

Herziening richtlijnen endocarditisprohylaxe*

THOMPSON J. Herziening richtlijnen endocarditisprohylaxe. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 188-9.

1 Inleiding

Bacteriële endocarditis kan veroorzaakt worden door een bacteriëmie die ontstaat als gevolg van bepaalde medische diagnostische en therapeutische ingrepen en tandheelkundige behandelingen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met bepaalde aangeboren of verworven afwijkingen van het hart en in de grote vaten. Daarom wordt aan deze patiënten bij risicodragende ingrepen een zogenaamde endocarditisprohylaxe gegeven. Voor deze ingrepen en de patiënten die voor prohylaxe in aanmerking komen, bestaan standaardvoorschriften die per land enigszins verschillen, maar tegenwoordig toch in grote lijnen met elkaar overeenkomen. In ons land worden deze richtlijnen uitgegeven door de Nederlandse Hartstichting, die er tevens voor zorgt dat de voorschriften regelmatig in het licht van nieuwe gegevens geactualiseerd worden.

2 Eerdere wijzigingen

In 1982 werden de richtlijnen ingrijpend gewijzigd.¹⁻³ Een van de aanleidingen hiervoor was dat in de jaren daarvoor uit dierexperimenteel onderzoek belangrijke gegevens met betrekking tot endocarditisprohylaxe beschikbaar waren gekomen, die vooral van belang leken voor de dosering van de toe te dienen antibiotica en de duur van de prohylaxe. In de jaren hierna is echter nogal wat kritiek geleverd op de directe extrapolatie van deze dierexperimentele naar de humane klinische situatie. Belangrijke argumenten waren dat in het diermodel het endocard zodanig geconditioneerd was dat het opwekken van endocarditis betrekkelijk makkelijk was. Ook werden voor het opwekken van de infectie veel grotere hoeveelheden bacteriën geïnjecteerd dan bij de mens als gevolg van een ingreep in de circulatie komen. Waarschijnlijk waren daarom de aanbevolen doseringen van de antibiotica te hoog en de duur van de prohylaxe te lang.

In de voorschriften van 1982 werd sterk de nadruk gelegd op parenterale toediening van de prohylaxe, ook bij tandheelkundige ingrepen. De reden hiervoor was dat kort daarvoor in de Verenigde Staten

de resultaten bekend gemaakt waren van een zogenaamde 'failure'-registratie.⁴ Deze suggereerden dat een belangrijke oorzaak van het mislukken van prohylaxe zou kunnen liggen in de orale toediening daarvan. In de jaren daarna werd deze suggestie echter niet bevestigd.

De Nederlandse voorschriften uit 1982 verschilden in één opzicht aanmerkelijk van die, welke kort daarvoor door de American Heart Association waren uitgegeven. De Nederlandse richtlijnen waren zowel wat betreft de indicaties als de toe te passen prohylaxe veel eenvoudiger en uniformer dan de Amerikaanse. Zo werd noch ten aanzien van de hartafwijkingen, noch ten aanzien van de ingrepen een verschil gemaakt tussen die met een hoog, een gemiddeld of een laag risico, zodat ook bij de toe te passen prohylaxe in dit opzicht geen verschil ten aanzien van de dosering van de antibiotica en de duur van de prohylaxe gehanteerd werd. Het voornaamste motief hiervoor van de commissie die de richtlijnen opstelde, was dat de eenvoud van de voorschriften het toepassen van een correcte prohylaxe zou bevorderen. Bij latere wijzigingen heeft de American Heart Association voor eenzelfde benadering gekozen.

In 1986 werden de Nederlandse richtlijnen in het licht van de toenmalige inzichten herzien.^{5,6} De belangrijkste wijziging was toen dat voor tandheelkundige ingrepen als eerste keuze weer een *orale prohylaxe* werd aanbevolen. Dit gebeurde vooral op aandringen van de tandartsen omdat parenterale toediening tot een slechte prohylaxetrouw leidde. Ook waren geen overtuigende gegevens beschikbaar dat een orale prohylaxe minder betrouwbaar zou zijn dan een parenterale.

3 Voorgestelde wijzigingen

Dit jaar zijn de voorschriften opnieuw op enkele punten aan de huidige inzichten aangepast. Een belangrijke wijziging is dat nu ook voor patiënten met een klepprothese bij tandheelkundige ingrepen een orale prohylaxe wordt aanbevolen. Ook bij ingrepen in geïnfecteerd weefsel, zoals incisie van een huidabces of een furunkel, mag flucloxacilline oraal toegediend worden. Voor ingrepen in de tractus digestivus en de

J. Thompson, internist

*Begeleidend artikel bij 'Preventie van bacteriële endocarditis' zoals afgedrukt op blz. 185-7 van deze aflevering.

