

## Antibioticaprofylaxe van endocarditis na tandheelkunde: nieuwe evidentie □

### Kernboodschap

Een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie<sup>1</sup> toont een tijdsgebonden associatie tussen het optreden van infectieuze endocarditis en invasieve tandheelkundige procedures bij hoogerisicogroepen (vooral patiënten met klepprothesen, een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis of een aangeboren hartaandoening). Profylactische toediening van antibiotica (meestal amoxicilline) bij deze hoogerisicogroepen verminderde in deze studie de incidentie van infectieuze endocarditis na een invasieve procedure. Het betreft procedures die bloedingen veroorzaken door manipulatie van het tandvlees, perforatie van het mondslijmvlies of de peri-apicale regio van tanden (bijvoorbeeld verwijdering van tandsteen onder het tandvlees, flapoperatie, parodontale of endodontische chirurgie en extracties).

De studie ondersteunt de aanbevelingen van de *European Society of Cardiology* (ESC), van de *American Heart Association* (AHA) en de Belgische aanbevelingen van het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE, 2020) en BAPCOC<sup>2-5</sup>.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Mensen met specifieke structurele cardiale aandoeningen hebben een hoger risico op infectieuze endocarditis. Een causale link tussen invasieve tandheelkundige ingrepen en infectieuze endocarditis die door streptokokken wordt veroorzaakt, wordt reeds lang gepostuleerd maar is tot nog toe niet bevestigd. Handelingen (tandenpoetsen, flossen, kauwen etc.) die bloedingen kunnen veroorzaken en daardoor zorgen voor een herhaalde bacteriëmie spelen waarschijnlijk een véél belangrijkere rol bij het ontstaansmechanisme van een infectieuze endocarditis. Continue optimale mondhygiëne door dagelijks tandenpoetsen en regelmatige (minstens jaarlijkse) gebitscontrole, is dan ook zeer belangrijk om de mate van bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen te verminderen.

Gedurende lange tijd is een debat gaande over het nut van profylactische antibiotica bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis voorafgaand aan een tandheelkundige ingreep. Tot voor kort was er geen klinische studie die de effectiviteit van antibiotica ter preventie van een infectieuze endocarditis onderzocht. Daardoor waren er tegenstrijdige adviezen in verschillende richtlijnen waarbij bv. de Britse guidelines (NICE, 2015) niet meer aanraden om nog profylactisch antibiotica te gebruiken<sup>2</sup>. Dit in tegenstelling met de AHA (2007) en ESC (2015) richtlijnen, en het KCE die nog steeds profylaxie overwegen in het geval van invasieve tandheelkundige procedures bij hoogerisicopatiënten<sup>3,4</sup>. De BAPCOC gids verwijst naar het KCE rapport van 2020<sup>5</sup>.

Een recent gepubliceerde Amerikaanse retrospectieve cohortstudie tracht een antwoord te geven op de vraag of infectieuze endocarditis vaker voorkomt na invasieve tandheelkundige ingrepen bij hoogerisicogroepen en of deze incidentie kan verminderd worden door antibioticaprofylaxe.

### Opzet van de studie

Het gaat over een retrospectieve cohortstudie uit de Verenigde Staten met inclusie van bijna 8 miljoen verzekerde deelnemers. Deelnemers ouder dan 18 jaar met meer dan 16 maanden beschikbare data in de onderzochte databases (januari 2000 tot augustus 2015), werden opgenomen in deze studie<sup>1</sup>.

Deelnemers werden ingedeeld in de groep van hoog of matig risico op infectieuze endocarditis op basis van de AHA richtlijnen.

Classificatietabel risicobepaling infectieuze endocarditis op basis van de AHA richtlijnen

Hoog risico	Matig risico
Voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis	Reumatische hartaandoening
Aanwezigheid van een kunstklep	Niet-reumatische hartklepaandoening
Aanwezigheid van kunstmateriaal dat gebruikt is bij klepherstel	Congenitale klepafwijkingen
Congenitale hartaandoening waarbij palliatieve shunts en verbindingen gebruikt zijn.	Hypertrofe cardiomyopathie
Congenitale hartaandoening met volledig herstel door middel van kunstmateriaal of een toestel.	

Een case-crossover analyse werd uitgevoerd om de blootstelling aan zowel “invasieve”, “intermediaire” als “niet-invasieve” tandheelkundige ingrepen 30 dagen voorafgaand aan een infectieuze endocarditis (als “case periode”) te vergelijken met de voorafgaande 16 maanden (als controle periode). Zie “+ meer info” voor de definiëring van de ingrepen.

De onderzoekers vergeleken de incidentie van een infectieuze endocarditis na een invasieve of intermediaire tandheelkundige procedure met de incidentie van infectieuze endocarditis na een niet invasieve tandheelkundige procedure.

De “American Dental Association Common Dental Terminology” of ICD-9 procedure codes werden gebruikt om tandheelkundige procedures te classificeren in:

- Invasieve tandheelkundige procedures:** Procedures waarbij er manipulatie is van tandvlees of van de peri-apicale regio van de tanden of waarbij er een manipulatie is van het mondslijmvlies (bv. tandextracties, orale chirurgische procedures, verwijdering van tandsteen onder het tandvlees)
- Intermediaire tandheelkundige procedures :** restauratieve tandheelkundige procedures (bv. gaatjes vullen, kroon zetten) waar er geen manipulatie van het tandvlees bij betrokken is.
- Niet-invasieve tandheelkundige procedures:** voorbeelden hiervan zijn routine tandheelkundig onderzoek, tandheelkundige radiografie, verwijdering of plaatsing van uitneembare prothesen.

De onderzoekers vergeleken ook de incidentie van infectieuze endocarditis in de 30 dagen volgend op de tandheelkundige ingreep met of zonder gebruik van antibioticaprofylaxe.

