

Infektiøs endocarditis: den værste tænkelige komplikation ved indgreb i mundhulen

Ny vejledning for antibiotisk profylakse

Ernö Gutschik

Infektiøs endocarditis er en af de mest dramatiske infektionssygdomme, som altid er dødelig uden behandling. Vi har fortsat en høj mortalitet på 10-40%, uanset den mest avancerede medicinske og/eller kirurgiske behandling. Orale streptokokker er fortsat hovedansvarlige for sygdommen. En direkte sammenhæng mellem dental behandling og endocarditis er ikke dokumenteret. Der er dog gode holdepunkter for at streptokokbakteriæmi, som er hyppigt forekommende ved tandlægearbejde, er en nødvendig patofysiologisk faktor for udvikling af streptokokendocarditis. De nyeste vejledninger fra bl.a. »American Heart Association«, »The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy«, »The Endocarditis Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy« og den kommende vejledning fra »Endocarditis Task Force« nedsat af »European Society of Cardiology« peger alle på nødvendigheden af antibiotikaprofylakse i forbindelse med dentale indgreb hos særligt udsatte patienter. De præsenterede anbefalinger i artiklen er således baseret på en samstemmende enighed internationalt, og der er gode grunde til at tandlægerne følger anvisningerne i artiklen.

Alle tandlæger kan komme ud for en stillingtagen til antibiotisk profylakse for en patient med risiko for infektiøs endocarditis (IE). Denne stillingtagen skulle gerne være velovervejet og beslutningen om at give eller at undlade at give antibiotika i forbindelse med et dentalt indgreb velbegrundet. Man har jo at gøre med en af de mest dramatiske infektionssygdomme; altid dødelig uden behandling og med en høj mortalitet på 10-40% trods den bedste medicinske eller kirurgiske behandling (1).

Medikotekniske fremskridt de senere år har medført at vi skønsmæssigt har 10-15.000 indbyggere i Danmark med kunstige hjerteklapper, og adskillige andre tusinde personer som har en eller anden form for hjerteklappidelse, bl.a. dem som tidligere har haft endocarditis. I større skandinaviske opgørelser forekommer IE i ca. 60 tilfælde per mio. indbyggere eller ca. 300 tilfælde per år i Danmark (2).

Kan man udpege patienter og procedurer med risiko for IE?

Ja, der er enighed om hvilke grupper af patienter og hvilke procedurer der har tilknyttet den største risiko (3-5) (Tabel 1). For en lang række medicinske tilstande og invasive procedurer er forekomsten af IE dog så lav at den er svær at dokumentere og beregne. I verdenslitteraturen angiver man en generel incidens på 1,7-6,0 tilfælde per 100.000 indbyggere per år, hvilket man kan sammenholde med tilsvarende tal for grupper af patienter med de største risici (3,6):

- Tidligere endocarditis: 300-740
- Reumatisk hjertesygdom og/eller kunstige hjerteklapper: 308-630
- Medfødte hjertesygdomme: 20-220
- Kirurgisk korrigeret hjerteklap: -60
- Mitralklapprolapse med systolisk mislyd: -52

Det bør bemærkes at en lang række kardiale tilstande ikke udgør en risiko for udvikling af IE, fx koronar bypasskirurgi,

Tabel 1. Til hvem og hvornår skal antibiotikaprofylakse gives?

Risikopatienter*	Risikoprocedurer
Tidligere endocarditis	Tandekstraktion
Medfødte hjertelidelser	Tandrensning
Erhvervede hjerteklappelidelser	Alle procedurer hvor blødning forventes, eller hvor blødning indtræder

* Yderligere specifikation: se patientkort udstedt fra hospitalet.

pacemakeroperationer o.l. (5). Patienten selv bør være informeret herom fra den behandlende afdeling.