Uit de afdeling Infectieziekten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

tractus urogenitalis is de duur van de prohylaxe verkort. De dosis vóór de ingreep hoeft nu nog maar 1 maal na 6 uur herhaald te worden. Deze verandering is aangebracht omdat naar huidige inzichten het voor een adequate prohylaxe voldoende is om gedurende 12 uur een adequate serumconcentratie van de antibiotica te handhaven. De periode gedurende welke gentamicine aan de profolaxe bij tandheelkundige ingrepen toegevoegd moet worden in aansluiting aan een voorafgaande behandeling met penicilline, is verkort van 42 tot 7 dagen. Voor de orale toediening van erytromycine is nu gekozen voor het ethylsuccinaat, dit vooral gezien de betere verdraagbaarheid hiervan in vergelijking tot het vroeger aanbevolen steeraat. Gegevens omtrent de verwekkers van bacteriële endocarditis in Nederland en hun resistentiepatroon, verkregen in epidemiologisch onderzoek in de jaren 1986 tot 1988, gaven geen aanleiding de keuze van de voor prohylaxe toe te dienen antibiotica of de dosering daarvan te wijzigen.⁷ Ook ditmaal wordt er met nadruk op gewezen dat waarschijnlijk de beste maatregel ter voorkoming van endocarditis het handhaven van een zo goed mogelijke toestand van gebit en tandvlees is.

4 Het nut van prohylaxe

Hoewel het al sinds het beschikbaar komen van effectieve antimicrobiële middelen tot het algemeen aanvaarde medisch handelen hoort om aan risicopatiënten voor endocarditis bij risicodragende ingrepen prohylaxe te geven, is nog nooit overtuigend aangetoond dat dit inderdaad een beschermend effect heeft. De belangrijkste argumenten ten gunste van de prohylaxe worden ontleend aan gegevens verkregen bij proefdieren. Het is echter de vraag of deze gegevens zonder meer op de humane situatie toegepast kunnen worden. De beste manier om dit probleem op te lossen zou het verrichten van een prospectief dubbelblind onderzoek zijn. Dit stuit echter op een aantal problemen. In de eerste plaats is endocarditis een betrekkelijk weinig voorkomende ziekte, terwijl ook het risico ervan bij de meeste ingrepen waarschijnlijk niet erg groot is. Het zou daarom nodig zijn om bij een zeer

groot aantal patiënten het resultaat van profylaxe na te gaan om een beschermend effect ervan aan te tonen dan wel uit te sluiten. Daarbij komt dat veel artsen overtuigd zijn dat het geven van profylaxe nuttig is. Het is daarom twijfelachtig of een plan voor een dergelijk placebo-gecontroleerd onderzoek ooit toestemming zou krijgen van een ethische commissie.

Een andere mogelijkheid is het doen van een zogenaamd patiënt-controle-onderzoek. Een dergelijk onderzoek is in Nederland recentelijk verricht door Van der Meer et al.⁸ Van november 1986 tot november 1988 verzamelden deze onderzoekers de gegevens van alle patiënten met bacteriële endocarditis in Nederland die bij hen werden aangemeld door de medische microbiologen op grond van bloedkweekgegevens. Van in totaal 438 patiënten bleken 48 endocarditis op een van nature aanwezige klep gekregen te hebben onder omstandigheden waarin door profylaxe de ziekte voorkomen had kunnen worden. Dat wil zeggen dat een patiënt met een voor profylaxe in aanmerking komende hartafwijking een ingreep had ondergaan met een indicatie voor profylaxe. Als controlegroep dienden patiënten die eveneens wegens een voor profylaxe in aanmerking komende hartafwijking bekend waren, maar die na een risico-ingreep geen endocarditis gekregen hadden. Deze controlegroep bestond voor de helft uit patiënten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden en voor de helft uit patiënten van 4 ziekenhuizen in Arnhem, dit ter voorkoming van een zogenaamde 'compliance bias'. Er bleken geen significante verschillen tussen deze 2 groepen te bestaan, zodat ze tot een homogene controlegroep van 200 patiënten samengevoegd konden worden.

De patiënten en de personen uit de controlegroep werden uitvoerig aan de hand van een gestructureerde vragenlijst ondervraagd naar ondergane ingrepen en daarbij gegeven profylaxe. Dit laatste werd daarna geverifieerd bij de behandelende artsen, tandartsen en zonnodig ook apothekers. Het bleek dat bij een maximuminterval tussen ingreep en begin van de ziekte voor de patiënten of het moment van het vraaggesprek voor de controles er geen verschil was bij het deel van de totale groep dat inderdaad bij de ingreep profylaxe had gekregen. De conclusie daaruit was dat de gegeven profylaxe geen bescherming biedt.

Voor een subgroep van 25 patiënten bij wie de ziekte zich binnen 30 dagen na de ingreep ontwikkelde, werd echter een beschermend effect van 40% gevonden: door het kleine aantal patiënten was deze bevinding echter niet significant. Op grond van deze gegevens werd berekend dat bij een

volledige profylaxe-trouw per jaar in Nederland niet meer dan 5 gevallen van bacteriële endocarditis voorkomen kunnen worden.

Vergelijkbare gegevens werden recentelijk in een nog niet gepubliceerd patiënt-controle-onderzoek door een aantal Franse onderzoekers verkregen.⁹ Zij vonden evenmin een significant effect van profylaxe bij tandheelkundige, urologische en chirurgische ingrepen. Hun schatting was dat voor alle ingrepen te zamen het beschermende effect 41% was, terwijl dit 64% was voor tandheelkundige ingrepen.

