

# AB-profylaxe en endocarditis

**Samenvatting.** Het gebruik van antibiotica voor een invasieve tandheelkundige behandeling om endocarditis als gevolg van de behandeling te voorkomen is gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek. De effectiviteit van deze maatregel is echter tot nu toe niet aangetoond bij mensen. Vanaf 2007 komen daarom minder hartafwijkingen voor endocarditisprofylaxe in aanmerking.

Meer JTM van der. AB-profylaxe en endocarditis

Ned Tijdschr Tandheelkd 2019; 126: 501-505

doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.10.19079>

## INLEIDING

Infectieuze endocarditis is een infectie van het endocardiale endotheel. Doorgaans zijn een of meerdere hartkleppen aangedaan en in de meeste gevallen wordt de infectie veroorzaakt door bacteriën, soms door schimmels of gisten. Endocarditis gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Tot de introductie van antibiotica overleden alle endocarditispatiënten maar ook tegenwoordig is de morbiditeit en mortaliteit nog hoog. Ongeveer 20% van de patiënten overlijdt tijdens de opname in het ziekenhuis en 5 jaar na het stellen van de diagnose is 50% van de patiënten overleden aan late complicaties van de infectie (Martínez-Selles et al, 2008; Toyoda et al, 2017). Endocarditis is een zeldzame aandoening, dat wil zeggen dat het een levensbedreigende of chronisch invaliderende ziekte is waaraan minder dan 5 per 10.000 mensen lijden. De incidentie van endocarditis is zelfs lager dan 1 op de 10.000 mensen. In Nederland zijn dat enkele honderden patiënten per jaar. Omdat het zo weinig voorkomt, is onderzoek naar endocarditis moeilijk. Het grootste deel van de kennis over het ziektebeeld en over de behandeling is dan ook niet gebaseerd op gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek maar op *in vitro*-, *in vivo*- en observationeel onderzoek.

