali: cefalea 3, diarrea 2, dolore gastrico 4, nausea 2; p = 0,0449). Fallimento implantare: 3 in G2, 0 in G1. Dolore VAS: significativamente maggiore in G2 a sera, 24h, 48h e 72h (p < 0,05); NS prima, immediatamente dopo e a 7 gg. Edema e limitazione dell'apertura boccale: presentati come frequenza relativa (Fig. 2), senza un confronto statistico dedicato riportato dagli autori. Infezione del sito chirurgico: valutata clinicamente ma non riportata come evento separato per gruppo.	Sì, discussa esplicitamente in Introduzione: uso prolungato -> pressione selettiva e comparsa di batteri più resistenti. Non misurata sperimentalmente.	Link

10.3 Amoxicillina versus placebo

Quattordici studi hanno confrontato la somministrazione di amoxicillina con un placebo identico, rappresentando il disegno metodologicamente più solido tra quelli inclusi nella revisione.

Per quanto riguarda il fallimento implantare, la maggior parte degli studi non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra i gruppi. Esposito et al. (2008) hanno osservato un fallimento implantare a 4 mesi in 2 impianti su 158 pazienti nel gruppo amoxicillina contro 9 impianti su 158 nel gruppo placebo ($p = 0,104$). Risultati analoghi sono stati riportati da Esposito et al. (2010) sulla coorte più ampia tra quelle incluse nella revisione (506 pazienti) (7 impianti in 5 pazienti del gruppo amoxicillina contro 13 impianti in 12 pazienti del gruppo placebo; $p = 0,083$), e da Momand et al. (2022) in un altro ampio RCT multicentrico (474 pazienti), che non ha rilevato differenze significative nel fallimento implantare (2,5% contro 3,0%; $p = 0,75$) né nelle infezioni post-operatorie ai due follow-up considerati.

Un'eccezione rilevante è rappresentata dallo studio di Nolan et al. (2014), che ha riportato una sopravvivenza implantare del 100% nel gruppo amoxicillina contro l'82% nel gruppo placebo, con tutti i 5 fallimenti concentrati nel gruppo placebo ($p = 0,0515$, al limite della significatività statistica); lo stesso studio ha mostrato una riduzione significativa del dolore post-operatorio a 7 giorni nel gruppo trattato ($p = 0,016$). Analogamente, Bravo-Olmedo et al. (2025) hanno riportato un'incidenza di infezioni post-operatorie significativamente più alta nel gruppo placebo (9/73 contro 2/78; $p = 0,041$; OR = 5,344), sebbene senza differenze significative nel fallimento implantare complessivo ($p = 0,911$).

Gli studi rimanenti — Anitua et al. (2009), i tre bracci con amoxicillina dello studio di Caiazzo et al. (2011, confrontati tra loro e con il braccio senza alcun trattamento, in assenza di un braccio placebo in senso stretto), Moslemi et al. (2015, 2016), Payer et al. (2020), Durand et al. (2021), e de Santana Mascarenhas et al. (2023) — non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra amoxicillina e placebo/nessun trattamento per gli esiti di fallimento implantare, dolore, gonfiore

o complicanze post-operatorie, sebbene de Santana Mascarenhas et al. (2023) abbiano riportato.

Un trend a favore del gruppo amoxicillina a livello di impianto (2,3% contro 14,9% di fallimento, come riportato dagli autori; $p = 0,01$), non confermato a livello di paziente ($p = 0,06$).

Per quanto riguarda gli esiti microbiologici, solo due studi tra quelli con disegno in cieco rispetto al gruppo di confronto hanno valutato parametri relativi alla flora orale o alla colonizzazione batterica: Anitua et al. (2009) non hanno riscontrato alterazioni significative della flora saprofita della mucosa buccale nel gruppo amoxicillina ($p = 0,362$), mentre Moslemi et al. (2016) hanno osservato, nel gruppo amoxicillina, un aumento delle specie anaerobiche resistenti ($p = 0,005$) e una riduzione delle specie facoltative sensibili ($p = 0,010$), suggerendo un potenziale impatto selettivo della profilassi antibiotica sulla flora peri-implantare.

10.4 Amoxicillina versus nessun trattamento antibiotico

Tre studi hanno confrontato l'amoxicillina con l'assenza di qualsiasi trattamento antibiotico o placebo, un disegno privo di mascheramento del trattamento di controllo.

Kashani et al. (2019), nello studio con la maggiore numerosità campionaria di questo sottogruppo (447 pazienti, 963 impianti), hanno riportato una riduzione statisticamente significativa del tasso di fallimento implantare precoce nel gruppo trattato con dose singola pre-operatoria di amoxicillina rispetto al gruppo non trattato (2,2% contro 7,5%; OR = 0,30; IC 95% 0,14-0,62; $p = 0,0011$), con un rischio di fallimento risultato 3-4 volte superiore in assenza di profilassi.

Risultati concordanti sono emersi dallo studio di Abu-Ta'a et al. (2008), che ha riportato un tasso di infezione post-operatoria inferiore nel gruppo trattato (1/40 contro 4/40) e una sopravvivenza implantare a 5 mesi del 100% nel gruppo antibiotico contro il 95,8% nel gruppo non trattato, con tutti i 5 impianti persi concentrati nel gruppo senza profilassi.

Al contrario, lo studio pilota di Caiazzo et al. (2011), che includeva un sottogruppo senza alcun trattamento antibiotico (NOAB) tra i quattro bracci comparati, ha riportato solo 2 fallimenti implantari complessivi, entrambi nel gruppo non trattato, senza che la differenza raggiungesse la significatività statistica ($p > 0,05$), sebbene gli autori l'abbiano definita clinicamente rilevante data l'assenza di fallimenti nei tre gruppi trattati con amoxicillina.

Complessivamente, gli studi privi di un gruppo placebo hanno mostrato una tendenza più consistente a favore della profilassi antibiotica rispetto agli studi placebo-controllati, sebbene il numero limitato di studi e l'assenza di mascheramento del trattamento di controllo impongano cautela nell'interpretazione di questo risultato.

10.5 Confronto tra diversi regimi o dosaggi di amoxicillina

Tre studi hanno confrontato esclusivamente diversi protocolli di somministrazione di amoxicillina, senza includere un gruppo placebo o non trattato, generalmente per ragioni etiche legate al rischio infettivo della popolazione studiata.

Tabrizi et al. (2022), nel più ampio RCT di questo sottogruppo (450 pazienti), hanno confrontato tre regimi — dose singola pre-operatoria, dose singola più 5 giorni post-operatori, e solo 5 giorni post-operatori — non riscontrando differenze statisticamente significative nell'incidenza di infezione post-chirurgica a 3 mesi tra i tre protocolli (6%, 7,3% e 4,7% rispettivamente; $p = 0,62$). Lo stesso studio ha tuttavia identificato il fumo, la rigenerazione ossea guidata (GBR) concomitante e l'inserimento immediato post-estrattivo dell'impianto come fattori di rischio significativamente associati a un'aumentata incidenza di infezione ($p < 0,001$ per tutti e tre), indipendentemente dal protocollo antibiotico utilizzato.

Arduino et al. (2015) hanno confrontato una dose singola pre-operatoria con un regime prolungato di 2 giorni, non riscontrando differenze significative nei fallimenti implantari (3,0% contro 2,8%; $p = 1,000$) né nelle complicanze post-operatorie precoci ($p = 0,517$); il regime prolungato è stato tuttavia associato a un numero maggiore di eventi avversi, incluso un caso di reazione allergica grave con edema laringeo.