Bakteriæmi ved indgreb i mundhulen

Bakteriæmi og et læderet endotel er forudsætninger for IE. Tandbehandling har ofte været fremhævet som en vigtig årsag til IE, dels fordi der er en høj frekvens af bakteriæmi ved invasive orale procedurer, dels fordi orale streptokokker længe har været den dominerende årsagsfaktor.

I forbindelse med ny teknologi har vi fået bloddyrknings-systemer som er yderst effektive til at opformere og påvise bakterier i blodet. Således kan vi påvise bakteriæmi ved stort set alle slags procedurer (7,8), iberegnet bakteriefund som repræsenterer kontamination ved prøvetagning eller i laboratoriet. En kvantitering af bakteriefund, *Colony Forming Unit* (CFU) per ml blod (kimal), og kendskab til varigheden af bakteriæmien er nødvendigt for at kunne vurdere risikoen for udvikling af IE (9). *Heimdahl et al.* (10) påviste således bakteriæmi hos 100% af patienterne efter ekstraktion, hos 70% efter tandrensning, hos 55% efter 3. molar-kirurgi og hos 20% efter endodontisk behandling. Ti min. efter indgrebet faldt både forekomst og bakterieantal dramatisk. Streptokokker af *viridans*gruppen var de hyppigst isolerede bakterier.

Vi har således gode indirekte beviser for at forudsætningerne for en udvikling af IE er til stede ved tandbehandling. Det direkte bevis er leveret af *Fiehn et al.* (11) som anvendte ribotypning til at finde identitet mellem streptokokisolater fra hhv. mundhulen og blodet hos to patienter med endocarditis.

Er dentale indgreb associeret med IE hos risikopatienter?

De sidste 100 år har man vedvarende peget på denne sammenhæng, men der er aldrig udført en klinisk kontrolleret undersøgelse som har været stor nok til at kunne give et entydigt svar. Tandbehandling eller medicinske indgreb er angivet som baggrund for IE i 3-62% af tilfældene i litteraturen (12). Denne store spredning understreger at der er betydelige problemer ved definition af IE og af episoderne forud for udvikling af IE, og den viser i øvrigt problemerne ved retrospektive dataopsamlinger (12).

En af de få prospektive større, landsomfattende epidemiologiske undersøgelser er udført i Holland og må betragtes som udslagsgivende for det endelige bevis (12). Man fandt at α -hæmolytiske streptokokker hos patienter med IE på naturlige hjerteklapper var associeret med tre faktorer: tidligere hjerte(klap)sygdom, naturlige tænder, og nylig foregået tandbehandling. IE med α -hæmolytiske streptokokker forekom 4,9 gange hyppigere hos patienter med alle tre forudsætninger versus patienter som ikke havde disse forudsætninger.

I den største, nyeste og mest omdiskuterede populations-baserede prospektive *case-control*-undersøgelse fra USA (13) fandt man at tandbehandling ikke var en risikofaktor, selv ikke hos patienter med hjerteklapanomalitet. I denne store undersøgelse deltog 54 hospitaler. Materialet omfattede 287 patienter med IE (*case-patients*), mens kontrolgruppen omfattede 273 patienter. Hhv. 24 patienter (8,8%) og 23 patienter (8,4%) havde fået udført tandbehandling to mdr. forud for diagnostik af IE. Tandekstraktion var udført hos kun seks (2,2%) af patienterne i IE-gruppen, mens der var 0 (0%) ekstraktioner i kontrolgruppen. Alt i alt en bekræftelse af at tandekstraktion er en risikofaktor og generelt en påvisning af statistisk mulighed for type II-fejl i dette arbejde. Arbejdet vil næppe ændre noget ved vores stillingtagen til antibiotisk profylakse.

Antibiotikaprofylakse er effektiv for IE

De sidste 10 år har man opnået væsentlig bedre forståelse af mekanismen bag virkningen af antibiotisk profylakse. Denne nye viden har også medført ændringer i den praktiske vejledning, sidst publiceret i *Tandlægebladet* i 1990 (14). Både de tidligste, men også de seneste data er hentet fra den eksperimentelle model af endocarditis.

