



Antibiotische profylaxe bij invasieve tandbehandelingen om infectieuze endocarditis te voorkomen?

Referentie

Sperotto F, France K, Gobbo M. Antibiotic prophylaxis and infective endocarditis incidence following invasive dental procedures: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2024;9:599-610. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.0873

Duiding

Vicente Gonzalez-Costa, tandarts, deelnemer
Schrijversdagen Minerva
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Kan antibiotische profylaxe in vergelijking met geen antibiotische profylaxe bij personen die een invasieve tandheelkundige behandeling ondergaan het risico van infectieuze endocarditis verminderen?

Achtergrond

Infectieuze endocarditis is een zeldzame maar levensbedreigende aandoening (1,2) en recente studies suggereren dat de incidentie ervan toeneemt in verschillende populaties en regio's (3-9). De incidentie varieert van 1,5 tot 11,6 gevallen per 100 000 persoonsjaren en is hoger bij personen met onderliggende hartaandoeningen. Infectieuze endocarditis gaat gepaard met een hoge morbiditeit en een geschatte mortaliteit na één jaar van 30-40% (1,2,10-12). De effectiviteit van antibioticaprofylaxe ter preventie van infectieuze endocarditis na invasieve tandheelkundige ingrepen blijft echter onderwerp van discussie. Een uitgebreide systematische review over het nut van deze behandeling is dus zeer waardevol (13).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Pubmed, Cochrane-CENTRAL, Scopus, Web of Science, Proquest, Embase, Dentistry and Oral Sciences Source, ClinicalTrials.gov; tot 19 mei 2023
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: klinische studies, observationele prospectieve of retrospectieve cohortstudies, **case-cross-over studies**, **case-control studies**, **zelfgecontroleerde casusreeksen**, en longitudinale ecologische **tijdstrendstudies**, die de associatie onderzochten tussen antibioticaprofylaxe en infectieuze endocarditis na invasieve tandheelkundige procedures, alsook tijdstrendanalyses die de incidentie van infectieuze endocarditis onderzochten na de implementatie van (aangepaste) richtlijnen voor antibioticaprofylaxe
- exclusiecriteria: reviews, casusrapporten, casusreeksen met minder dan 10 personen, brieven, editoriaalen, dierstudies, en congresabstracts
- uiteindelijke selectie van 30 artikels met 12 case-control/cross-over studies of cohortstudies of zelfgecontroleerde casusreeksen en 22 tijdstrendstudies; 40% van de studies baseerde zich op

gegevens uit de Verenigde Staten en 43% op gegevens in Europa (Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Nederland en Zweden).

Bestudeerde populatie

- 1 152 345 gevallen van infectieuze endocarditis bij gehospitaliseerde personen, zowel bij kinderen als bij volwassenen en ouderen
- in sommige studies maakte men een onderscheid tussen personen met een hoog risico (voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis, kunstmatige hartkleppen, sommige vormen van congenitale hartziekte zoals niet-herstelde cyanotische hartafwijking, congenitale hartziekte met prothetisch materiaal geplaatst in de voorbije 6 maanden of met blijvende defecten of die een heelkundige procedure vereisen) en een matig risico (verworven hartklepziekten, hypertrofische cardiomyopathie of andere vormen van congenitale hartziekte).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: verband tussen incidentie van infectieuze endocarditis na een invasieve tandheelkundige behandeling en het al dan niet krijgen van antibioticaprofylaxe
- meta-analyse met random effects model.