Andrade et al. (2017), in un disegno open-label, hanno confrontato la dose singola pre-operatoria con un regime esteso a 7 giorni post-operatori, osservando un numero maggiore di fallimenti implantari (3 contro 0) e di reazioni avverse (cefalea, diarrea, dolore gastrico, nausea; $p = 0,0449$) nel gruppo con terapia prolungata, suggerendo che l'estensione della profilassi non comporti un beneficio clinico aggiuntivo e possa incrementare il rischio di effetti collaterali.

Nel complesso, i confronti tra diversi regimi di amoxicillina non hanno fornito evidenza a supporto della superiorità di protocolli prolungati rispetto alla singola dose pre-operatoria, suggerendo che quest'ultima possa rappresentare un approccio efficace e più prudente dal punto di vista del rischio di antibiotico-resistenza e degli eventi avversi.

10.6 Antibiotico-resistenza

La quasi totalità degli studi inclusi (20/20) ha discusso il tema dell'antibiotico-resistenza, generalmente in sede di introduzione o discussione, come motivazione teorica per limitare l'uso non necessario di antibiotici in chirurgia implantare. Tuttavia, nessuno degli studi ha misurato l'antibiotico-resistenza come outcome primario o secondario pre-specificato, né ha effettuato analisi del microbiota, del microbioma o del resistoma orale in senso stretto. Solo tre studi hanno riportato dati microbiologici correlati, con un grado di pertinenza diverso: Anitua et al. (2009) hanno analizzato la flora saprofita della mucosa buccale senza riscontrare alterazioni significative legate alla somministrazione di amoxicillina; Moslemi et al. (2016) hanno impiegato un test fenotipico di diffusione su disco per valutare la sensibilità/resistenza batterica, riscontrando un aumento delle specie anaerobiche resistenti nel gruppo trattato; Tabrizi et al. (2022) hanno riportato dati di sensibilità antibiotica limitati ai soli casi di infezione post-operatoria già manifesta, osservando resistenza a penicillina e amoxicillina in una minoranza di pazienti infetti, con sensibilità mantenuta verso clindamicina e amoxicillina/acido clavulanico. Quest'ultimo dato, derivando da un sottogruppo di pazienti già infetti e non da un campionamento sistematico pre-pianificato, ha un valore informativo più limitato rispetto ai primi due. Questi risultati indicano un'importante lacuna

nella letteratura attuale riguardo alla valutazione diretta dell'impatto della profilassi antibiotica perioperatoria sulla resistenza batterica e sul microbioma orale.

10.7 Valutazione del rischio di bias (RoB 2)

La valutazione del rischio di bias dei 20 RCT inclusi è stata condotta mediante lo strumento Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) (Sterne et al., 2019), esaminando cinque domini: il processo di randomizzazione (D1), le deviazioni dagli interventi previsti (D2), i dati mancanti sull'outcome (D3), la misurazione dell'outcome (D4) e la selezione del risultato riportato (D5). I risultati completi sono riportati nella Tabella 9 e illustrati graficamente in Figura 10.

Nessuno studio è stato classificato a basso rischio di bias complessivo. Tredici studi su venti (65%) sono stati giudicati a rischio di “alcune preoccupazioni”, mentre sette studi (35%) sono stati classificati ad alto rischio di bias complessivo: Abu-Ta'a et al. (2008), Nolan et al. (2014), El-Kholey et al. (2014), Arduino et al. (2015), Andrade et al. (2017), Kashani et al. (2019) e de Santana Mascarenhas et al. (2023).

L'accordo tra i due revisori (MM e FB) nell'attribuzione del giudizio Overall RoB 2 è stato valutato mediante il coefficiente Kappa di Cohen, calcolato sui giudizi indipendenti espressi per ciascuno dei 20 studi prima della discussione di consenso con il terzo autore. È stato osservato un accordo discreto (fair agreement secondo Landis e Koch, 1977), con un valore di $\kappa = 0,35$ (accordo osservato 70%, accordo atteso per caso 54%). I sei casi di disaccordo iniziale, risolti tramite discussione, riguardavano tutti la distinzione tra le categorie “alcune preoccupazioni” e “alto rischio”, mai la categoria “basso rischio”, suggerendo che la principale difficoltà di giudizio risiedesse nel determinare la soglia di gravità di specifiche criticità metodologiche piuttosto che nel riconoscerne la presenza.

Il dominio D2 (deviazioni dagli interventi previsti) ha rappresentato la fonte più frequente di alto rischio, riguardando in particolare gli studi privi di un gruppo placebo. In tre studi (El-Kholey et al., 2014; Kashani et al., 2019; de Santana Mascarenhas et al., 2023) i pazienti che manifestavano segni di infezione post-operatoria ricevevano un trattamento antibiotico di salvataggio non previsto dal

protocollo assegnato, con una distribuzione marcatamente sbilanciata tra i gruppi: nello studio di Kashani et al. (2019), sei dei sette pazienti che hanno richiesto antibiotico di salvataggio appartenevano al gruppo non trattato, e l'analisi finale "per protocol" presentata dagli autori ne escludeva l'esito, rimuovendo dal denominatore proprio i soggetti più a rischio di fallimento implantare. Un pattern analogo è stato riscontrato in de Santana Mascarenhas et al. (2023), dove quattro pazienti con segni di infezione precoce sono stati esclusi dall'analisi prima della valutazione dell'outcome primario a 90 giorni. Lo studio di Andrade et al. (2017) ha mostrato un disegno interamente open-label nel quale tutti i fallimenti implantari e tutte le reazioni avverse si sono concentrati esclusivamente nel braccio non mascherato sottoposto al regime antibiotico prolungato, senza possibilità di escludere un contributo di gestione clinica differenziale legato all'assenza di cecità.

Il dominio D4 (misurazione dell'outcome) ha mostrato un secondo pattern ricorrente, particolarmente significativo: la valutazione di outcome parzialmente soggettivi (dolore, gonfiore, complicanze post-operatorie) da parte di clinici non mascherati all'allocazione. Nello studio di Abu-Ta'a et al. (2008) è stata documentata una prova diretta di questo bias: i punteggi VAS riportati dai pazienti (consapevoli del proprio gruppo, in assenza di placebo) mostravano differenze statisticamente significative per 4 dei 5 parametri valutati ($p = 0,01-0,02$), mentre i punteggi VAS assegnati dal clinico, sui medesimi pazienti, non mostravano alcuna differenza significativa ($p = 0,1-0,6$) — una discrepanza sistematica tra valutazione soggettiva e oggettiva attribuibile alla conoscenza del trattamento. Analogamente, gli autori di Arduino et al. (2015) hanno riconosciuto esplicitamente, come limite principale del proprio studio, l'assenza di una valutazione indipendente e in cieco degli outcome, essendo i medesimi clinici che eseguivano l'intervento anche responsabili della rilevazione delle complicanze post-operatorie.

Il dominio D1 (processo di randomizzazione) è risultato critico soprattutto per gli studi che non descrivevano alcun meccanismo di occultamento dell'allocazione (concealment): Andrade et al. (2017) descriveva il metodo di generazione della sequenza solo in modo estremamente vago ("divided by lot"), senza fornire alcuna

informazione sul concealment, in un piccolo trial monocentrico gestito dallo stesso team per arruolamento, intervento e valutazione; gli stessi autori riportano inoltre una proporzione di donne significativamente più alta in uno dei due gruppi (test del Chi-quadrato, $p = 0,0021$), pur dichiarando che il genere non ha influenzato i risultati, un ulteriore elemento a sostegno di un possibile squilibrio nel processo di allocazione. Kashani et al. (2019) impiegava un meccanismo di allocazione per pura alternanza (quasi-randomizzazione), associato a uno squilibrio sistematico del case-mix tra i gruppi (maggiore complessità chirurgica nel gruppo trattato), un pattern più compatibile con un problema nel processo di allocazione che con la sola variabilità casuale.

