

AB-profylaxe en immuun-gecompromitteerde patiënten

Samenvatting. Op basis van in de literatuur gevonden argumenten voor of tegen het voorschrijven van antibiotica (AB)-profylaxe bij tandheelkundige behandelingen aan immuungecompromitteerde patiënten, wordt geadviseerd geen AB-profylaxe toe te passen bij deze groep patiënten als zij een tandheelkundige behandeling ondergaan, tenzij er sprake is van een uitzondering. Deze uitzonderingen bestaan uit bepaalde immuungecompromitteerde patiënten bij wie ingeschat is dat zij wel een hoge kans hebben op het ontwikkelen van systemische infectieuze complicaties wanneer zij een tandheelkundige behandeling met hoog risico, zoals onder andere extracties of het plaatsen implantaten, ondergaan. Dit zijn patiënten met bijvoorbeeld een diepe neutropenie, een primaire immuundeficiëntie of patiënten die hoge doseringen of zeer sterke immunosuppressieve medicijnen gebruiken. Voor deze adviezen over toepassing van AB-profylaxe bij deze specifieke groep patiënten is in de literatuur weinig bewijs. Echter, dit bewijs is ook moeilijk te verkrijgen omdat het een kleine groep patiënten betreft.

Leeuw K de, Bootsma H, Middel A, Vissink A. AB-profylaxe en immuungecompromitteerde patiënten
Ned Tijdschr Tandheelkd 2019; 126: 521-525
doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.10.19065>

INLEIDING

De noodzaak van het voorschrijven van antibiotica (AB)-profylaxe aan immuungecompromitteerde patiënten bij tandheelkundige behandelingen is aan veel discussie onderhevig, waarbij er veel verschillende meningen zijn maar weinig bewijs is te vinden in de huidige literatuur. Bij de afweging of een patiënt AB-profylaxe nodig heeft moeten verschillende factoren worden meegenomen. Aan de ene kant het risico op complicaties, zoals sepsis of endocarditis (zie elders in dit thema Van der Meer, 2019), en aan de andere kant de positieve en negatieve effecten van AB-profylaxe.

Of de kans op complicaties verhoogd is, is afhankelijk van meerdere factoren, waaronder patiëntgebonden factoren. In dit opzicht is het goed voor te stellen dat bij een immuungecompromitteerde patiënt de kans op complicaties groter is. Verder moet bij de afweging al dan niet AB-profylaxe toe te passen enerzijds worden ingeschat hoe groot de kans is dat een infectieuze complicatie wordt voorkomen en anderzijds hoe groot de kans is dat een allergische reactie optreedt of zich antimicrobiële resistentie ontwikkelt.

De tendens in de huidige richtlijnen is om in het alge-

meen steeds minder vaak AB-profylaxe bij tandheelkundige behandelingen voor te schrijven. In dit artikel wordt ingegaan op de vraag of, en zo ja wanneer, bij immuungecompromitteerde patiënten AB-profylaxe moet worden voorgeschreven, daarbij rekening houdend met de hierboven beschreven dilemma's.

RISICO OP INFECTIEUZE COMPLICATIES

Men zou verwachten dat bij een patiënt met een verminderde afweer een bacteriëmie gemakkelijker leidt tot een infectie (Olsen et al, 2010). Er is echter maar weinig literatuur beschikbaar die specifiek dit onderwerp behandelt. De voornaamste onderzoeken en literatuuroverzichten die infectieuze complicaties na tandheelkundige behandelingen of adviezen omtrent AB-profylaxe hebben beschreven bij patiënten met verminderde afweer worden hieronder kort besproken.

Zo onderzochten Caliento et al (2018) retrospectief een groep patiënten na niertransplantatie. Deze patiënten gebruikten immunosuppressiva. In dit onderzoek werden geen verschillen in incidentie van infectie gevonden na tand-

CASUS. AB-PROFYLAXE BIJ SLE-PATIËNT?