Der er nu sket betydelige ændringer i vores opfattelse af den mekanisme som ligger bag den protektive virkning af antibiotika (Tabel 2). Vi ved nu at antibiotika ikke kan dræbe/fjerne bakterierne fra blodbanen, som man mente tidligere (15,16), og man kan heller ikke forhindre bakteriel adhæsion til beskadiget endotel. Antibiotika virker ikke som blokering af adhæsionen (17-21), men forhindrer bakterierne i at multiplicere sig på hjerteklapperne (Tabel 2). Vi ved endnu meget lidt om den præcise mekanisme hvorved de adhærerede,

Tabel 2. Antibiotisk profylakse, bakteriedrab, bakteriel adhæsion, skift i vores opfattelse af den patofysiologiske mekanisme.

1970-80	Antibiotika virker ved at dræbe/fjerne bakterierne fra blodbanen. Baktericid virkning er ønskelig (15,16).
1980-90	Det baktericide koncept opgives. Bakteriostatiske antibiotika er også virksomme. Mekanisme: blokering af den bakterielle adhæsion til hjerteklapperne (17-21).
1990-2000	Konceptet blokering af adhæsion opgives. Antibiotika virker ved at hæmme opvækst af bakterier som er adhæreret på hjerteklappen. Det kritiske tidspunkt for opformering af bakterier er 120-240 min. efter adhæsion (22,23).

antibiotikapåvirkede bakterier fjernes fra overfladen af klapperne, men vi ved at de neutrofile leukocytter ikke spiller nogen rolle (22,23). Trombocytter kan medvirke til eliminering af de adhærerende bakterier (22). Det sker formentlig vha. en trombininduceret baktericid substans, tPMP (24). Efter adhæsion af bakterierne på hjerteklapperne vil der gå tid før bakterierne begynder at multiplicere sig, og antibiotika kan medvirke til at bakterierne fjernes før denne multiplikation kan komme i gang. En vigtig forudsætning er at man har vedvarende høj antibiotikakonzentration i blodet i 10 timer efter afslutning af det bakterieæmfremkaldende indgreb (Tabel 3).

Siden 1960-70 har vi haft et generelt accepteret princip for antibiotikaprofylakse (25). If. dette princip skal antibiotika indgives før eller i tilslutning til et kirurgisk indgreb for at sikre optimal koncentration lige fra starten af operationen. Det er derfor et nyt koncept af stor praktisk betydning at antibiotika også kan indgives efter indledningen af et invasivt indgreb, og endda efter at en procedureudløst bakterieæmi er ophørt. Man har således mulighed for anvendelse af en »nødbremse« for processen med multiplikation af bakterierne sætter ind og fører til »point of no return«.

»Nødbremse«-tiden er angivet at være op til 240 min. fra tidspunktet for adhæsionen af bakterierne (den initiale bakterieæmi) (Tabel 2 og 3) og giver mulighed for effekt af en antibiotikaprofylakse efter at tandbehandlingen er påbegyndt. Undersøgelserne i den eksperimentelle model af endocarditis giver således sikre holdepunkter for at princippet

for antibiotikaprofylakse er valid og giver indirekte bevis for at antibiotisk profylakse må være effektiv (Tabel 1), forudsat korrekt udpegning af risikopatienter samt korrekt valg og dosering af antibiotika (Tabel 2). En prospektiv placebokontrolleret undersøgelse af patienter vil af praktiske og etiske grunde næppe blive gennemført (26), fordi det ville kræve inkludering af mindst 6.000 personer med bestemte kardiologiske lidelser.