Il dominio D5 (selezione del risultato riportato) è risultato il più favorevole tra i cinque, con quattro studi (Momand et al., 2022; Tabrizi et al., 2022; de Assis et al., 2023; Bravo-Olmedo et al., 2025) classificati a basso rischio grazie alla registrazione prospettica del trial in un registro pubblico (ClinicalTrials.gov, EudraCT, REBEC o ANZCTR) e al reporting completo di tutti gli esiti pre-specificati, incluse le analisi non significative.

Complessivamente, la qualità metodologica degli studi inclusi può essere definita moderata, con un pattern trasversale rilevante: gli studi privi di un gruppo placebo (open-label) tendono a concentrare il rischio di bias nei domini D2 e D4, attraverso meccanismi di gestione clinica differenziale e valutazione non mascherata degli outcome soggettivi, mentre gli studi placebo-controllati con triplo cieco rigoroso (es. Momand et al., 2022; Durand et al., 2021; de Assis et al., 2023) hanno raggiunto un profilo di rischio complessivamente più favorevole nonostante l'assenza di studi a basso rischio complessivo.

Tabella 9 / Figura 10. Valutazione del rischio di bias dei 20 RCT inclusi secondo lo strumento Cochrane RoB

2.

Studio	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Abu-Ta'a, M. 2008						
Esposito, M. 2008						
Anitua, E. 2009						
Esposito, M. 2010						
Caiazzo, A. 2011						
Nolan, R. 2014						
El-Kholey, K.E. 2014						
Tan, W.C. 2014						
Arduino, P.G. 2015						
Moslemi, N. 2015						
Moslemi, N. 2016						
Andrade, N.K. 2017						
Kashani, H. 2019						
Payer, M. 2020						
Durand, R. 2021						
Momand, P. 2022						
Tabrizi, R. 2022						
de Assis et al. 2023						
de Santana Mascarenhas et al. 2023						
Bravo-Olmedo, F. 2025						

 Basso rischio
  Alcune preoccupazioni
  Alto rischio

10.8 Certezza delle prove (GRADE)

La certezza complessiva delle prove per ciascun esito principale è stata valutata secondo l'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), considerando il rischio di bias, l'inconsistenza tra studi, l'indirectness, l'imprecisione delle stime e il rischio di bias di pubblicazione. La certezza è stata classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa.

La certezza delle prove è risultata bassa per la maggior parte degli esiti principali, principalmente a causa del rischio di bias complessivo degli studi inclusi (nessuno classificato a basso rischio) e, per alcuni esiti, dell'imprecisione delle stime dovuta al basso numero di eventi osservati. Per l'esito relativo all'antibiotico-resistenza, la certezza è stata giudicata molto bassa, data l'esiguità del numero di studi che

hanno effettivamente misurato questo esito in modo sperimentale e l'elevata indirectness rispetto all'obiettivo primario della maggior parte degli RCT inclusi. I risultati della valutazione GRADE sono riportati nella Tabella 10.

Tabella 10. Summary of Findings (SoF) — certezza delle prove per esito secondo l'approccio GRADE.

Esito	N. pazienti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Sopravvivenza implantare	3916 (19 RCT)	Bassa ⊕⊕○○
Infezione/complicanze post-operatorie	3936 (20 RCT)	Bassa ⊕⊕○○
Dolore/morbidity post-operatoria (VAS)	1196 (12 RCT)	Bassa ⊕⊕○○
Eventi avversi correlati all'antibiotico	2122 (10 RCT)	Moderata ⊕⊕⊕○
Antibiotico-resistenza/flora orale (dati microbiologici riportati)	575 (3 RCT)	Molto bassa ⊕○○○

10.9 Giustificazione della valutazione GRADE

Per ciascun esito della Tabella 10 la certezza delle prove è stata valutata considerando sistematicamente i cinque domini previsti dall'approccio GRADE: rischio di bias, inconsistenza, indirectness, imprecisione e rischio di bias di pubblicazione. Il giudizio di partenza per studi randomizzati è "alta certezza"; ogni dominio in cui sia stato rilevato un problema serio comporta un downgrade di un livello (due livelli se il problema è giudicato molto serio). Di seguito è riportata la giustificazione esplicita del downgrade applicato a ciascun esito, in linea con le raccomandazioni del GRADE Working Group.

1. Sopravvivenza implantare

Rischio di bias: serio. Nessuno dei 19 RCT che hanno riportato dati di sopravvivenza implantare per gruppo è stato classificato a basso rischio di bias complessivo secondo RoB 2, coerentemente con il giudizio complessivo sull'intero campione di 20 studi (tredici "alcune preoccupazioni" e sette "alto rischio"), spesso per deviazioni dal protocollo non corrette da un'analisi intention-to-treat appropriata (Kashani et al., 2019; de Santana Mascarenhas et al., 2023) o per assenza di mascheramento in disegni open-label (Andrade et al., 2017). Downgrade di un livello.

Inconsistenza: non seria. La direzione dell'effetto è in generale coerente fra gli studi placebo-controllati (assenza di differenza significativa, con un trend numerico quasi sempre a favore dell'amoxicillina) e fra gli studi senza placebo (incremento della sopravvivenza con l'antibiotico); non è stata condotta una meta-analisi quantitativa con calcolo dell'eterogeneità statistica (I^2), per cui l'inconsistenza non può essere esclusa con certezza ma non vi è evidenza diretta di stime contrastanti. Nessun downgrade.

Indirectness: non seria. La popolazione, l'intervento e l'outcome valutati negli studi corrispondono direttamente alla domanda PICO della revisione. Nessun downgrade.

Imprecisione: seria. Il numero assoluto di eventi di impianti persi è basso nella maggior parte degli studi (spesso inferiore a 10 per braccio), gli intervalli di confidenza non sono riportati in modo sistematico e l'unico studio con una stima precisa e significativa (Kashani et al., 2019) presenta a sua volta un rischio di bias elevato che ne riduce l'affidabilità. Downgrade di un livello.

Bias di pubblicazione: non sospettato. Gli studi inclusi comprendono sia risultati significativi sia non significativi, e la ricerca bibliografica non era limitata a riviste ad alto impact factor. Nessun downgrade.

Il bilancio di due downgrade (rischio di bias, imprecisione) porta la certezza complessiva a Bassa ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

2. Infezione/complicanze post-operatorie

Rischio di bias: serio. Tutti i 20 RCT inclusi hanno riportato questo esito, ma nessuno è risultato a basso rischio complessivo; il dominio D4 (misurazione dell'outcome) è risultato critico in più studi a causa della valutazione non mascherata di segni parzialmente soggettivi di infezione (Abu-Ta'a et al., 2008; Arduino et al., 2015). Downgrade di un livello.

Inconsistenza: non seria. La maggior parte degli studi placebo-controllati non rileva differenze significative, con l'eccezione di Bravo-Olmedo et al. (2025); questa eccezione è discussa singolarmente nel testo e non sembra riflettere un'eterogeneità sistematica non spiegabile, ma piuttosto un campione con un numero di eventi sufficiente a raggiungere la significatività. Nessun downgrade.