## HET ONTSTAAN EN BELOOP VAN ENDOCARDITIS

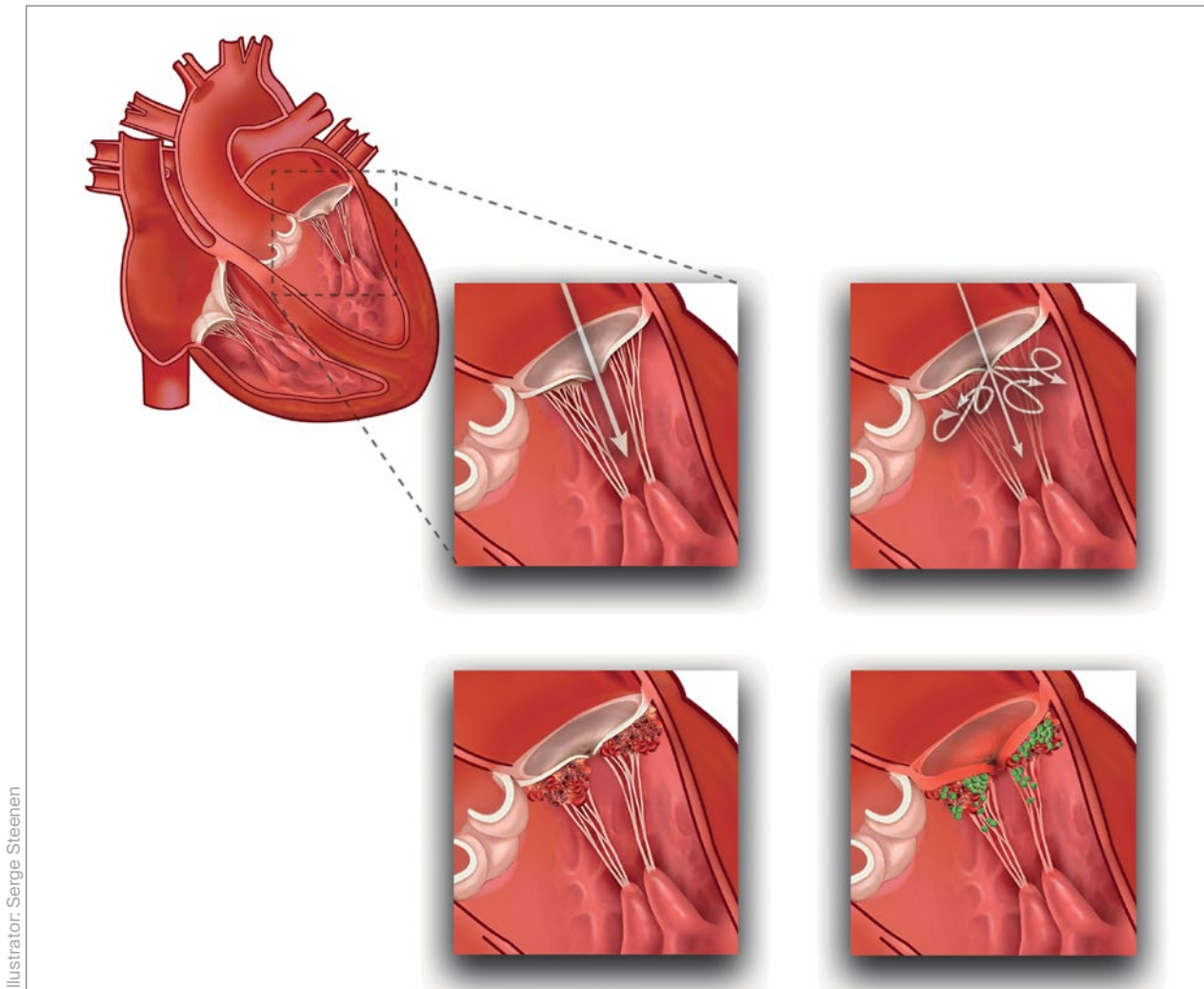
De huidige opvatting is dat endocarditis ontstaat omdat bij afwijkingen in het hart, zoals een hartklepstenose, turbulenties in de bloedstroom ontstaan die het endotheel beschadigen. Ter plaatse van de door de turbulentie ontstane endotheelbeschadiging wordt de stolling geactiveerd en ontstaat een steriele trombus. Als er daarna bacteriën in de bloedbaan komen dan kunnen deze zich hechten aan de trombus en zich gaan vermenigvuldigen. Omdat de druk in het linker atrium en de linker ventrikel het hoogste is, is turbulentie daar het hevigst en ontstaat endocarditis

vooral op de mitralis- en de aortaklep (afb. 1).

Het ziektebeloop bij endocarditis kan acuut of subacuut (endocarditis lenta) zijn. Acute endocarditis wordt doorgaans veroorzaakt door virulente micro-organismen zoals *Stafylococcus aureus*, bèta-hemolytische streptokokken of pneumokokken. Patiënten met acute endocarditis waren vaak van tevoren niet bekend met een hartklepafwijking. Endocarditis lenta wordt meestal veroorzaakt door uit de mondholte of darm afkomstige streptokokken en vaak bij patiënten die al bekend waren met een klepafwijking.

## RELATIE ENDOCARDITIS EN MONDGEZONDHEID

Horder suggereerde al in 1909 dat endocarditis lenta mogelijk kon worden voorkomen door goede mondhygiëne en preventie van obstipatie (Horder, 1909). De veronderstelde relatie tussen infecties in de mondholte en endocarditis leidde in de eerste helft van de twintigste eeuw tot veel wetenschappelijke activiteit. Er werden patiënten beschreven die na een invasieve behandeling in de mondholte endocarditis ontwikkelden en het werd duidelijk dat een extractie van een molaar gepaard ging met een bacteriëmie (Bernstein, 1932; Burkner en Burn, 1937). Geleidelijk ontstond het beeld dat endocarditis vaak het gevolg was van een invasieve medische of tandheelkundige behandeling. Niet iedereen was daar echter van overtuigd en sommige wetenschappers betoogden dat in het overgrote deel van de endocarditisgevallen van tevoren geen medische of tandheelkundige ingreep was verricht (Rushton, 1930; Weiss, 1934). Lewis en Grant (1923) opperden dat een invasieve behandeling niet nodig is als verklaring voor het ontstaan van endocarditis omdat onder sommige omstandigheden, bijvoorbeeld bij slechte mondhygiëne, tijdelijk en asymptomatisch bacteriën in de bloedbaan aanwezig zijn.