Valg af antibiotikaprofylakse

De anbefalede regimer (Tabel 4 og 5) er udarbejdet på baggrund af internationale anbefalinger (3-5, 27-29). Disse anbefalinger opererer så vidt muligt med engangsdosering af antibiotika, for at gøre det simpelt og dermed få størst mulig

Tabel 3. Forudsætningerne for den protektive virkning af antibiotika mod endocarditis.

- Høj antibiotikakonzentration i blodet under hele perioden af det orale indgreb. Perorale antibiotika skal gives én time før indgrebet, i.v. antibiotika 15-30 min. før indgrebet.
- Vedvarende antibiotikakonzentration, over MIC* (for orale streptokokker), i blodet 10 timer efter indgrebets afslutning.
- »Nødbremse«-situationen: antibiotika kan gives efter at man har indledt tandbehandlingen. Forudsat optimal koncentration af antibiotika i blodet kan en protektiv effekt opnås til og med to timer** efter igangsætning af tandbehandlingen.
- Ingen virkning af antibiotikaprofylakse senere end (1)-2 timer** efter indgrebets start.

MIC* Minimal Inhibitory Concentration

** Effektiv antibiotikakonzentration med perorale antibiotika opnås først én time efter indgiften.

Tabel 4. Antibiotisk profylakse mod endocarditis. Oralt regime i tandlægepraksis én time før indgrebet.

Tåler penicillin	Overfølsom for penicillin
Tbl. amoxicillin 3 g eller tbl. pivampicillin 3 g (engangsdosis én time før indgrebet)	Caps. clindamycin 600 mg (engangsdosis én time før indgrebet)
Børn: amoxicillin eller pivampicillin 50 mg/kg (maksimum 2,25 g)	Børn: clindamycin 15-20 mg/kg (maksimum 500 mg)

Tabel 5. Antibiotisk profylakse mod endocarditis. Intravenøst regime til patienter i generel anæstesi.

Tåler penicillin	Overfølsom for penicillin
Ampicillin* 2 g i.v. plus gentamicin 2-3 mg/kg (som engangsdosis før indgrebet)	Ceftriaxon 2 g i.v. plus gentamycin 2-3 mg/kg eller vancomycin 1 g i.v. (som engangsdosis før indgrebet)
Børn 50 mg/kg (maksimum 2 g)	ceftriaxon til nyfødte: 20 mg/kg, fra to uger til 15 år: 15 mg/kg.
Gentamicin den samme dosis som hos voksne (maksimum 120 mg)	

* Ampicillinkonzentrationen i blodet aftager hurtigere end koncentrationen af peroral amoxicillin eller pivampicillin. Man anbefaler derfor en dosis nr. 2 på 1 g ampicillin i.v. til voksne og en dosis nr. 2 på 25 mg ampicillin/kg, for børn seks timer efter den første dosis.

tilslutning. Der er kun få antibiotika som opfylder kravet om effektiv serumkoncentration i mindst 10 timer efter indgift. Det er derfor amoxicillin og clindamycin er foretrukket, mens V-penicillin og erythromycin ikke anbefales mere. Der er nu betydelig enighed om valg og dosering af præparaterne verden over. Vi har dog i Europa fastholdt engangsdosering af 3 g amoxicillin (5), mens American Heart Association (28) foretrækker dosering af 2 g amoxicillin.

Den vigtige nyhed for tandlægerne er at antibiotika kan gives efter at man har startet indgrebet i mundhulen. Man bør dog huske på at effektive serumkoncentrationer først opnås ca. én time efter indgift af orale antibiotika. Dette betyder i praksis at orale antibiotika skal gives så hurtigt som muligt efter indledning af indgrebet eller gives i.v. inden for »nødbremse«-tiden på to timer.

Hjerteforeningen har siden 1992 udgivet en pjece om IE som indeholder et patientkort med angivelse af diagnose og evt. antikoagulationsbehandling, samt en anbefalet antibiotisk profylakse mod endocarditis. Disse patientkort forefindes på de kardiologiske og hjertekirurgiske afdelinger og udleveres til patienter med risiko for endocarditis.