Indirectness: non seria. Nessun downgrade.

Imprecisione: seria. Gli eventi infettivi sono rari nella maggior parte degli studi (spesso a singola cifra per braccio), e ciò genera stime con ampi intervalli di incertezza anche quando le differenze percentuali appaiono clinicamente rilevanti (ad esempio Esposito et al., 2008, 2010). Downgrade di un livello.

Bias di pubblicazione: non sospettato. Nessun downgrade.

Il bilancio porta la certezza a Bassa ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

3. Dolore/morbidità post-operatoria (VAS)

Rischio di bias: serio. Questo esito è patient-reported per definizione, e numerosi studi inclusi non prevedevano un placebo identico o un mascheramento adeguato del paziente (Abu-Ta'a et al., 2008; Andrade et al., 2017), introducendo un rischio diretto di bias nella misurazione di un outcome intrinsecamente soggettivo. Downgrade di un livello.

Inconsistenza: non seria. Pur essendo presenti differenze tra gli studi nei time-point e nelle modalità di misurazione, i risultati non mostrano una direzione dell'effetto chiaramente contraddittoria. Nessun downgrade.

Indirectness: non seria. Nessun downgrade.

Imprecisione: seria. I punteggi VAS sono riportati con scale e time-point non omogenei tra gli studi, limitando la possibilità di una stima complessiva precisa; inoltre, la dimensione campionaria della maggior parte dei trial non era calcolata specificamente per questo esito. Downgrade di un livello.

Bias di pubblicazione: non sospettato. Nessun downgrade.

Il bilancio di due downgrade, per rischio di bias e imprecisione, porta la certezza complessiva a Bassa ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

4. Eventi avversi correlati all'antibiotico

Rischio di bias: non serio. Gli eventi avversi sono in larga parte oggettivi (reazioni allergiche, disturbi gastrointestinali documentati) e la loro rilevazione non dipende in modo critico dal mascheramento dell'allocazione. Nessun downgrade.

Inconsistenza: non seria. I risultati sono concordi: gli eventi avversi, quando presenti, si concentrano sistematicamente nei gruppi con regime antibiotico più prolungato (Arduino et al., 2015; Andrade et al., 2017), mentre la singola dose pre-operatoria non mostra un eccesso di eventi avversi rispetto al placebo. Nessun downgrade.

Indirectness: non seria. Nessun downgrade.

Imprecisione: seria. Gli eventi avversi gravi sono rari (un solo caso di edema laringeo in Arduino et al., 2015) e la maggior parte degli studi non era dimensionata per rilevare differenze in questo esito. Downgrade di un livello.

Bias di pubblicazione: non sospettato. Nessun downgrade.

Il bilancio di un solo downgrade porta la certezza a Moderata ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$), coerentemente con la maggiore oggettività di questo esito rispetto agli altri considerati.

5. Antibiotico-resistenza/flora orale

Rischio di bias: non valutabile in modo standard, ma il dato disponibile è di qualità limitata. Solo tre studi forniscono dati microbiologici, e in nessuno di essi l'antibiotico-resistenza o il microbioma orale erano l'outcome primario pre-specificato; il dato di Tabrizi et al. (2022), in particolare, deriva da un'analisi non

pianificata su un sottogruppo di pazienti già infetti. Downgrade di un livello. Inconsistenza: non valutabile per il numero insufficiente di studi comparabili. Tra i due studi con un campionamento microbiologico sistematico pre-pianificato, Anitua et al. (2009) non rileva alterazioni significative della flora saprofita, mentre Moslemi et al. (2016) rileva una riduzione delle specie facoltative sensibili e dei cocci Gram-positivi facoltativi, con un aumento delle specie anaerobiche resistenti; il dato di Tabrizi et al. (2022), limitato ai soli casi già infetti, non è direttamente comparabile ai primi due. Downgrade di un livello.

Indirectness: seria. Nessuno degli studi misura direttamente geni di resistenza (ad esempio blaTEM o cfxA) o l'assetto del resistoma orale nel suo complesso, limitandosi a conte colturali o a test fenotipici di sensibilità; questo rappresenta una sostituzione (surrogato) rispetto all'esito di reale interesse per la domanda di ricerca. Downgrade di un livello.

Imprecisione: molto seria. Il numero di studi e di pazienti è minimo (3 RCT, 575 pazienti) e i metodi di misurazione non sono comparabili tra loro. Downgrade di due livelli.

Bias di pubblicazione: non valutabile per il numero insufficiente di studi.

Il bilancio complessivo dei downgrade nei cinque domini eccede quanto la scala a quattro livelli può rappresentare; anche considerando solo i tre downgrade necessari per raggiungere il livello minimo (ad esempio rischio di bias, indirectness e imprecisione), la certezza complessiva è collocata a Molto bassa ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$).

Va precisato che il computo di 19 RCT (3916 pazienti) per l'esito "sopravvivenza implantare" è inferiore al totale di pazienti riportato nella Tabella 8 per i 20 studi inclusi (3936), poiché un solo studio (Moslemi et al., 2016) non riportava questo specifico outcome separatamente per gruppo di trattamento, essendo il suo esito primario di natura esclusivamente microbiologica, e non è stato pertanto conteggiato in questa stima GRADE.

Va inoltre precisato che, per due esiti riportati in Tabella 10, il numero di studi e pazienti richiede una nota di chiarimento: per il "dolore/morbilità post-operatoria (VAS)" (12 RCT, 1196 pazienti), il computo include Abu-Ta'a et al. (2008), che ha

valutato dolore e gonfiore tramite una scala VAS a 10 cm somministrata separatamente al paziente e al clinico (cfr. Tabella 8); per gli "eventi avversi correlati all'antibiotico" (10 RCT, 2122 pazienti), il computo comprende Anitua et al. (2009), Esposito et al. (2008), Esposito et al. (2010), Momand et al. (2022), Caiazzo et al. (2011), Durand et al. (2021), Bravo-Olmedo et al. (2025), Arduino et al. (2015), Andrade et al. (2017) e Abu-Ta'a et al. (2008).

11. DISCUSSIONE

La presente revisione sistematica ha incluso 20 RCT che hanno confrontato diversi protocolli di amoxicillina, o l'amoxicillina rispetto a placebo o a nessun trattamento, in pazienti sistemicamente sani sottoposti a chirurgia implantare. Il quadro complessivo che emerge dai risultati è quello di un beneficio clinico modesto e non sempre statisticamente significativo della profilassi antibiotica, a fronte di un rischio di bias metodologico diffuso e di una quasi totale assenza di dati sperimentali sull'impatto microbiologico ed ecologico del trattamento.

10.10 Beneficio clinico della profilassi antibiotica

Negli studi placebo-controllati, il disegno metodologicamente più solido tra quelli inclusi, la maggior parte dei confronti non ha raggiunto la significatività statistica per il fallimento implantare, sebbene la direzione dell'effetto fosse quasi sempre a favore del gruppo amoxicillina (Esposito et al., 2008, 2010; Momand et al., 2022). Questo pattern è compatibile con un beneficio reale ma di entità modesta, che gli studi disponibili — anche quelli con campioni superiori a 300-500 pazienti — non hanno una potenza statistica sufficiente a dimostrare con certezza, data la bassa incidenza assoluta del fallimento implantare precoce nei pazienti sani. Negli studi privi di un gruppo placebo, invece, il beneficio dell'antibiotico appare più consistente (Kashani et al., 2019; Abu-Ta'a et al., 2008): questa discrepanza tra i due sottogruppi merita una lettura cauta, perché l'assenza di mascheramento del trattamento di controllo introduce essa stessa un rischio di sovrastima dell'effetto, come discusso nella valutazione del rischio di bias.