## Resultaten in het kort

In tegenstelling tot wat er op basis van de huidige aanbevelingen zou worden verwacht:

- Er werden weinig antibiotica voorgeschreven in de hoogrisicogroep (32,6%), zelfs bij invasieve procedures zoals tandheelkundige extracties (34,6%).
- In de matig-risicogroep werd er soms (9,6%) antibioticaprofylaxe voorgeschreven bij invasieve tandheelkundige procedures.

Infectieuze endocarditis had het hoogste risico om op te treden binnen de 4 weken na een invasieve tandheelkundige ingreep en dit vooral in de hoogrisicogroep waar een verdubbeling van het risico gezien wordt en meer dan een vertienvoudiging na tandextractie (zie “+ meer info”).

Profylaxe met antibiotica (meestal amoxicilline) was geassocieerd met een significante afname in de incidentie van infectieuze endocarditis: globaal een halvering en na extracties 8x minder.



In de *hoogrisicogroep* was er een significante tijdsgebonden associatie tussen infectieuze endocarditis en invasieve tandheelkundige ingrepen in de 4 weken voorafgaand aan de aandoening (odds ratio van 2,00; 95% BI van 1,59 tot 2,52;  $p=0.002$ ). Deze associatie was het sterkst bij tandextracties (odds ratio van 11,08; 95% BI van 7,34 tot 16,74;  $p<0.00001$ ) en orale chirurgische procedures (odds ratio van 50,77; 95% BI van 20,79 tot 123,98;  $p<0.0001$ ).

In de *matig-risicogroep* was er geen significante positieve associatie tussen infectieuze endocarditis en invasieve tandheelkundige ingrepen.

Er was wel een kleine positieve associatie tussen chirurgische procedures en infectieuze endocarditis bij de *laagrisicogroep* (odds ratio van 3,5; 95% BI van 1,66 tot 7,36;  $p<0,02$ ).

Dategegevens vóór januari 2000 waren soms onvolledig, wat ervoor kan gezorgd hebben dat soms hoogrisico-en matig-risicogroepen foutief werden ingedeeld als een laagrisicogroep. Dit zou deze positieve associatie tussen chirurgische procedures en infectieuze endocarditis in de laagrisicogroep kunnen verklaren.

Profylaxe met antibiotica toonde een significante reductie in incidentie van infectieuze endocarditis na een invasieve tandheelkundige procedure (globale odds ratio van 0,49; 95%-BI van 0,20-0,85;  $p=0.01$ ) (extracties: odds ratio van 0,13; 95% BI van 0,03 tot 0,34;  $p<0.0001$  en orale chirurgische procedures: odds ratio van 0,09; 95% BI van 0,01 tot 0,35;  $p=0.002$ ). Amoxicilline werd in 75% van de gevallen voorgeschreven, gevolgd door clindamycine (17%), clarithromycine (4%), azithromycine (3%) en cefalexine (1%).

## Beperkingen van de studie

- Infectieuze endocarditis is een zeldzame aandoening waardoor ondanks het groot aantal geïnccludeerde patiënten, het aantal gevallen van endocarditis in de studie nog altijd relatief laag was. Er waren in totaal 3 774 hospitalisaties voor endocarditis over een periode van 16 jaar bij de 8 miljoen onderzochte patiënten. Ter vergelijking: de geschatte incidentie van infectieuze endocarditis is 2-10 gevallen per 100 000 inwoners per jaar<sup>6</sup>. Het laag aantal gevallen van infectieuze endocarditis kan deels verklaard worden doordat enkel verzekerde patiënten werden geïnccludeerd in de studie, en dat daardoor slechts een select deel van de populatie van de Verenigde Staten kon bereikt worden.
- Deze studie is een retrospectieve observationele studie waar geen causaliteit maar alleen associaties kunnen mee aangetoond worden.

## Commentaar van het BCFI

- Een herhaalde bacteriëmie kan veroorzaakt worden door activiteiten zoals tanden poetsen, flossen en kauwen, vooral bij een slechte mondhygiëne en de daarmee gepaard gaande bloedingen. Continue optimale mondhygiëne, bijvoorbeeld dagelijks tandenpoetsen en regelmatige (minstens jaarlijkse) gebitscontrole, is dan ook zeer belangrijk om de mate van bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen te verminderen.
- Deze retrospectieve cohortstudie toont een associatie tussen infectieuze endocarditis en tandextracties en orale chirurgische procedures in hoogrisicogroepen.
- Daarenboven geeft de studie argumenten dat profylaxe met antibiotica bij deze hoogrisicogroepen het risico van infectieuze endocarditis vermindert. Daarbij dient wel rekening te worden gehouden met het feit dat de incidentie van infectieuze endocarditis na tandheelkundige ingrepen zeer laag is. De te bekomen winst moet dus afgewogen worden met het risico op ongewenste effecten van een antibioticabehandeling.
- De beslissing tot het al dan niet starten van profylaxe met antibiotica gebeurt best in overleg met de behandelend cardioloog en tandarts. In het KCE rapport van 2020 staat een aanbeveling over de keuze van het antibioticum.

## Bronnen

- 1 Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures.

J Am Coll Cardiol. 2022;80(11):1029-1041. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.030

2 Prophylaxis against infective endocarditis. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 2015.

3 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [published correction appears in Circulation. 2007 Oct 9;116(15):e376-7]. Circulation. 2007;116(15):1736-1754. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095

4 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319

5 Synthese "Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartsenpraktijk" KCE REPORT 332A 2020.

6 Khan O, Shafi AM, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review. *Open Heart*. 2016;3(2):e000498. Published 2016 Aug 25. doi:10.1136/openhrt-2016-000498

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

## Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

## Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.