Illustrator: Serge Steenen

**Afb. 1.** Vanaf boven van links naar rechts: **1.** bloed stroomt vanuit het linker atrium door de mitralisklep naar de linker ventrikel, **2.** bij een mitralisstenose ontstaat turbulentie aan de ventriculaire zijde van de mitralisklep waardoor het endotheel wordt beschadigd, **3.** ter plaatse van de endotheelbeschadiging ontstaan thrombi, dit is de zogenaamde niet-bacteriële thrombotische endocarditis (NBTE), **4.** bacteriën die in de bloedbaan circuleren kunnen zich hechten aan deze thrombi en zo ontstaat bacteriële endocarditis.

Het pleit leek echter beslecht in het voordeel van de opvatting dat endocarditis vooral wordt veroorzaakt door invasieve behandelingen in de mondholte nadat in 1941 een open-label-onderzoek (bij dit onderzoek zijn artsen en patiënten op de hoogte van de interventie) naar het profylactisch gebruik van sulfanilamide bij acute reuma was gepubliceerd. Uit dit onderzoek bleek dat in de groep patiënten die sulfanilamideprofylaxe gebruikte geen endocarditis voorkwam, terwijl in de controlegroep er 2 endocarditisgevallen waren (Thomas et al, 1941).

#### ENDOCARDITIS EN AB-PROFYLAXE

In 1953 publiceerde de American Heart Association (AHA) de eerste van een lange reeks richtlijnen over het gebruik van antibiotica bij invasieve behandelingen om endocarditis te voorkomen. Men adviseerde om 24 uur voor de ingreep met de antibioticaprofylaxe (AB-profylaxe) te starten en dit te continueren tot minstens 48 uur erna (Bloomfield, 1953; Rammelkamp, 1957).

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat het geven van antibiotica voordat de bacteriën werden in-

gespoten, endocarditis kan worden voorkomen. Echter, proefdieren zijn geen mensen en bij deze dierexperimenten werden extreem grote hoeveelheden bacteriën ingespoten. Of AB-profylaxe endocarditis kan voorkomen bij mensen is tot nu toe onbekend want er is nooit gerandomiseerd klinisch onderzoek naar gedaan om dat aan te tonen. Zeker is dat AB-profylaxe niet altijd werkt. Durack et al (1983) beschreven in 1983 52 patiënten die endocarditis ontwikkelden na een invasieve behandeling ondanks het gebruik van AB-profylaxe. Van de 52 behandelingen waren er 48 tandheelkundig. Onderzoekers van 2 retrospectieve en kwalitatief slechte onderzoeken concludeerden in 1986 en 1992 dat endocarditisprofylaxe een beschermend effect heeft van 90% tot 100% (Horstkotte et al, 1986; Imperiale en Horwitz, 1992). In 1992 werd in Nederland een landelijk patiënt-controleonderzoek gedaan waarin een, niet-significant, beschermend effect van 50% werd gevonden (Van der Meer et al, 1992). Deze bevinding werd later bevestigd in een Frans en in een Amerikaans onderzoek (Lacassin et al, 1995; Strom et al, 1998).

Vanzelfsprekend komen alleen patiënten die bekend

## AANBEVELINGEN VOOR AB-PROFYLAXE

Endocarditisprofylaxe wordt aanbevolen bij hoog-risicopatiënten en dan alleen bij hoog-risicobehandelingen in de eerste lijn.