Abu-Ta'a et al. (2008) propongono una lettura interessante in questo senso: nel loro studio, l'assenza di beneficio dell'antibiotico viene attribuita a un protocollo

di asepsi chirurgica particolarmente rigoroso (teli sterili estesi, protezione nasale, doppia aspirazione, disinfezione cutanea peri-orale), e gli stessi autori avvertono esplicitamente contro l'uso del farmaco come sostituto di tecniche asettiche inadeguate ("antibiotics should not be used as a cover-up for inappropriate asepsis techniques"). Il vantaggio clinico riportato da altri studi potrebbe quindi riflettere, almeno in parte, un controllo dell'asepsi meno accurato piuttosto che un reale bisogno farmacologico. Anche Nolan et al. (2014), pur riportando un beneficio dell'antibiotico sulla sopravvivenza implantare, riconoscono che il rischio di indurre resistenza resta contenuto per un protocollo a dose singola pre-operatoria e cresce per i regimi prolungati ("there is little chance of inducing resistant microbial strains with only a pre-operative protocol of a large dose of antibiotic, this risk is higher for more long-term use").

Per quanto riguarda il confronto tra protocolli di diversa durata, i dati disponibili non sostengono la superiorità di regimi prolungati rispetto alla singola dose pre-operatoria (Tabrizi et al., 2022; Arduino et al., 2015), mentre suggeriscono un possibile aumento del rischio di eventi avversi con l'estensione della terapia (Andrade et al., 2017). Questo risultato è coerente con il razionale farmacologico della profilassi peri-operatoria discusso nell'Introduzione: poiché l'obiettivo è limitare la contaminazione batterica nella finestra peri-operatoria, un prolungamento della copertura oltre tale finestra non aggiunge un vantaggio biologico proporzionato, mentre incrementa l'esposizione complessiva del paziente e, presumibilmente, la pressione selettiva sulla flora orale.

10.11 Qualità metodologica degli studi disponibili

Il fatto che nessuno dei 20 RCT inclusi sia stato classificato a basso rischio di bias complessivo, con 7 studi su 20 ad alto rischio, limita la solidità delle conclusioni cliniche che si possono trarre da questa revisione. Come evidenziato nella valutazione RoB 2, il problema più frequente riguarda gli studi privi di un gruppo placebo, nei quali la consapevolezza dell'allocazione da parte di pazienti e clinici può aver influenzato sia la gestione clinica differenziale (in particolare il ricorso a terapia antibiotica di salvataggio, distribuito in modo sbilanciato tra i gruppi) sia la

misurazione di outcome parzialmente soggettivi. Questo risultato, di per sé, costituisce un'indicazione metodologica per la ricerca futura: i nuovi RCT su questo tema dovrebbero privilegiare disegni in doppio o triplo cieco con placebo identico, un'analisi intention-to-treat rigorosa e una pre-registrazione pubblica del protocollo, elementi che nella presente revisione si sono associati ai profili di rischio di bias più favorevoli (Momand et al., 2022; Durand et al., 2021; de Assis et al., 2023).

10.12 Implicazioni microbiologiche ed ecologiche

Il dato più rilevante per gli obiettivi specifici di questa tesi è probabilmente la quasi totale assenza di studi che misurino sperimentalmente l'impatto della profilassi antibiotica sul microbiota orale, sul resistoma o sulla selezione di ceppi resistenti. Solo tre studi su venti hanno fornito dati microbiologici, e nessuno ha analizzato direttamente i determinanti genetici di resistenza (come i geni blaTEM o cfxA) richiamati nell'Introduzione. Il dato disponibile più informativo, quello di Moslemi et al. (2016), suggerisce che anche una settimana di amoxicillina post-operatoria possa alterare l'equilibrio della flora peri-implantare: nel gruppo trattato si osservano un aumento delle specie anaerobiche resistenti ($p = 0,005$), una riduzione delle specie facoltative sensibili ($p = 0,010$) e una riduzione dei cocci Gram-positivi facoltativi ($p = 0,035$), mentre nel gruppo placebo si osserva un aumento delle specie anaerobiche sensibili ($p = 0,023$). Si tratta di un segnale coerente con il razionale biologico della pressione selettiva discusso nel capitolo introduttivo, ma che riguarda un singolo studio con un campione di sole 20 unità analizzate.

A questa quasi totale assenza di dati sperimentali si affianca un secondo livello di evidenza, di natura indiretta ma non priva di interesse: tra gli studi che non hanno condotto analisi microbiologiche pre-pianificate, Tabrizi et al. (2022) riportano dati di sensibilità antibiotica ottenuti da colture eseguite sui pazienti che hanno effettivamente sviluppato un'infezione post-operatoria, riscontrando resistenza a penicillina e amoxicillina in una minoranza di essi (3 pazienti su 9 nel gruppo a dose singola, 2 su 11 nel gruppo con copertura prolungata di 5 giorni, 1 su 7 nel gruppo

solo post-operatorio), con sensibilità mantenuta verso clindamicina e amoxicillina/acido clavulanico. Sebbene questo dato derivi da un sottogruppo di pazienti già infetti e non da un campionamento sistematico pre-pianificato, gli stessi autori lo inquadrano esplicitamente nel più ampio dibattito sulla resistenza antimicrobica, richiamando la posizione del Center for Disease Control and Prevention sulla correlazione tra somministrazione di antibiotici e successivo sviluppo di resistenza, e concludendone che la riduzione della profilassi alla sola dose pre-operatoria consente di ottenere risultati clinici adeguati limitando questo rischio.

Altri studi inclusi nella revisione affrontano il tema della resistenza esclusivamente su base teorica, senza alcuna verifica sperimentale, ma con un'argomentazione che merita di essere richiamata perché coerente con l'impostazione di stewardship discussa nell'Introduzione. El-Kholey (2014) dedica un'ampia sezione della discussione all'uso "diffuso e ingiustificato" (widespread and unjustified) degli antibiotici come causa dell'aumento della resistenza batterica, sostenendo che il regime a dose singola pre-operatoria rappresenti l'opzione "più efficace e meno dannosa" (most effective and least harmful), proprio perché limita l'esposizione del paziente al farmaco al solo momento realmente necessario. Un ragionamento sostanzialmente analogo si ritrova in Arduino et al. (2015), che richiamano la necessità di considerare la selezione di microrganismi resistenti e l'impatto sull'ecologia microbica nella scelta del protocollo. In entrambi i casi, tuttavia, la conclusione a favore della dose singola deriva da un'argomentazione logica — se l'efficacia clinica è sovrapponibile, l'esposizione minore è preferibile — e non da una misurazione diretta dell'effetto sulla resistenza batterica.

Sul piano empirico, questo si traduce in una conferma del gap di letteratura già individuato nell'Introduzione: è probabilmente qui che la ricerca futura potrebbe offrire il contributo più rilevante, attraverso studi disegnati specificamente per misurare l'impatto della profilassi sul resistoma orale, anche quando il farmaco è impiegato in singola dose pre-operatoria.