English summary

Infective endocarditis: The worst possible complication following oral treatment. New recommendations for antibiotic prophylaxis

There is no final proof that dental treatment is a risk factor for infective endocarditis (IE). However, oral streptococci is still a major etiology of IE, and streptococcal bacteremia is a prerequisite for the development of IE in association with dental work. Because of its severity, it is mandatory that IE be prevented whenever possible. Efficacy of prophylactic antibiotics is based on animal studies. Over the last 20 years, the concept of the mechanism of antibiotic prophylaxis changed several times, as well as the guidelines. Recommendations for prophylaxis have recently been revised in Europe and in USA. The purpose of this article is to update the existing recommendations for dental practice.

Litteratur

- Gutschik E. Update on infective endocarditis: diagnosis, treatment and prevention. *Everyday Problems Clin Cardiol* 1998; 8: 3-8.
- Gutschik E, Kjeldsen K, Egeblad H. Endocarditis infectiosa. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, red. *Medicinsk Kompendium*. 15. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 1999. p. 1064-74.
- Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol* 2000 1996; 10: 107-38.
- Lepout C, Horstkotte D, Burckhardt D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis from an international group of experts towards a European consensus. *Group of Experts of the International Society for Chemotherapy. Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 126-31.
- Lepout C and the Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 3556-61.
- Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19.
- Gutschik E and the Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 3S10-6.
- Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-7.
- Hall G, Heimdahl A. New trends in antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients undergoing surgery in the oral cavity. *Swed Dent J* 1989; 13: 193-200.
- Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205-9.
- Fiehn NE, Gutschik E, Larsen T, Bangsborg JM. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399-401.
- van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Int Med* 1992; 152: 1869-73.
- Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-9.
- Gutschik E. Antibiotikaprofylakse mod endocarditis. *Tandlægebladet* 1990; 94: 1-3.
- Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973; 52: 592-8.
- American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *J Am Dent Assoc* 1972; 85: 1377-9.
- Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982; 146: 806-10.
- Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568-75.
- Bernard JP, Francioli P, Glauser MP. Vancomycin prophylaxis of experimental *Streptococcus sanguis*. Inhibition of bacterial adherence rather than bacterial killing. *J Clin Invest* 1981; 68: 1113-6.
- Scheld WM, Zak O, Vosbeck K, Sande MA. Bacterial adhesion in the pathogenesis of infective endocarditis. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on streptococcal adhesion in vitro and the development of endocarditis in rabbits. *J Clin Invest* 1981; 68: 1381-4.
- Lowy FD, Chang DS, Neuhaus EG, Horne DS, Tomasz A, Steigbi-

- gel NH. Effect of penicillin on the adherence of *Streptococcus sanguis* in vitro and in the rabbit model of endocarditis. *J Clin Invest* 1983; 71: 668-75.
22. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161: 281-5.
 23. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1-8.
 24. Gutschik E. New development in the treatment of infective endocarditis (infective cardiovascularitis). *IJAA* 1999; 13: 79-92.
 25. Høiby N. *Klinisk bakteriologi*. I: Høiby N, red. *Basal og klinisk mikrobiologi*. 2. udg. København: FADL's Forlag; 1998. p. 198.
 26. Durack DT. Prophylaxis of infective endocarditis. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and practice of infectious disease*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone; 1990. p. 716-21.
 27. Simmons NA, Ball AP, Cawson RA, Eykyn SJ, Littler WA, McGowan DA, et al. Antibiotic prophylaxis and infective endocarditis. *Lancet* 1992; 339 (8804): 1292-3.
 28. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 358-66.
 29. Moreillon P. Endocarditis prophylaxis revisited: experimental evidence of efficacy and new Swiss recommendations. *Schweiz Med Wochenschr* 1999 (in press).

Forfatter

Ernö Gutschik, gæsteprofessor, MD, Dr.Sci.

Afdeling for Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet