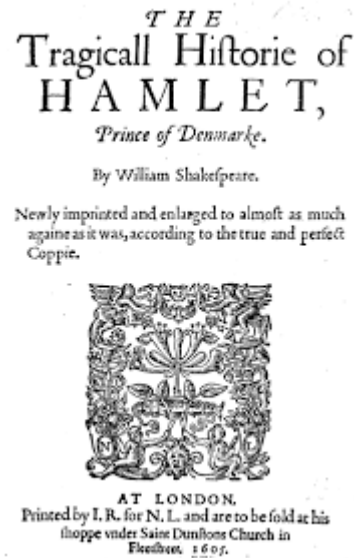


Endokarditprofylax- att vara eller inte vara



.....that "Shakespeare, Drayton, and Ben Jonson had a merry meeting and it seems drank too hard, for **Shakespeare (1564-1616) died of a fever** there contracted." Shakespeare's death at the age of fifty-two will almost surely remain a mystery. We do know, however, that in a world where plague, syphilis, typhus, scurvy, tuberculosis, smallpox, malaria, dysentery and **toothaches**

Kan det ha varit endokardit????

Endokarditprofylax

Ulf Thilén

Docent, överläkare

Sektionen för hjärtsvikt & klaffsjukdom

Skånes Universitetssjukhus

Lund

Jönköping 19 05 17

Antibiotikaprofylaxens historia



* =

Tidigare endokardit

Klaffprotes/klaffel som lagats med främmande material

Kongenitalt hjärtfel och:

Cyanotiskt hjärtfel som ej opererats eller där restdefekt föreligger

Om op med conduit (rör med/utan klaff).

6 månader efter hjärtkirurgisk åtgärd/kateterintervention där främmande material använts

Vid kvarstående defekt, där främmande material använts, så länge den föreligger.

• Läkemedelsverket 2016

- Rutinmässig antibiotikaprofylax för att förebygga infektiös endokardit i samband med odontologiska ingrepp rekommenderas inte.

• Tillägg

- Antibiotikaprofylax för att förebygga endokardit kan dock övervägas efter individuell bedömning av ansvarig läkare till patienter med hög risk för endokardit definierade av *European Society of Cardiology* 2015 (3). Ansvarig läkare ansvarar för att patienten och dennes tandläkare/tandhygienist erhåller aktuell information om att antibiotikaprofylax mot endokardit bör ges. Ingrepp där antibiotikaprofylax kan vara aktuellt enligt tillägget ovan är tandextraktion, subgingival depuration ("tandstensskrapning") och dentoalveolär kirurgi.

Patientrelaterad risk för IE

Ungefärlig riskökning jmf normalbefolkningen

(incidens 50-80/miljon inv. och år) $\approx$ 80 fall/år i Skåne

	Riskökning
Man vs kvinna	2
Hög ålder (>70år)	4
Aortaklaffel	30
VSD	40
VSD+aortaklaffel	70
Klaffprotes	80
Fallot med aorto-pulmonell shunt	360
Tidigare endokardit	400

En "typisk" GUCH patient kan:

Ha haft endokardit
Ha 1 eller 2 klaffproteser
Ha rest-VSD
Ha pacemaker
Ha.....

Risk? Summan av enskilda risker?

Procedurrelaterad risk för IE vid dentalt ingrepp

- Normalbefolkningen 1:14.000.000**
- Om tidigare haft endokardit 1:95.000**

Endokardit - premisser

- Endocardiellt substrat – endotelskada
 - Klaffel, hjärtfel, implantat
- Bakteremi
 - ”dosens storlek”
- Bakteriers vidhäftningsförmåga
 - och andra virulensfaktorer

Spelar infektionsdosens storlek roll?

- ❖ Humanstudier saknas
- ❖ Djurexperimentellt stöd för att

Hög dos oftare ger IE än en lägre

Bolusdos ger oftare IE än kontinuerlig infusion av samma mängd bakterier

INFECTION AND IMMUNITY, May 2011, p. 2006–
2011 Vol. 79, No. 5
Induction of Experimental Endocarditis by
Continuous Low-Grade Bacteremia Mimicking
Spontaneous Bacteremia in Humans T. R. et al.

Bakteriologin – virulensfaktorer, vidhäftningsförmåga

Stafylococcus aureus

Gärna "health-care" related; dialys.....

Koagulasnegativa stafylococcer

ssk tidig endokardit efter klaffprotes implantation

Alfa-Streptococcus viridans – ≈ 30 %

S. sanguis, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *Gemella morbillorum*.

Förr och fortfarande i U-länder dominerande typ

Enterococcer – ≈ 10 %

Pneumococcer

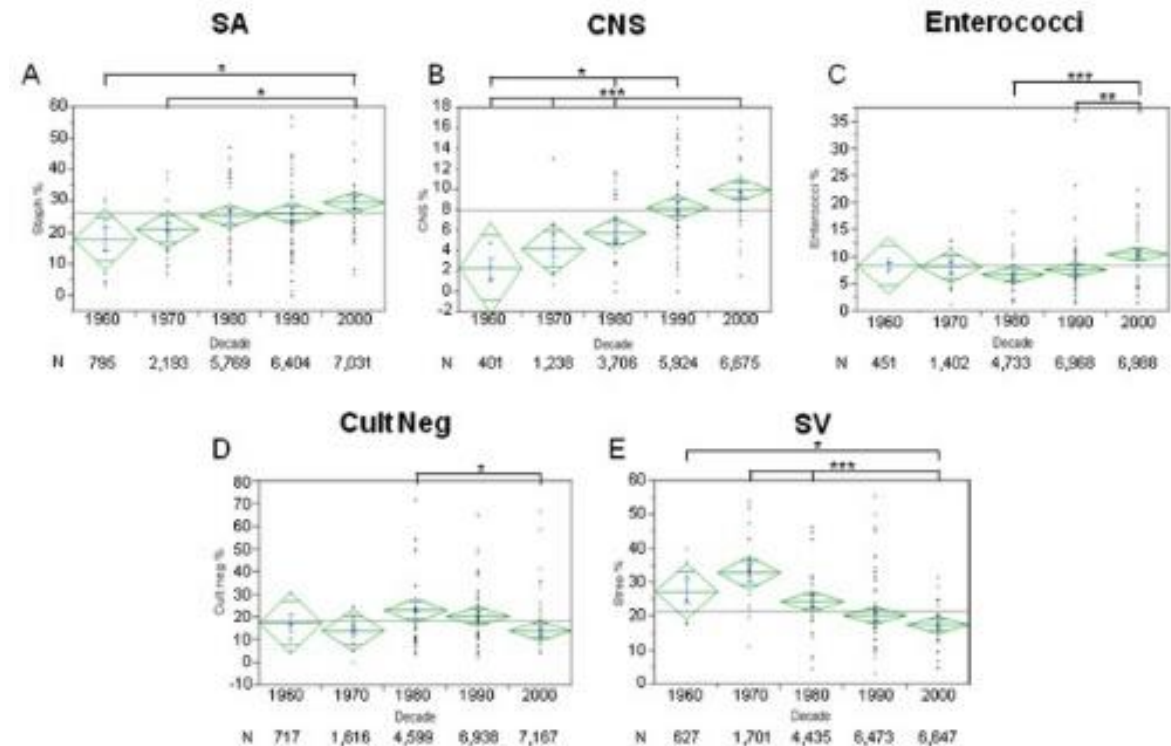
Beta-streptococcer

HACEK

Hemophilus sp *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*,
Actinobacillus actinomycetemcomitans, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* & *denitrificans*

Svamp

Odlings-negativa; 10-20 % (antibiotika före odl, intracellulära agens, t.ex.clamydia...)



Den hjärtsjuka patienten hos tandläkaren

- ❖ Det finns ett substrat
- ❖ Det finns risk för bakteremi
- ❖ Munhålan hyser streptococcer som kan ge endokardit

Att förhindra endokardit

❖ Patientutbildning – livsstil – god munhälsa

❖ Okontroversiellt

Att förhindra endokardit

❖ ESC guidelines 2015

Non-specific prevention measures to be followed in high-risk and intermediate-risk patients

För att sammanfatta:

- ❑ *Sörj för god tandhygien*
- ❑ *Var uppmärksam på och behandla infektioner i hud och slemhinnor*
- ❑ *Ingen självmedicinering med antibiotika*

Livsstil



Att förhindra endokardit

❖ Patientutbildning – livsstil – god munhälsa

- ❖ Okontroversiellt på det stora hela

❖ Antibiotika profylax

- ❖ Kontroversiellt

- ❖ “Problemets” storlek

- ❖ *≈ 100.000 dentala ingrepp/år i Sverige bland dem som enligt ESC:s nuvarande riktlinjer bör erbjudas antibiotikaprofylax.*

Infektiös endokardit (IE) – Profylax. Effektivt?

Vad vet vi?

Väldigt lite, nästan ingenting

THE COCHRANE COLLABORATION 2013

No randomised controlled trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs) or cohort studies were included.
One case-control study met the inclusion criteria (Van der Meers studie – Där var klaffproteser exkluderade!)

There remains no evidence about whether antibiotic prophylaxis is effective or ineffective against bacterial endocarditis in people at risk who are about to undergo an invasive dental procedure.

Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis.

Heart 2017 Jun;103(12):937-944.

The evidence base for the use of AP is limited, heterogeneous and the methodological quality of many studies is poor. Postprocedural bacteraemia is not a good surrogate endpoint for IE. **Given the logistical challenges of a randomised trial, high-quality case-control studies would help** to evaluate the role of dental procedures in causing IE and the efficacy of AP in its prevention

Vad skiljer “ja”- och “nej”-sidan?