Hoog-risicopatiënten	
Patiënten:	die ooit een endocarditis hebben doorgemaakt
	met kunst- of donorklep
	met bepaalde aangeboren afwijkingen:
	Atriumseptumdefect (ASD), ventrikelseptumdefect (VSD), open ductus die een operatie/catheterinterventie met prothesemateriaal 6 maanden of korter geleden hebben ondergaan
	Cyanotische aangeboren hartafwijkingen (zoals <i>shunt of banding</i> bij pulmonalisatresie, Fallot, tricuspidalisatresie, univentriculair hart) die niet of gedeeltelijk behandeld zijn
	Restshunt zoals rest-VSD, rest-ductus na operatie of catheterinterventie waarbij endothelialisatie mogelijk belemmerd wordt.
Hoog-risicobehandeling in eerste lijn waarvoor AB-profylaxe is geïndiceerd	
	Tandheelkundige of mondhygiënische behandelingen waarbij het tandvlees wordt gemanipuleerd
	Wortelkanaalbehandelingen waarbij het instrumentarium door het foramen apicale gaat
	Extracties of verwijdering van wortelresten
	Alle overige invasieve behandelingen in de mond (mka-chirurgie inclusief abcesincisie, parodontale chirurgie, chirurgische behandelingen ten behoeve van implantaten, inclusief botankers voor orthodontische behandeling)
AB-profylaxe bij tandheelkundige behandeling	
30-60 minuten voor behandeling eenmalig oraal	Amoxicilline. Volwassenen 2 g, kinderen 50 mg/kg lichaamsgewicht, max. 2 g
of, als de patiënt overgevoelig is voor penicilline of in de 7 dagen voor de behandeling penicilline heeft gehad	Clindamycine 600 mg, kinderen < 10 kg 150 mg, 30-70 kg 450 mg, > 70 kg 600 mg

### VERDIEPINGSTIP



Zie de website van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid voor de uitgebreide richtlijnen voor antibioticaprofylaxe bij endocarditis: <https://adult.swabid.nl/en/profylaxe/5529> of klik op deze QR-code:



zijn met een hartafwijking in aanmerking voor AB-profylaxe. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt keer op keer dat van alle patiënten met endocarditis ongeveer de helft van tevoren bekend was met een voor endocarditis predisponerende afwijking. Hiervan heeft ongeveer 10% recent een invasieve behandeling ondergaan. Dat betekent dat 5% van alle patiënten met endocarditis de infectie mogelijk heeft ontwikkeld als gevolg van een invasieve medische of tandheelkundige behandeling. Ook als AB-profylaxe 100% effectief zou zijn in het voorkomen van endocarditis is dus maar 5% van alle gevallen te voorkomen.

In 2004 kwamen op uitnodiging van de American Heart Association in Chicago een groot aantal deskundigen op het gebied van endocarditisprofylaxe bijeen om een internationaal geaccepteerde richtlijn op te stellen voor het profylactisch gebruik van antibiotica om endocarditis te voorkomen. De deskundigen waren het erover eens dat de kans op endocarditis als gevolg van een invasieve medische of tandheelkundige behandeling zeer klein is en dat het beschermende effect van antibiotica ook klein is, als die er al is. Besloten werd om de profylactische toediening van an-

tibiotica daarom te beperken tot de patiënten met een zeer hoge kans op endocarditis of bij wie de infectie gepaard zou gaan met een hoge morbiditeit (Wilson et al, 2007). NICE, het Britse National Institute for Health and Care Excellence, ging in 2008 een stap verder en concludeerde op basis van alle data dat routinematige toediening van endocarditisprofylaxe nooit geïndiceerd is en dat per geval beslist moet worden of er een indicatie is (National Institute for Health and Care Excellence, 2008). Cardiologen en thoraxchirurgen lijken dit nieuwe advies niet helemaal ter harte hebben genomen, gezien een enquête uit 2007 waarin driekwart van deze ondervraagde artsen aangaf dat het enkele feit dat een invasieve behandeling gepaard kan gaan met een bacteriëmie voor hen voldoende reden was om AB-profylaxe te geven. En verder vond 93% van de ondervraagde artsen dat patiënten met een hartafwijking sowieso AB-profylaxe zouden moeten krijgen voor een tandheelkundige behandeling (Ramsdale en Palmer, 2007).