Bij een 38-jarige vrouw, bekend met de auto-immuunziekte systemische lupus erythematosus (SLE), moet een tandarts een eenvoudige gebitsreiniging uitvoeren. De patiënt gebruikt op dat moment mycofenolaat mofetil, prednisolon in een lage dosering van 5 mg per dag en hydroxychloroquine. Zij vraagt de tandarts of zij AB-profylaxe nodig heeft. Zou het antwoord anders zijn als het geen eenvoudige gebitsreiniging maar een extractie betrof? Of als de patiënt geen mycofenolaat mofetil zou gebruiken, maar elke maand cyclofosfamide intraveneus met een hoge dosering prednisolon van 60 mg per dag?

Beschouwing

Op basis van de huidige literatuur is het lastig om hier een sluitend antwoord op te geven, omdat er weinig data beschikbaar is. Op basis van de bestaande data en de kennis over de diverse immunosuppressieve medicatie moet er rekening gehouden worden met verschillende factoren. Onder andere het risico van de tandheelkundige behandeling (hoog versus laag, zie tab. 1) en de mate van de gestoorde immuniteit. Bij een behandeling met een laag risico hoeft er geen AB-profylaxe voorgeschreven te worden. Hetzelfde geldt voor een patiënt, bij wie ingeschat wordt dat deze niet fors immuungecompromiteerd is (zie tab. 2). Voor deze casus geldt dat er geen AB-profylaxe hoeft worden voorgeschreven indien er slechts een eenvoudige gebitsreiniging plaatsvindt, ongeacht welke medicatie zij gebruikt. Bij een extractie, een invasieve behandeling met een hoog risico, en

gebruik van cyclofosfamide en hoge dosering prednisolon, is het advies om wel AB-profylaxe voor te schrijven. Ook bij gebruik van mycofenolaat mofetil, prednisolon en hydroxychloroquine, dus 3 verschillende medicamenten, is het advies om wel AB-profylaxe voor te schrijven.



Symptomen van SLE: discoïde huidafwijking op rechterarm (a) en het fenomeen van Raynaud (b).

heelkundige behandelingen bij patiënten die wel (n = 107) of geen (n = 83) AB-profylaxe kregen. Hierbij moet worden aangetekend dat slechts 4 postoperatieve complicaties (2 in elke groep) optraden, waardoor de statistische *power* laag is (Caliento et al, 2018). Opvallend was dat de 2 patiënten met een infectieuze complicatie in de AB-profylaxegroep een diepe neutropenie hadden. Deze bevinding is in lijn met een eerder Cochrane-onderzoek waar geadviseerd werd bij een neutropeniewaarde kleiner dan 1,0 * 10⁹/l vanwege chemotherapie wel AB-profylaxe voor te schrijven (Gafter-Gvili et al, 2012).

Een ander retrospectief onderzoek analyseerde de karakteristieken van patiënten die met infectieuze complicaties tussen 2000 en 2003 in een ziekenhuis werden opgenomen (Seppänen et al, 2008). Dit betroffen 35 patiënten met lokale (cellulitis/abces, n = 25) of systemische (n = 10) infecties. Van de 10 patiënten met systemische infecties bleken 6 patiënten (60%) uitgebreide comorbiditeit te hebben, variërend van cardiale problematiek tot diabetes, ten opzichte van maar 2 (8%) van de patiënten met lokale infecties (p = 0,0028). Op basis van deze resultaten suggereerden de onderzoekers dat

richtlijnen voor immunocompetente individuen niet één op één mogen worden geëxtrapoleerd naar immuungecompromitteerde personen aangezien immuungecompromitteerde personen een groter risico lijken te hebben op het ontwikkelen van systemische infecties.

Recent is een richtlijn verschenen voor het voorschrijven van AB-profylaxe bij patiënten met primaire immunodeficiënties (PID) (Squire et al, 2019). In deze richtlijn wordt benadrukt dat PID-patiënten met een continue, chronische slechte mondzorg de grootste kans hebben op het ontwikkelen van systemische infectieuze complicaties en dat daarom alle PID-patiënten routinematig preventieve behandelingen bij een mondhygiënist of een tandarts moeten ondergaan. Voorts wordt in deze richtlijn aanbevolen om AB-profylaxe te geven aan patiënten met primaire immunodeficiënties bij invasieve tandheelkundige behandelingen (tab. 1) (Squire et al, 2019).