Resultaten

- voor case-control/cross-over studies of cohortstudies of zelfgecontroleerde casusreeksen:
 - in 7 van de 12 studies zag men een statistisch significant verband tussen invasieve tandheelkundige ingrepen en infectieuze endocarditis
 - in 3 van de 4 studies (twee cohortstudies en twee case-cross-over studies) bij personen met een hoog risico was het risico van infectieuze endocarditis na een invasieve tandheelkundige ingreep statistisch significant lager na antibiotische profylaxe in vergelijking met geen antibiotische profylaxe (gepooled RR: 0,41 met 95% BI van 0,29 tot 0,57; $I^2=0\%$)
 - in 1 van de 4 studies bij personen met een matig risico was het risico van infectieuze endocarditis na een invasieve tandheelkundige ingreep statistisch significant lager na antibiotische profylaxe ten opzichte van geen antibiotische profylaxe
- voor tijdstrendstudies:
 - in 19 van de 22 studies met een pre-post statistische analyse zag men na aanpassen van de richtlijn:
 - geen statistisch significante verandering in de incidentie van infectieuze endocarditis in 9 studies
 - in 3 studies een statistisch significante afname van infectieuze endocarditis (2 studies in de Verenigde Staten na aanpassingen van de AHA (*American Heart Association*)-richtlijn) en van streptokokken endocarditis bij personen met een aangeboren hartafwijking (1 studie in Europa na het invoeren van een nationale richtlijn in Frankrijk)
 - in 7 studies een statistisch significante toename van infectieuze endocarditis (in 3 studies in Europa na aanpassingen van de NICE- en de ESC (*European Society of Cardiology*)-richtlijn) of van infectieuze endocarditis in subpopulaties (personen met een hoog en personen met een matig risico, streptokokken endocarditis en streptococcus viridans endocarditis in 4 studies in de Verenigde Staten na aanpassingen van de AHA-richtlijn).

Besluit van de auteurs

Hoewel de resultaten van tijdstrendstudies inconsistent waren, toonden de resultaten van case-control/cross-over-studies, cohortstudies en zelfgecontroleerde casusreeksen aan dat het gebruik van antibioticaprofylaxe geassocieerd is met een daling van het risico van infectieuze endocarditis na invasieve tandheelkundige ingrepen bij personen met een hoog risico, terwijl er geen bewezen verband was bij personen met een laag/onbekend risico. Dit ondersteunt de huidige aanbevelingen van de

American Heart Association en de European Society of Cardiology. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens die een voordeel van antibioticaprofylaxe bij personen met een matig risico ondersteunen.

Financiering van de studie

Verschillende financiële bronnen: World Workshop on Oral Medicine VIII, American Academy of Oral Medicine, European Association of Oral Medicine, Church & Dwight, Colgate Palmolive, patiënten van Dr Kerr.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur meldde dat hij de American Dental Association vertegenwoordigde als contactpersoon voor de American Heart Association (AHA) en lid was van het schrijfcomité voor de richtlijnen van de AHA voor antibioticaprofylaxe in 2007 en 2021; er werden geen fondsen van deze organisatie ontvangen, behalve reiskosten naar commissievergaderingen van de AHA; hij ontving ook onderzoekssubsidies van het National Institute of Dental and Craniofacial Research; een andere auteur meldde onderzoekssubsidies van de National Institutes for Health, het Delta Dental of Michigan Research and Data Institute's Research Committee en Renaissance Health Service Corporation; er werden geen andere belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs van deze studie rapporteren op een transparante manier de gebruikte zoekstrategie. Deze was breed wat leidde tot een sterke variatie in studiepopulaties. Maar ook de definitie van infectieuze endocarditis varieerde sterk, gaande van klinische criteria tot internationale classificatiesystemen. De studieselectie, kwaliteitsbeoordeling en data-extractie gebeurde telkens door twee onafhankelijke onderzoekers en bij onenigheid werd gezocht naar consensus met de hulp van senior onderzoekers. De kwaliteit van de tijdstrendstudies werd beoordeeld met behulp van de aangepaste versie van de **Cochrane Effective Practice and Organization of Care (EPoC) Criteria**. De tijdstrendstudies waren grotendeels van goede kwaliteit: voor 73% hadden maximaal 2 op 11 criteria een hoog risico van bias. De meeste studies gebruikten een geschikte tijdstrendanalyse (77%), definieerden duidelijke tijdsmeetpunten (82%) en hadden een voldoende lang tijdsinterval voor en na de interventie. Minder vaak voerde men tijdstrendanalyses uit in subgroepen (41%) en deed men een actuele evaluatie van de implementatie van de interventie (54%). Voor de cohortstudies en de zelfgecontroleerde casusreeksen gebruikte men de **National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) Quality Assessment Tool for Observational Cohort Studies** en voor de case-control/cross-over-studies de **National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) Quality Assessment Tool for Case-Control Studies**. De kwaliteit van de case-controlstudies, case-cross-over-studies, cohortstudies en zelfgecontroleerde casusreeksen was over het algemeen goed: 75% voldeed aan bijna alle criteria. De meeste bias had te maken met het bepalen van de steekproef(-grootte) in zowel cohort- als case-control/cross-over studies, blinding van onderzoekers die bepalen of een persoon tot de case- of controlegroep behoort (voor cohort- als case-control/cross-over studies) of wel of niet is blootgesteld (cohortstudies).

Niettegenstaande de behoorlijke methodologische kwaliteit moeten we benadrukken dat deze observationele studies strikt genomen geen causaal verband kunnen aantonen. Daartegenover staat wel dat gerandomiseerde gecontroleerde studies die het verband tussen antibioticaprofylaxe en de incidentie van infectieuze endocarditis onderzoeken binnen dit onderzoeksdomein moeilijk ethisch te verantwoorden zijn. Daarenboven komt infectieuze endocarditis zo zelden voor dat we een zeer grote populatie nodig zouden hebben om voldoende statistische power te genereren. Wegens belangrijke heterogeniteit in de statistische analyse van verbanden was er slechts één meta-analyse mogelijk. We merken wel op dat het hier gaat om telkens een cohortstudie en case-cross-over-studie in 2 studiepopulaties in de Verenigde Staten, allemaal door dezelfde auteur uitgevoerd, die tevens coauteur is van de huidige systematische review. 70 tot 80% van de case-control/cross-over-studies

en cohortstudies hield rekening met confounders. We kunnen echter niet controleren of alle relevant confounders zijn meegenomen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van de meta-analyse van 4 studies suggereren dat personen met een hoog risico die antibioticaprofylaxe krijgen vóór een invasieve tandheelkundige ingreep 59% minder kans hebben op infectieuze endocarditis in vergelijking met degenen die geen antibioticaprofylaxe krijgen. Personen met ‘hoog risico’ worden hier gedefinieerd als personen met voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis, kunstmatige hartkleppen, sommige vormen van congenitale hartziekte: niet-herstelde cyanotische hartafwijking, congenitale hartziekte met prothetisch materiaal geplaatst in de voorbije 6 maanden of met blijvende defecten of die een heelkundige procedure vereisen. Anderzijds kon men bij personen met een matig risico geen direct voordeel van antibioticaprofylaxe aantonen. Aangezien de voordelen van het gebruik van antibioticaprofylaxe voor personen met een matig risico niet duidelijk zijn, moeten we in onze praktijk nadenken over de realistische risico-batenbalans voor deze groep, rekening houdend met mogelijke ongewenste effecten van antibioticaprofylaxe. Dit zijn antibioticaresistentie, mogelijke ongewenste effecten (zoals anafylaxie), interactie met chronische medicatie en onnodige blootstelling aan antibiotica (14). Uit de resultaten van de tijdstrendstudies kunnen we geen consistent voordeel van antibioticaprofylaxe afleiden. In de 3 studies met een positief resultaat weten we niet of het om een hoog- of matig-risicopopulatie gaat. In de meeste tijdstrendstudies ging men uit van de naleving van richtlijnen op vlak van het voorschrijven van de juiste antibioticaprofylaxe (keuze antibioticum, posologie, toediening). We weten dat dit in de praktijk niet altijd het geval is. Een recente systematische review, met studies uit verschillende landen, toonde aan dat slechts ongeveer 25% van de tandartsen zich aan de richtlijnen hield (15).

Naast de belangrijke klinische heterogeniteit kunnen ook veranderingen in de epidemiologie van infectieuze endocarditis de externe validiteit van deze systematische review beïnvloeden. Andere factoren die de extrapolatie naar de praktijk kunnen bemoeilijken zijn externe factoren zoals toegenomen levensverwachting van personen, grotere individuele complexiteit en comorbiditeit, het toegenomen aantal implanteerbare hartkleppen en elektronische hartimplantaten, en de verbeterde diagnose van infectieuze endocarditis.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2020 beval het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) aan om antibioticaprofylaxe te gebruiken bij personen met een hoog risico van infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan (16). Ook in de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk van Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission (BAPCOC) wordt aangehaald dat profylactische antibiotica bij invasieve tandheelkundige behandelingen (waarbij de gingiva of de periapicale regio van de tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling) overwogen kunnen worden bij personen met een hoog risico van infectieuze endocarditis, wat door hen gedefinieerd wordt als personen met een protheseklep of prothetisch materiaal na klepreconstructie, een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis, of bepaalde aangeboren hartaandoeningen zoals cyanotische hartafwijkingen (al dan niet gecorrigeerd), recent volledig herstelde afwijkingen met prothetisch materiaal (binnen 6 maanden), of persisterende defecten op de plaats van ingebracht materiaal (17). De aanbevolen behandeling bestaat uit 2 g amoxicilline 30 tot 60 minuten vóór de ingreep.

De laatste versie van de richtlijn voor endocarditis van de European Society of Cardiology beveelt ook antibioticaprofylaxe aan bij personen met een hoog risico van infectieuze endocarditis vóór tandheelkundige ingrepen waarbij manipulatie van het tandvlees of periapicale gebied van de tanden plaatsvindt (18). Orale streptokokken zijn volgens deze richtlijn het belangrijkste doelwit voor antibioticaprofylaxe. Vanwege het risico van ongewenste effecten raadt deze richtlijn het gebruik van clindamycine voor antibioticaprofylaxe af. De voorgestelde eerste keuze is hier dan ook amoxicilline.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat antibioticaprofylaxe gepaard gaat met een significant lager risico van infectieuze endocarditis na invasieve tandheelkundige ingrepen bij personen met een hoog risico. Voor personen met matig en laag risico van infectieuze endocarditis is het niet aangetoond dat antibioticaprofylaxe een voordeel oplevert. Deze resultaten steunen op observationele studies die globaal van goede methodologische kwaliteit zijn. Wegens de grote klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies kon slechts één meta-analyse uitgevoerd worden, weliswaar met 4 studies door dezelfde auteur in twee onderzoekspopulaties uitgevoerd.

Referenties

1. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325-44. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
2. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:9. DOI: 10.1007/s11908-017-0564-y
3. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017;119:317-22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.035
4. Van Den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:141-7. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcw039
5. Bates KE, Hall M, Shah SS, et al. Trends in infective endocarditis hospitalisations at United States children's hospitals from 2003 to 2014: impact of the 2007 American Heart Association antibiotic prophylaxis guidelines. *Cardiol Young* 2017;27:686-90. DOI: 10.1017/S1047951116001086
6. Sakai Bizmark R, Chang RR, Tsugawa Y, et al. Impact of AHA's 2007 guideline change on incidence of infective endocarditis in infants and children. *Am Heart J* 2017;189:110-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.04.006
7. Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, et al. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association Guideline revision. *Circulation* 2019;140:170-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657
8. Quan TP, Muller-Pebody B, Fawcett N, et al. Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med* 2020;18:84. DOI: 10.1186/s12916-020-01531-y
9. Vähäsarja N, Lund B, Ternhag A, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci in Sweden - effect of cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry for risk individuals. *J Oral Microbiol* 2020;12:1768342. DOI: 10.1080/20002297.2020.1768342
10. Bickdeli B, Wang Y, Kim N, et al. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2217-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.071
11. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after the 2007 American Heart Association's prevention guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, population and nationwide inpatient sample. *Mayo Clin Proc* 2015;90:874-81. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.019
12. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017;317:1652-60. DOI: 10.1001/jama.2017.4287
13. Sperotto F, France K, Gobbo M. Antibiotic prophylaxis and infective endocarditis incidence following invasive dental procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2024;9:599-610. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.0873
14. Tulunay Kaya C, Erol C. How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *E-Journal Cardiol Pract* 2018;16, published: 12 Dec 2018.
15. Diz Dios P, Monteiro L, Pimolbutr K, et al. World workshop on oral medicine VIII: dentists' compliance with infective endocarditis prophylaxis guidelines for patients with high-risk cardiac conditions: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023;135:757-71. DOI: 10.1016/j.oooo.2022.12.017

16. Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, et al. Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk. Good Clinical Practice. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2020. KCE Reports 332A. DOI: 10.57598/R332A
17. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, november 2022.
18. Delgado V, Marsan NA, Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2023;44:3948-4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.