10.13 Implicazioni per la pratica clinica

Alla luce dei risultati di questa revisione, nei pazienti sistemicamente sani sottoposti a chirurgia implantare semplice la profilassi antibiotica non dovrebbe essere interpretata come una procedura automaticamente routinaria, ma come una scelta da valutare in rapporto al rischio individuale e alla complessità dell'intervento. Le evidenze disponibili suggeriscono infatti un possibile beneficio sulla sopravvivenza implantare precoce, ma di entità limitata e con certezza complessivamente bassa; inoltre, non emerge un vantaggio chiaro dei regimi post-operatori prolungati rispetto ai protocolli più brevi.

In questa prospettiva, quando il clinico ritiene indicata una copertura antibiotica, il protocollo più proporzionato appare quello a singola dose pre-operatoria di amoxicillina, somministrata nel momento più coerente con la finestra peri-operatoria. Al contrario, l'estensione routinaria della terapia nei giorni successivi all'intervento dovrebbe essere evitata nei casi semplici, in assenza di specifici fattori di rischio, perché aumenta l'esposizione del paziente al farmaco senza dimostrare un beneficio clinico aggiuntivo convincente. La scelta prescrittiva dovrebbe quindi essere integrata con una corretta selezione del paziente, il controllo dell'asepsi, l'uso appropriato di misure antisettiche locali e una tecnica chirurgica atraumatica, in accordo con i principi di antibiotic stewardship.

Un discorso separato riguarda i pazienti allergici alle penicilline. In questi casi la clindamicina è stata storicamente utilizzata come alternativa, ma le evidenze disponibili sono meno robuste rispetto a quelle sull'amoxicillina e non permettono di considerarla una sostituzione perfettamente sovrapponibile. Le differenze osservate in letteratura potrebbero dipendere da molteplici fattori, tra cui lo spettro antibatterico, il profilo di sicurezza, il dosaggio utilizzato e le caratteristiche dei pazienti selezionati; pertanto, nei soggetti allergici, la scelta dell'antibiotico alternativo dovrebbe essere individualizzata e non applicata in modo automatico.

10.14 Limiti della revisione

Questa revisione presenta alcuni limiti che è opportuno dichiarare esplicitamente. In primo luogo, non è stata condotta una meta-analisi quantitativa con stima

aggregata dell'effetto (ad esempio odds ratio o risk ratio complessivo con relativo intervallo di confidenza), per cui le conclusioni restano descrittive e qualitative; un'estensione naturale di questo lavoro sarebbe il calcolo di una stima aggregata per gli esiti, stratificata per disegno (placebo-controllato vs. non placebo-controllato). In secondo luogo, l'eterogeneità dei protocolli antibiotici, delle definizioni di fallimento e infezione, e dei time-point di follow-up limita la comparabilità diretta tra gli studi, come discusso nell'Introduzione a proposito dei gap della letteratura. In terzo luogo, il numero di studi che hanno valutato esiti microbiologici è troppo limitato per trarre conclusioni solide su questo aspetto, che resta quindi un'area di incertezza piuttosto che un risultato consolidato della revisione. Un ulteriore limite riguarda l'eterogeneità clinica nascosta tra gli studi inclusi, non sempre rilevabile dai soli criteri di eleggibilità predefiniti. Lo studio di de Santana Mascarenhas et al. (2023), ad esempio, è stato condotto specificamente su impianti inseriti da operatori inesperti (unexperienced operators), una caratteristica non prevista a priori tra i criteri di esclusione di questa revisione ma potenzialmente rilevante per l'interpretazione dei risultati: il tasso di fallimento implantare osservato nel gruppo placebo di questo studio (14,9%) è infatti sensibilmente più elevato rispetto alla media degli altri studi placebo-controllati inclusi, e l'inesperienza operativa potrebbe aver contribuito, insieme all'assenza di profilassi, a tale risultato. Lo studio è stato comunque mantenuto nella sintesi poiché soddisfaceva formalmente tutti i criteri di eleggibilità predefiniti; tuttavia, revisioni sistematiche future su questo argomento dovrebbero considerare l'esperienza dell'operatore come possibile fattore di eterogeneità da specificare esplicitamente nei criteri di inclusione/esclusione.

11. CONCLUSIONI

Nei pazienti sistemicamente sani sottoposti a chirurgia implantare di routine, le evidenze disponibili non permettono di affermare con certezza che la profilassi antibiotica con amoxicillina aumenti in modo statisticamente significativo la sopravvivenza implantare o riduca le complicanze infettive post-operatorie, sebbene la direzione dell'effetto sia generalmente a favore del trattamento,

soprattutto negli studi privi di un gruppo placebo. Un risultato da interpretare con cautela, poiché proprio in questi studi l'assenza di mascheramento può aver sovrastimato il beneficio reale. La certezza delle prove per gli esiti clinici è risultata bassa, principalmente per il rischio di bias diffuso negli studi disponibili e per l'imprecisione delle stime legata al basso numero di eventi.

Quando si considera il confronto tra protocolli di diversa durata, i dati disponibili non sostengono un vantaggio aggiuntivo della terapia post-operatoria prolungata rispetto alla singola dose pre-operatoria, mentre suggeriscono un possibile incremento del rischio di eventi avversi. Alla luce di questo bilancio, e in coerenza con i principi di antibiotic stewardship richiamati nell'Introduzione, la singola dose pre-operatoria di amoxicillina rappresenta, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, il protocollo più proporzionato per i pazienti sani sottoposti a chirurgia implantare semplice, da riservare comunque a una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio piuttosto che a un'applicazione automatica e indiscriminata.

Sul piano microbiologico ed ecologico, la revisione evidenzia una lacuna importante e ancora largamente irrisolta nella letteratura disponibile: la quasi totalità degli studi discute il rischio di antibiotico-resistenza solo a livello teorico, mentre i dati sperimentali su microbiota, microbioma e resistoma orale restano episodici e insufficienti a sostenere conclusioni definitive. Colmare questa lacuna, attraverso studi disegnati specificamente per misurare l'impatto della profilassi peri-operatoria sul resistoma orale anche in regimi a singola dose, è probabilmente la direzione più utile in cui la ricerca futura può muoversi, ed è una condizione necessaria per una valutazione realmente completa del rapporto rischio-beneficio della profilassi antibiotica in implantologia.

In sintesi, le evidenze attuali non giustificano un uso routinario e indiscriminato della profilassi antibiotica nella chirurgia implantare di pazienti sani, ma, qualora la si ritenga indicata caso per caso, indirizzano verso una singola dose pre-operatoria piuttosto che verso regimi prolungati, in attesa di studi futuri che chiariscano anche il suo reale impatto sulla resistenza batterica.

12. Riferimenti bibliografici

Abu-Ta'a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008;35(1):58-63.

ADA. Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures. American Dental Association. Updated February 19, 2026.

AHA. Prevention of infective endocarditis: wallet card for patients at highest risk. American Heart Association; 2024.

AIFA. L'utilizzo degli antibiotici in Italia - anno 2024. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025.

Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981;52(2):155-170.

Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.

Andrade NK, Ramacciato JC, Carvalho PSP, Groppo FC, Motta RHL. Evaluation of two amoxicillin protocols for antibiotic prophylaxis in implant placement surgeries. *RGO Rev Gaúch Odontol*. 2017;65(3):249-253.

Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Roman P, Pla R, Carrete J, de Petro J, Orive G. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol*. 2009;2(4):283-292.

Arduino PG, Tirone F, Schiorlin E, Esposito M. Single preoperative dose of prophylactic amoxicillin versus a 2-day postoperative course in dental implant surgery: a two-centre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2015;8(2):143-149.