Hussein en Brown (2016) beschreven wanneer AB-profylaxe toegepast moet worden bij patiënten zonder milt (asplenisme) die een tandheelkundige behandeling ondergaan. Bij deze patiëntengroep zou niet routinematig AB-

Evidence based advies laat op zich wachten

Tandheelkundige behandelingen	
Laag risico	Hoog risico
Aanbrengen van restauraties waarbij nagenoeg niet subgingivaal hoeft te worden geprepareerd	Abcesincisies waarbij exploratie nodig is voor een goede drainage van pus
Aanbrengen, aanpassen of verwijderen van orthodontische apparatuur	Alle tandheelkundige/mondhygiënische behandelingen waarbij subgingivaal moet worden gereinigd of worden geprepareerd
Eenvoudige abcesincisie (exploratie niet nodig)	Endodontische behandelingen waarbij het foramen apicale ruim en meermaals wordt gepasseerd
Endodontische behandelingen waarbij boven het foramen apicale wordt gewerkt	Extracties van gebitselementen en/of wortelresten
Fluoridebehandeling	Parodontale chirurgie
Gebitsreiniging waarbij maximaal net subgingivaal moet worden gereinigd	Pre-implantologische chirurgie
Geven van lokaal anesthesie	Plaatsen van tandheelkundige implantaten
Mondhygiëne (tandenpoetsen, flossen, gebruik tandenstoker)	Uitgebreide subgingivale reiniging
Natuurlijk uitval van gebitselementen	
Nemen van afdrukken	
Nemen van intraorale röntgenopnamen	
Pocketmeting	
Supragingivale restauraties	
Optreden van bloeding van de lippen of orale mucosa door een trauma	

Gemodificeerd op basis van Verduijn en De Jongh (2016) en Squire et al (2019).

Tabel 1. Indeling van tandheelkundige behandelingen – hoog versus laag risico op bacteriëmie.

profylaxe moeten worden voorgeschreven. Zij adviseren wel AB-profylaxe voor te schrijven gedurende de eerste 3 jaar na de splenectomie, omdat zij hadden aangetoond dat deze patiëntengroep een hoger risico op bacteriëmie loopt.

EFFECTEN VAN AB-PROFYLAXE

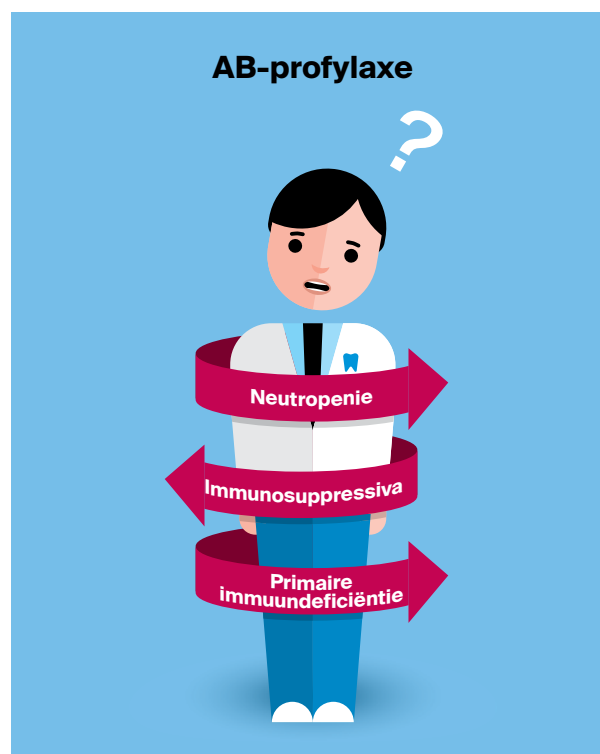
Het doel van AB-profylaxe bij tandheelkundige behandelingen is het voorkomen van infectieuze complicaties. Een surrogaatuitkomstmaat hiervoor is de bacteriëmie. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat AB-profylaxe de incidentie en de duur van een bacteriëmie na een tandheelkundige behandeling vermindert met 30-63% (Young et al, 2014). Er zijn echter weinig gegevens zijn beschikbaar over het daadwerkelijk voorkomen van infectieuze complicaties wanneer AB-profylaxe wordt toegepast. Uit een recente meta-analyse van Singh Gill et al (2018) komt naar voren dat er onvoldoende significant effect is van AB-profylaxe op infectieuze complicaties. Helaas waren in deze meta-analyse geen onderzoeken opgenomen waarin immuungecompromitteerde patiënten geïncludeerd waren. Daarom blijft het antwoord op de vraag of het wel of niet zinvol is om AB-profylaxe toe te passen bij deze patiëntengroep onduidelijk en behoeft het voorschrijven van antibiotica aan deze groep patiënten maatwerk.

Nadelige effecten van antibiotica zijn milde bijwerkingen zoals maag- en darmstoornissen of een allergische reactie (0,1 tot 1%) (Legout et al, 2012). De kans op bijwerkingen is veel kleiner bij een eenmalige dosis dan wanneer een kuur met antibiotica wordt voorgeschreven. Een ander nadelig aspect is de toenemende bacteriële resisten-

tie. Gezien de hoge frequentie van tandheelkundige behandelingen in de algehele bevolking, genereert het onnodig voorschrijven van antibiotica ook onnodige zorgkosten.

HUIDIGE ALGEMENE RICHTLIJNEN EN DE PRAKTIJK

Sinds de Nice Guidelines uit 2008 (met herziening 2015) met adviezen over endocarditisprofylaxe, waarin duidelijke



Illustrator: Guido van Gerven, Duplo Studio.

Wél AB-profylaxe bij
Neutropenie, gedefinieerd als $< 1.0 \cdot 10^9/l$
Gebruik van immunosuppressiva, maar dan alleen bij: <ul style="list-style-type: none"> Prednisolon > 30 mg oraal per dag gedurende minimaal 14 dagen Cyclofosamide Combinatie van 3 of meer immunosuppressiva
Bij twijfel overleg met voorschrijvend arts
Patiënten met primaire immuundeficiënties, vooral: <ul style="list-style-type: none"> Complement deficiëntie Humorale immuundeficiëntie waarbij de behandeling nog niet goed is ingesteld met onder andere antibiotica-onderhoud en/of immuunglobulinesubstitutie
Bij twijfel overleg met voorschrijvend arts
Patiënten in de eerste 3 jaar na splenectomie of bij wie sprake is van een afuncionele milt

Tabel 2. Uitzonderlijke situaties en/of risicofactoren waarbij wél profylaxe wordt geadviseerd.

lijk staat vermeld dat er veel minder vaak AB-profylaxe zou moeten worden voorgeschreven, geeft het merendeel van de huidige richtlijnen aan dat er beperkt of zelfs geen AB-profylaxe voorgeschreven hoeft te worden voorafgaande aan tandheelkundige behandelingen ter preventie van endocarditis of infecties van gewrichtsprothesen (NICE, 2015; zie elders in dit thema Van der Meer, 2019; Rozema en Rademacher, 2019). In de Nice Guideline worden echter geen expliciete uitspraken gedaan over immuungecompromitteerde patiënten. Bovendien sluiten veel onderzoeken die zijn meegenomen bij het opstellen van deze

richtlijn juist patiënten met verminderde afweer uit.

Thornhill et al (2011) meldden dat meer onderzoeken met hoog-risicopatiënten nodig zijn om te beoordelen of bij hen ook van AB-profylaxe zou kunnen worden afgezien. Totdat die beschikbaar zijn zouden immuungecompromitteerde patiënten (of subgroepen ervan) binnen de richtlijnen de uitzonderingen kunnen vormen bij wie wel degelijk AB-profylaxe overwogen zou kunnen worden.

De Nederlandse orthopedierichtlijn uit 2016 met betrekking tot AB-profylaxe bij tandheelkundige behandelingen bij patiënten met gewrichtsprothesen stelt echter (Nederlandse Orthopaedische Vereniging, 2016): *“Een richtlijn of advies waarin behandelaars risico's moeten afwegen aan de hand van diverse slecht te definiëren factoren, zoals de immunusstatus van een patiënt, de mate van invasiviteit van een mondheelkundige ingreep of de kwaliteit van het gebit, blijkt in Nederland zeer vaak te leiden tot verwarring, het slecht opvolgen van een consensus richtlijn en vaak eigen lokale, afwijkende protocollen. Onduidelijkheid leidt vooral bij orthopeden tot defensieve geneeskunde, en tot het te vaak voorschrijven van antibioticaprofylaxe. Het heeft daarom de voorkeur om een richtlijn waarin gekozen wordt om géén antibioticaprofylaxe voor te schrijven, niet te ondermijnen door uitzonderingen. Vooral ook omdat er zowel op basis van de literatuur, als ook op grond van theoretische onderbouwingen, onvoldoende reden is om in risicovol genoemde situaties wél antibioticaprofylaxe voor te schrijven, en er nadelen aan gebruik van antibiotica zijn verbonden wat betreft bijwerkingen, resistentievorming en kosten.”*

Deze richtlijn laat dus geen ruimte voor uitzonderingen, zelfs niet met betrekking tot de immunusstatus van een patiënt. De theoretische onderbouwing voor deze bewering is

ADVIES

Totdat definitieve op wetenschap gebaseerde uitspraken kunnen worden gedaan over het wel of niet voorschrijven van antibioticaprofylaxe bij immuungecompromitteerde patiënten, is – conform de meeste huidige richtlijnen – te adviseren om in principe géén AB-profylaxe bij deze patiëntengroep voor te schrijven. Maar is het aan te raden wél AB-profylaxe voor te schrijven bij een selecte groep, meest immuungecompromitteerde patiënten bij invasieve tandheelkundige behandelingen met een hoog risico op bacteriëmie (zoals beschreven in tab. 1). De te adviseren

antibioticakeuze bij volwassen patiënten voor een eenmalige gift 30 tot 60 minuten voor de tandheelkundige behandeling wordt gegeven in tabel 3. De definitie van deze selecte groep patiënten staat beschreven in tabel 2.

Uiteraard is voorkomen beter dan genezen en ontstaan er door de dagelijkse bezigheden in de mond al bacteriëmien. Het advies is dan ook om bij alle immuungecompromitteerde patiënten goede mondhygiëne te adviseren, zodat zij zo min mogelijk last hebben van parodontitis en andere ontstekingen in de mond.

Eenmalige gift 30-60 minuten voor procedure		
Situatie	Antibioticum	Dosering bij volwassenen
Oraal	Amoxicilline	2 gr
Orale inname niet mogelijk	Amoxicilline of cefazoline	2 gr intramusculair of intraveneus 1 gr intramusculair of intraveneus
Allergie voor penicillines	Clindamycine of azitromycine	600 mg 500 mg
Orale inname niet mogelijk en allergie voor penicillines	Cefazoline of clindamycine	1 gr intramusculair of intraveneus 600 mg intramusculair of intraveneus

Tabel 3. Antibioticakeuze (Verduijn en De Jongh, 2016; Squire et al, 2019).

Fotograaf: Joost Hoving



Antibioticum voor profylaxe bij immuungecompromitteerde patiënten.

het feit dat incidentie van bacteriemiën in het dagelijks leven veel groter is dan bij de relatief laag frequente tandheelkundige behandelingen. Andere richtlijnen, van met name de American Academy of Pediatrics (AAP), American Dental Association (ADA), American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD), Infectious Diseases Society of America (IDSA), the American Heart Association (AHA), adviseren wel AB-profylaxe bij immuungecompromitteerden (Squire et al, 2019).

CONCLUSIE

Er is onvoldoende onderzoek verricht en gepubliceerd om te komen tot duidelijke uitspraken met betrekking tot wel of niet geven van AB-profylaxe bij immuungecompromitteerde patiënten wanneer deze een tandheelkundige behandeling moeten ondergaan.

Aan de ene kant wordt het advies gegeven om zonder enige uitzondering aan niemand meer AB-profylaxe voor te schrijven, omdat de dagelijkse activiteiten zoals tandenpoetsen en flossen ook bacteriëmie geven en cumulatief zelfs meer dan de tandheelkundige behandelingen. Aan de andere kant is een tandheelkundige behandeling, zeker die met een hoog risico (tab. 1), vaker geassocieerd met infectieuze complicaties. Dus naar verwachting kan een dergelijke behandeling bij een patiënt met een verminderde afweer wel een hoger risico geven op complicaties, hoewel hier (zowel voor als tegen deze stelling) weinig hard bewijs te vinden is in de literatuur (zie advies).

LITERATUUR

- * Caliento R, Sarmiento DJS, Kobayashi-Velasco S, de Sá SNC, Shibutani PP, Gallotini M. Clinical outcome of dental procedures among renal transplant recipients. *Spec Care Dentist* 2018; 38: 146-149.
- * Gaffer-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD004386.
- * Hussein H, Brown RS. Risk-benefit assessment for antibiotic prophylaxis in asplenic dental patients. *Gen Dent* 2016; 64: 62-65.
- * Legout L, Beltrand E, Migaud H, Senneville E. Antibiotic prophylaxis to reduce the risk of joint implant contamination during dental surgery seems unnecessary. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012; 98: 910-914.

- * Meer JTM van der. AB-profylaxe en endocarditis. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2019; 126: 501-505.
- * Olsen I, Snorrason F, Lingaas E. Should patients with hip joint prosthesis receive antibiotic prophylaxis before dental treatment? *J Oral Microbiol* 2010; 2: 10.3402/jom.v2i0.5265.
- * National Institute for Health and Care Excellence (Nice). Prophylaxis against infective endocarditis. July 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64> (geraadpleegd 21-4-2019).
- * Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV). Antibioticaprofylaxe bij tandheelkundige ingrepen bij patiënten met een gewrichtsprothese. Den Bosch: NOV, 2016.
- * Rozema FR, Rademacher WMH. AB-profylaxe bij patiënten met een gewrichtsprothese. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2019;126; 513-520.
- * Seppänen L, Lauhio A, Lindqvist C, Suuronen R, Rautemaa R. Analysis of systemic and local odontogenic infection complications requiring hospital care. *J Infect* 2008; 57: 116-122.
- * Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A systematic review and meta-analysis evaluating antibiotic prophylaxis in dental Implants and extraction procedures. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: pii: E95.
- * Squire JD, Gardner PJ, Moutsopoulos NM, Leiding JW. Antibiotic prophylaxis for dental treatment in patients with Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 819-823.
- * 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.
- * Verduijn MM, dJongh E de. NHG behandelrichtlijn Endocarditis profylaxe. Utrecht: NHG, 2016.
- * Young H, Hirsh J, Hammerberg EM, Price CS. Dental disease and periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 162-168.

SUMMARY

Antibiotic prophylaxis and immune-compromised patients

On the basis of the arguments found in the literature for and against prescribing antibiotic prophylaxis for dental procedures in immune-compromised patients, dental care providers are advised not to prescribe antibiotic prophylaxis to this group of patients when they undergo dental treatment, unless it concerns an exceptional case. Such cases comprise immune-compromised patients considered to have a high risk of developing systemic infections when undergoing invasive dental procedures, including extractions or implant placement. These are patients with, for example, severe neutropenia, patients with a primary immune deficiency, or patients who use high doses of immunosuppressants or very strong immunosuppressants. There is little evidence in the literature about the use of antibiotic prophylaxis for this specific group of patients. Such evidence is, however, also difficult to obtain because it concerns a small group of patients.

BRON

K. de Leeuw¹, H. Bootsma¹, A. Middel², A. Vissink³

Uit de afdelingen ¹Reumatologie & Klinische Immunologie, ²Interne Geneeskunde en ³Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Datum van acceptatie: 23 juli 2019

Adres: mw. dr. K. de Leeuw, UMCG, huispostcode AA21, Postbus 30001, 9700 RB Groningen

k.de.leeuw@umcg.nl