In 2015 publiceerden Britse onderzoekers het resultaat van een observationeel onderzoek waarin een toename van de incidentie van endocarditis werd beschreven die de

onderzoekers toeschreven aan het staken van endocarditisprofylaxe (Dayer et al, 2015). In het licht van het hierboven besproken onderzoek lijkt die conclusie uitermate onwaarschijnlijk. Als deze toename in het aantal endocarditispatiënten het gevolg zou zijn van minder gebruik van endocarditisprofylaxe dan zou de infectie in die gevallen veroorzaakt moeten worden door bacteriën uit de mond. Helaas is dit nooit onderzocht. De toegenomen incidentie kon dus ook veroorzaakt zijn door een toename van het aantal individuen met een verhoogd risico op endocarditis zoals ouderen, suikerpatiënten, hemodialysepatiënten, patiënten met een kunstklep of door zogenoemde *healthcare-associated endocarditis* (endocarditis bij patiënten die recent waren opgenomen in een ziekenhuis of die een endovasculaire katheter in situ hebben zoals een *port-a-cath*). Zo heeft een groot aantal onderzoeken al vóór de veranderde profylaxerichtlijnen een stijging in de incidentie van endocarditis laten zien die werd veroorzaakt door onder andere coagulase-negatieve stafylokokken, enterokokken en *Staphylococcus aureus*. In geen van deze onderzoeken werd een verband gevonden met de afname van het gebruik van endocarditisprofylaxe (Rogers en Schiller, 2008; Thornhill et al, 2011; DeSimone et al, 2012; Duval et al, 2012; Keller et al, 2017; Olmos et al, 2017; Toyoda et al, 2017; Garg et al, 2019).

De Nederlandse richtlijn werd voorheen opgesteld door een werkgroep onder auspiciën van de Nederlandse Hartstichting (NHS). In 2017 heeft de NHS besloten deze richtlijn niet langer uit te geven omdat er tegenwoordig richtlijnen vanuit diverse beroepsgroepen bestaan (internisten, cardiologen, huisartsen). Belangrijkste verschil met de oude richtlijnen is de sterke beperking van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor profylaxe. Dit zijn nu patiënten met een eerder doorgemaakte endocarditis, kunstkleppen of bepaalde congenitale hartafwijkingen. Het aantal behandelingen waarbij een indicatie voor endocarditisprofylaxe bestaat is echter uitgebreid: tandheelkundige of mondhygiënische behandelingen waarbij het tandvlees wordt gemanipuleerd, wortelkanaalbehandelingen waarbij het instrumentarium door het foramen apicale gaat, extracties of verwijdering van wortelresten, alle overige operatieve behandelingen in de mond (mka-chirurgie inclusief abcesincisie, parodontale chirurgie, chirurgie ten behoeve van implantaten, inclusief botankers voor orthodontische behandeling) (SWAB, 2018a).

## CONCLUSIE

Kortom, de praktijk bevestigt wat verondersteld is: endocarditis ontstaat maar in een klein aantal gevallen na een invasieve medische of tandheelkundige behandeling en ook dan is het niet noodzakelijk ontstaan dóór de behandeling. Toediening van antibiotica vóór de behandeling heeft maar een zeer beperkt beschermend effect en is alleen geïndiceerd voor hoog-risicogroepen zoals aangegeven in de richtlijn van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid (SWAB, 2018b).

Vanwege de ernst van het ziektebeeld is bij zorgverleners de behoefte om endocarditis te voorkomen groot.