Een verontrustende bevinding in het onderzoek van Van der Meer was, dat slechts een klein deel van de patiënten die bij een ingreep profylaxe hadden moeten krijgen, deze ook inderdaad gekregen had. In hun onderzoek hadden slechts 8 van de 48 patiënten en 26 van de 200 personen uit de controlegroep profylaxe gekregen. Eenzelfde beeld kwam naar voren uit een onderzoek onder een andere groep patiënten dat er speciaal op gericht was na te gaan of deze patiënten wisten dat zij bij een ingreep een bescherming met een antibioticum moesten krijgen.¹⁰ Hoewel inderdaad ongeveer 80% van hen hiervan op de hoogte was, bleek dat toch slechts 29 van 127 volwassen patiënten en 2 van 12 kinderen bij een daarvoor in aanmerking komende ingreep een profylaxe gekregen had die in overeenstemming was met de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting of daaraan gelijkwaardig was. Kennelijk beschouwden noch deze patiënten zelf noch hun behandelende artsen de ingreep als een risico voor het krijgen van endocarditis, een levensbedreigende ziekte, die kan leiden tot belangrijke schade bij hen die de ziekte overleven. Gezien de gegevens

van deze patiënt-controle-onderzoeken kan men zich afvragen of het geven van endocarditisprofylaxe eigenlijk wel zinvol is. Wanneer we echter aanemen dat voor de individuele patiënt een vermindering van het risico met ongeveer 50% een zinvolle bescherming biedt, blijft het gerechtvaardigd profylaxe te geven, hoewel dit betekent dat een waarschijnlijk toch al klein risico nog eens met de helft verminderd wordt. Men moet zich echter wel realiseren dat profylaxe nauwelijks een invloed zal hebben op de totale incidentie van de ziekte in ons land, zelfs niet bij een volledige profylaxe-trouw. Niettemin is de profylaxecommissie van de Nederlandse Hartstichting tot de conclusie gekomen dat er toch niet voldoende argumenten zijn om op dit ogenblik het geven van endocarditisprofylaxe af te schaffen. Wel zal naar het effect hiervan verder onderzoek gedaan moeten worden. Hierdoor zal het mogelijk moeten zijn tot een nog betere schatting van de risico's verbonden aan bepaalde ingrepen te komen, zodat het indicatiegebied verder ingeperkt en de efficiëntie van de profylaxe verbeterd kan worden. Waarschijnlijk zal echter ook in de toekomst het zorgen voor een zo goed mogelijke gebitstoestand en mondhygiëne de beste profylaxemaatregel blijven.

De richtlijnen voor de preventie van bacteriële endocarditis werden herzien door een commissie van de Nederlandse Hartstichting bestaande uit: Prof. Dr. G. Boering, kaakchirurg, Prof. Dr. A.J. Dunning, cardioloog, Dr. B.H. Graatsma, anesthesioloog, Prof. Dr. J. Hess, kinderarts, Prof. Dr.M.F. Michel (voorzitter), medisch bioloog, Dr. P.L. van Putten, medisch bioloog, internist, Dr. J. Thompson en Dr. P.W. Westerhof, cardioloog.

Literatuur

- THOMPSON J, MICHEL MF. Nieuwe richtlijnen voor endocarditis profylaxe: ten geleide. *Hartbull* 1982; 13: 107-8.
- THOMPSON J. Preventie van bacteriële endocarditis. *Hartbull* 1982; 13: 109-11.
- DUNNING AJ. Voorkoming van bacteriële endocarditis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 66-8.
- DURACK DT, KAPLAN EL, BISNO AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis. Analysis of 52 cases submitted to a national registry. *J Am Med Assoc* 1983; 250: 2318-22.
- MICHEL MF, THOMPSON J, BOERING G, DUNNING AJ, HESS J, VAN PUTTEN PL. Herziening van de N.H.S.-richtlijnen voor endocarditis-profylaxe. *Hartbull* 1987; 18: 74-7.
- MICHEL MF. Richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting voor preventie van bacteriële endocarditis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1211-2.
- VAN DER MEER JTM, VAN VIANEN W, HU E, et al. Distribution, antibiotic susceptibility and tolerance of bacterial isolates in culture-positive cases of endocarditis in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 728-34.
- VAN DER MEER JTM, VAN WIJK W, THOMPSON J, VANDENBROUCKE JP, VALKENBURG HA, MICHEL MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *The Lancet* 1992; 339: 135-9.
- HOEN B, LACASSIN F, BRIANCON S, et al. Gestes à risque d'endocardite infectieuse. Une enquête cas-témoins. In: Anonymus. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Paris, May 26. Syllabus 5e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 1992: 73-89.
- VAN DER MEER JTM, VAN WIJK W, THOMPSON J, VALKENBURG HA, MICHEL MF. Awareness of need and actual use of prophylaxis: lack of patient compliance in the prevention of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 187-94.