Becker K, et al. Patterns of antibiotic prescription in implant dentistry and oral surgery: a cross-sectional survey. *Clin Oral Implants Res*. 2024;35(Suppl).

Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S286-S291.

Bernabeu-Mira JC, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Prescription of antibiotic prophylaxis for dental implant surgery in healthy patients: a systematic review of survey-based studies. *Front Pharmacol*. 2021;12:588333.

Bielemann AM, Marcello-Machado RM, Del Bel Cury AA, Faot F. Systematic review of wound healing biomarkers in peri-implant crevicular fluid during osseointegration. *Arch Oral Biol*. 2018;89:107-128.

Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42-51.

Bravo-Olmedo F, Sánchez-Garcés MA, Velasco-Ortega E, et al. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery. *Dent J (Basel)*. 2025;13(11):500.

Budnitz DS, et al. US emergency department visits attributed to medication harms, 2017–2019. *JAMA*. 2021;326(13):1299-1309.

Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnami F. A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery. *J Oral Implantol*. 2011;37(6):691-696.

Camps-Font O, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Postoperative infections after dental implant placement: prevalence, clinical features, and treatment. *Implant Dent*. 2015;24(6):713-719.

Camps-Font O, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Postoperative infections after dental implant placement: a cross-sectional analysis of 1057 implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(7):1388-1395.

Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, Guazzo R, Laino L, Caiazzo A, et al. The use of antibiotics in implant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(12):1619-1628.

Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström J, Berglundh T. The effect of the local use of chlorhexidine in surgical treatment of experimental peri-implantitis in dogs. *J Clin Periodontol*. 2015;42(2):196-203.

CDC. Surgical Site Infection Event (SSI). National Healthcare Safety Network Patient Safety Component Manual. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2026.

Chye RML, Perrotti V, Piattelli A, Iaculli F, Quaranta A. Effectiveness of different commercial chlorhexidine-based mouthwashes after periodontal and implant surgery: a systematic review. *Implant Dent*. 2019;28(1):74-85.

Contaldo M, Di Spirito F, Amato A, Serpico R, et al. Antibiotics in dentistry: a narrative review of the evidence beyond the myth. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(10):6025.

Daley J, O'Connell N, Kanjirath P. Antibiotic prophylaxis in dental and oral surgery practice. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

Dave M, Tattar R. Antimicrobial resistance genes in the oral microbiome. *Evid Based Dent*. 2025;26(1):42-43.

de Assis Matias G, Queiroz SIML, Germano AR. Systemic use of antibiotics in dental implant surgeries in immunocompetent patients: a blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2023;38:1168-1174.

de Campos Kajimoto N, Romito GA, Pannuti CM. The oral microbiome in health and disease: a narrative review. *Dent J (Basel)*. 2024;12(10):313.

Durand R, Kersheh I, Marcotte S, Boudrias P, Schmittbuhl M, Cresson T, Rei N, Rompré PH, Voyer R. Do postoperative antibiotics influence one-year peri-

implant crestal bone remodelling and morbidity? A double-blinded randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(11):1318-1327.

ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2024 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2025.

Edibam NR, Lorenzo-Pouso AI, Caponio VCA, et al. Is penicillin allergy a risk factor for early dental implant failure? A systematic review, meta-analysis and delabeling protocol. *Clin Oral Investig.* 2023;27(8):4065-4078.

El-Kholey KE. Efficacy of two antibiotic regimens in the reduction of early dental implant failure: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(4):487-490.

Elshobary ME, Badawy NK, Ashraf Y, Zatioun AA, Masriya HH, Ammar MM, Mohamed NA, Mourad S, Assy AM. Combating antibiotic resistance: mechanisms, multidrug-resistant pathogens, and novel therapeutic approaches: an updated review. *Pharmaceuticals.* 2025;18(3):402.

Escalante MG, Eubank TD, Leblebicioglu B, Walters JD. Comparison of azithromycin and amoxicillin before dental implant placement: an exploratory study of bioavailability and resolution of postoperative inflammation. *J Periodontol.* 2015;86(10):1190-1200.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(1):527-551.

Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, Landriani S, Leone M, Magliano A, Pellitteri G, Todisco M, Torchio C. Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2008;1(1):23-31.

Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, Leone M, Todisco M, Torchio C, Testori T, Galli F, Felice P. Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3(2):135-143.

Geller AI, Lovegrove MC, Shehab N, et al. National estimates of emergency department visits for adverse drug events from antibiotics in adults — United States, 2011–2015. *J Gen Intern Med*. 2018;33(7):1060-1068.

Gill AS, Morrissey H, Rahman A. A systematic review and meta-analysis evaluating antibiotic prophylaxis in dental implants and extraction procedures. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(6):95.

Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, Thorning S, McGuire T, Glasziou P, Del Mar C. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *CMAJ*. 2015;187(1):E21-E31.

Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):178-189.

Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, Mouton JW. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and ecotoxicity. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):871-879.

Huynh CVT, et al. Outpatient antibiotic prescribing by general dentists in the United States, 2018–2022. *J Am Dent Assoc*. 2025.

Juras DV, Vrdoljak DV, Bosnjak A. Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures. *Dent J (Basel)*. 2024;12(11):364.

Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early implant failure rate. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(2):278-283.

Kim AS, Abdelhay N, Levin L. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review. *Br Dent J*. 2020;229(4):235-239.

Kulis E, Cvitkovic I, Pavlovic N, Kumric M, Rusic D, Bozic J. A comprehensive review of antibiotic resistance in the oral microbiota: mechanisms, drivers, and emerging therapeutic strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(8):828.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

Lang NP, Berglundh T; Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:178-181.

Liu HY, Neoh KG, Xu LQ, et al. Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. *npj Biofilms Microbiomes*. 2024;10:79.

de Santana Mascarenhas L, Pedreira KL, Cosme FD, Oliveira AS, de Oliveira GJPL, Azoubel MCF, Bittencourt S. Effect of antibiotic prophylaxis on early loss of implants installed by unexperienced operators. *J Oral Implantol*. 2023;49(5):537-543.

Mendez-Romero J, Köse O, Teoh L, et al. Interventions to improve antibiotic use among dentists: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2025;80(6):1494-1508.

Menon RK, Gomez A, Brandt BW, Leung YY, Gopinath D, Watt RM, Crielaard W, Nelson KE, Botelho MG. Long-term impact of oral surgery with or without amoxicillin on the oral microbiome: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):18761.

Momand P, Becktor JP, Crenshaw L, Persson GR, et al. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery: a multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2022;24(1):116-124.

Momand P, Becktor JP, Persson GR, et al. Is routine antibiotic prophylaxis warranted in dental implant surgery? A meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2024;26(4):694-705.

Montalti M, Soldà G, Capodici A, Di Valerio Z, Gribaudo G, La Fauci G, Salussolia A, Scognamiglio F, Zannoner A, Gori D. Antimicrobial Resistance (AMR) in Italy over the Past Five Years: A Systematic Review. *Biologics*. 2022;2(3):151-164.

Moslemi N, Karami Z, Shahnaz Miandoab A, Masoumi S, Soleimani Shayesteh Y, Karimi A, Ghoncheh Z. The efficacy of long-term post-operative antibiotic therapy versus placebo on dental implants. *Thrita*. 2015;4(3):e30678.

Moslemi N, Shahnaz A, Bahador A, Torabi S, Jabbari S, Oskouei ZA. Effect of postoperative amoxicillin on early bacterial colonization of peri-implant sulcus: a randomized controlled clinical trial. *J Dent (Tehran)*. 2016;13(5):309-317.

Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N. The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):252-259.

O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014.

O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016.

Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP. Contemporary concepts in osseointegration of dental implants: a review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6170452.

Payer M, Tan WC, Han J, Ivanovski S, Mattheos N, Pjetursson BE, Zhuang L, Fokas G, Wong MCM, Acham S, et al. The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcome measures of oral implant therapy with simultaneous guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2020;31(5):442-451.

Peter JU, Keßler P, Stiesch M, et al. Antibiotic prophylaxis in oral implant surgery in Germany: a national cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2024;24:1531.

PNCAR. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza 2022-2025. Ministero della Salute; 2022.

Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(3):425-431.

Ramanathan S, et al. Changes in antibiotic prescribing by dentists in the United States, 2016–2021. *J Am Dent Assoc*. 2023;154(11):1015-1025.

Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, Jané-Salas E, López-López J. Systemic antibiotic prophylaxis to reduce early implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):698.

Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, D'Ambrosio M, Laforí A, et al. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019;46(3):382-395.

Romero-Olid MN, Ariza JJ, de Arriba-Cornejo A, et al. Efficacy of chlorhexidine after oral surgery procedures on wound healing: systematic review and metaanalysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2023;52(11):1479-1491.

Salgado-Peralvo ÁO, Velasco-Ortega E, Peña-Cardelles JF, et al. Antibiotic prescribing patterns in the placement of dental implants: an observational surveybased study. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(4):213.

Salgado-Peralvo ÁO, Mateos-Moreno MV, Velasco-Ortega E, et al. Preventive antibiotic therapy in the placement of immediate dental implants: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1518.

Sánchez FR, Arteagoitia I, Teughels W, et al. Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(4):722-736.

Săndulescu O, Dumitrescu F, Dumitrescu AL, et al. Antibiotic prescribing in dental medicine—best practices for antibiotic *stewardship*. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2):114.

Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735-743.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

Subramani K, Jung RE, Molenberg A, Hämmerle CHF. Biofilm on dental implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(4):616-626.

Sukumar S, Rahmanyar Z, El Jurf HQ, et al. Mapping the oral resistome: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2024;73:001866.

Tabrizi R, Mobin F, Dehghanpour M, Torabi ZS. Comparison of three antibiotic protocols for prevention of infection in dental implant surgery: a randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2022;50:293-297.

Tan LW, Ong MM, Yeo JF, et al. Comparative efficacy of different amoxicillin dosing regimens in preventing early dental implant failure in healthy patients: a

systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2023;38(2):321-330.

Tan WC, Ong M, Han J, Mattheos N, Pjetursson BE, Tsai AY, Sanz I, Wong MC, Lang NP, on behalf of the ITI Antibiotic Study Group. Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):185-193.

Teoh L, Stewart K, Marino RJ, McCullough MJ. A systematic review of dental antibiotic *stewardship* interventions. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2025;53(1):6-20.

Torof E, Morrissey H, Ball PA. Antibiotic use in dental implant procedures: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):809.

Vázquez-Cancela O, Zapata-Cachafeiro M, Herdeiro MT, Figueiras A, Rodríguez-Fernández A. Dentists' knowledge, attitudes and perceptions of antibiotic prescribing: a systematic review. *Prev Med*. 2024;185:108043.

Veitz-Keenan A. Antibiotic use at dental implant placement. *Evid Based Dent*. 2015;16(2):40-41.

Wexell CL, Ryberg H, Sjöberg Andersson WA, Blomqvist S, Colin P, Van Bocxlaer J, Dahlén G. Antimicrobial effect of a single dose of amoxicillin on the oral microbiota. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(4):699-706.

WHO. Antimicrobial resistance. World Health Organization fact sheet. Geneva: WHO; 2023.

WHO. Global antibiotic resistance surveillance report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.

Yari A, Almohaimede A, et al. Risk factors associated with early implant failure: a systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(3):101610.

Yeo ISL, Kim HY, Lim KS, Han JS. Implant surface factors and bacterial adhesion: a review of the literature. *Int J Artif Organs*. 2012;35(10):762-772.

Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare la mia relatrice, la Professoressa Maria Menini, per la disponibilità, la guida e il prezioso supporto durante la realizzazione di questa tesi. La ringrazio per avermi accompagnata in questo percorso con attenzione, professionalità e gentilezza.

Un grazie immenso va ai miei genitori, la mia forza più grande. Anche da lontano, siete sempre stati presenti in ogni mio passo. Grazie per il vostro amore infinito, per aver creduto in me, per aver sostenuto le mie scelte anche quando mi hanno portata lontano dal Libano, e per avermi insegnato, con il vostro esempio, il valore del sacrificio, della pazienza e del coraggio. Ogni risultato raggiunto porta dentro di sé le vostre preghiere, le vostre rinunce e il vostro amore silenzioso. Senza di voi, non sarei mai arrivata fin qui.

Il ringraziamento più dolce e profondo va a mio marito, Ghassan. In questi anni sei stato il mio amore, il mio rifugio e la mia forza nei momenti più fragili. Grazie per aver attraversato la distanza tra il Libano e l'Italia ogni volta che ne avevo bisogno, per aver reso più leggeri i giorni difficili e per avermi sostenuta con una presenza piena di pazienza, dolcezza e amore. Grazie per aver creduto in me anche quando io faticavo a farlo, per avermi ricordato il mio valore nei momenti di stanchezza e per essere stato accanto a me, anche da lontano, con una dedizione che porterò sempre nel cuore. Questo traguardo parla anche di te, del tuo amore e della tua presenza preziosa nella mia vita.

Ringrazio con tutto il cuore i miei amici Fatima, Zahra, Ahmad, Nour e Mimi e tutti le persone care che mi hanno accompagnato in questo percorso. In questi anni siete stati molto più che amici: siete stati la mia seconda famiglia, la mia casa lontano da casa. Con la vostra presenza avete reso più dolce la lontananza, più leggeri i giorni difficili e più belli i momenti felici. Grazie per le risate, per gli abbracci, per le parole giuste nei momenti di stanchezza, per avermi ascoltata, capita e sostenuta. Porterò sempre nel cuore tutto ciò che abbiamo condiviso, perché grazie a voi la lontananza da casa è diventata più calda e piena d'amore.

Un pensiero speciale va anche a Sanaz, mia compagna di classe: le auguro con tutto il cuore un futuro luminoso, nella vita e nella carriera

Infine, voglio ringraziare me stessa: la ragazza che sei anni fa ha lasciato il Libano per inseguire un sogno in Italia, portando con sé speranze, paure, nostalgia e tanto coraggio. Mi ringrazio per ogni giorno passato lontano dalla mia famiglia, per tutte le volte in cui ho sorriso anche quando dentro avevo il cuore pesante, per le notti senza dormire, per la fatica, per le lacrime nascoste e per tutti i momenti in cui ho continuato ad andare avanti anche quando sembrava difficile.

Ringrazio quella parte di me che non si è arresa, che ha resistito alla distanza, alla stanchezza e ai momenti di solitudine, per aver creduto in questo percorso e per aver trasformato ogni sacrificio in forza e ogni difficoltà in crescita.

Oggi questo traguardo non rappresenta solo la fine di un percorso universitario, ma il simbolo di tutto ciò che ho vissuto, superato e amato lungo il cammino.

A tutti voi, e a me stessa, dedico questo risultato con immensa gratitudine e profondo amore.