Het gebruik van antibiotica voor tandheelkundige behandelingen lijkt daarbij een logische stap die helaas leidt tot veel onterecht antibioticagebruik. Het is dan ook hoog tijd voor gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van deze beschermende maatregel om zin en onzin ervan te kunnen onderscheiden.

## LITERATUUR

- \* Bernstein M. Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth: report of a case. *Ann Intern Med* 1932; 5: 1138-1144.
- \* Bloomfield AL. Diagnosis and prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1953; 8: 290-296.
- \* Burkner LW, BurnCG. Bacteremias following dental extraction. Demonstration of source of bacteria by means of non-pathogen (*Serratia marcescens*). *J Dental Res* 1937;16: 521-530.
- \* Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill H. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219-1228.
- \* DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012; 126: 60-64.
- \* Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis. Analysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 289: 1499-1500.
- \* Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications. Three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1968-1976.
- \* Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association guidelines revision. *Circulation* 2019 doi: 10.1161
- \* Horder TJ. Infective endocarditis. With an analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. *Quart J Med* 1909; April: 289-324.
- \* Horstkotte D, Friedrichs W, Pippert H, Bircks W, Loogen F. Nutzen der Endokarditisprophylaxe bei Patienten mit prothetischen Herzklappen. *Z Kardiol* 1986;75: 8-11.
- \* Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 98: 144-148.
- \* Keller K, von Bardleben RS, Ostad MA, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017; 119: 317-322.
- \* Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-1974.
- \* Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923; X: 21-99.
- \* Martínez-Selles M, Muñoz P, Estevez A, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1213-1217.
- \* Meer JTM van der, Wijk W van, Thompson J, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-139.
- \* National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prophylaxis against infective endocarditis. 2008. (NICE clinical guideline No. 64)

www.nice.org.uk/CG064)

- \* Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain. A population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2795–2804.
- \* Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1957; 15: 154-158.
- \* Ramsdale DR, Palmer ND. Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: Letter to the Editor. Featured correspondence. Comment on editorial by Ashrafiyan and Bogle. *Heart* 2007; 93: 753.
- \* Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *Am J Echocardiography* doi:10.1016/j.echo.2008.04.001
- \* Rushton MA, Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth. *Guy's Hosp Rep* 1930; 10: 39-44.
- \* Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid. Endocarditis profylaxe - ingrepen in de mondholte en de bovenste luchtwegen. <https://adult.swabid.nl/en/node/8817>. Geraadpleegd op 23-07-2019. Leiden: SWAB, 2018a.
- \* Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid. Endocarditis profylaxe - welke patiënten. <https://adult.swabid.nl/en/node/8816>. Geraadpleegt op 23-07-2019. Leiden: SWAB, 2018b.
- \* Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-766.
- \* Thomas CB, France R, Reichsman F. The prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever. *JAMA* 1941;116: 551-560.
- \* Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342: d2392.
- \* Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017; 317: 1652-1660.
- \* Weiss H. Relation of portals of entry to subacute bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1934; 54: 710-719 .
- \* Wilson W, Taubert KA, Gewitz M. AHA guideline. Prevention of infective endocarditis. *Circulation*. 2007; 116: 1736-1754.

## SUMMARY

### Antibiotic prophylaxis and endocarditis

*The use of antibiotics before an invasive dental procedure to prevent endocarditis as a consequence of the procedure is based on experimental research on animals. The efficacy of this measure has, however, not yet been demonstrated in humans. Starting in 2007, therefore, fewer heart diseases have been indicated for endocarditis prophylaxis.*

## BRON

J.T.M. van der Meer

Uit de afdeling Interne Geneeskunde van het Amsterdam UMC

Datum van acceptatie: 23 juli 2019

Adres: dr. J.T.M. van der Meer, AmsterdamUMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, huispost F4-217, 1105 AZ Amsterdam

[j.t.vandermeer@amsterdamumc.nl](mailto:j.t.vandermeer@amsterdamumc.nl)