JA

Vill inte ta bort antibiotikaprofylax helt men, begränsa det till de med hög risk att få endokardit och/eller hög risk för komplicerat sjukdomsförlopp.

Medger att bevis för dess effektivitet saknas.

Problematiskt att ta bort en etablerad terapi som kan vara effektiv men där vi inte vet det pga att studier saknas.

”Försiktighetsprincipen”.

NEJ

Vill ta bort antibiotikaprofylax helt.

Argumenterar att bevis för effekt saknas, att det sedan beror på att inga studier gjort/kunnat göras tillmäts inte någon större betydelse.

Tycker att det är OK med en chansning där insatsen skulle kunna vara enskilda patienters liv

En annan agenda? Antibiotikaresistens har ett överordnat intresse?

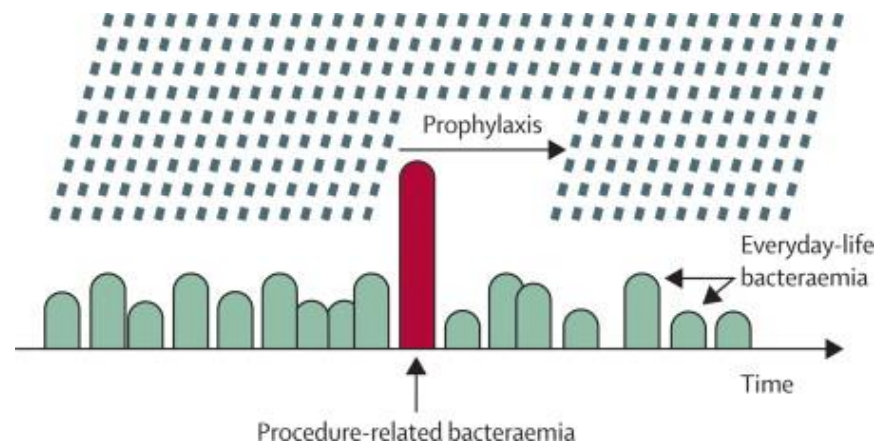
Antibiotikaprofylax

❖ “Det finns en logik”

- ❖ Klaff-/hjärtfel = substrat
- ❖ Bakteriemi + substrat = endokardit (IE)
- ❖ Bakteriemifrekvens vid tandextraktion 20-96% (enl. LMV:s litteraturgenomgång)
- ❖ Antibiotika minskar bakteriemirisk/”bakteremidosen”

❖ Men.....

- ❖ Bakteriemi förekommer dagligdags anför “Nej-sidan”.....



Tabell I. Incidens av bakteriemi efter olika odontologiska ingrepp.

Ingrepp	Incidens (%)	Referens
Tandextraktion	43 (enstaka)	(2)
	54 (flera)	(2)
	20	(3)
	72	(4)
	89	(5)
	70	(6)
	96	(7)
	96	(8)
	69	(9)
	48	(10)
	71	(11)
	80	(12)
	30	(13)
Oral kirurgi	67	(14)
	79	(4)
	43	(2)
	7	(15)
	43	(2)
Depuration ("tandstens-skrapning")	68	(16)
	26	(17)
	10 (frisk)	(18)
	20 (gingivit)	(18)
	75 (parodontit)	(18)
	33	(19)
	33	(20)
	72	(4)
	90	(21)

Tabell II. Incidens av bakteriemi efter olika egenaktiviteter.

Egenaktivitet	Incidens (%)	Referens
Tandborstning	39	(22)
	46 (konv tandb)	(36)
	78 (eltandb)	(36)
	13	(17)
	0 (frisk)	(18) ←
	0 (gingivit)	(18) ←
	5 (parodontit)	(18)
	32	(12)
	0	(37) ←
	11	(13)
Rengöring med tandtråd	41 (frisk)	(38)
	40 (parodontit)	(38)
Rengöring med tandsticka	20–40	(1)
Tuggning	0	(39) ←
	0 (frisk)	(18) ←
	0 (gingivit)	(18) ←
	20 (parodontit)	(18)
	0	(13) ←

En tolkning: ***Dentala ingrepp ger mer eller mindre alltid bakteremi medan det finns flera studier som har visat att tuggning och tandborstning inte ger bakteremi.***

Varför skulle man inte ge AB-profylax?

LMV skrift 2012: ” *Mot rutinmässig antibiotikaprofylax talar, förutom avsaknad av nytta, risker för antibiotikabiverkningar samt resistensutveckling.*”

LMV skriver i sitt eget dokument: ***Effekten på resistensutveckling i normalfloran efter en engångsdos antibiotika, som vid antibiotikaprofylax, har hittills inte studerats.***

Varför skulle man inte ge AB-profylax? Allergi?

**Risken för fatal allergisk reaktion efter peroral engångsdos amoxicillin extremt låg
≈ 1/100 miljoner**

Lee P, Shanson D
J Antimicrob Chemotherapy 2007

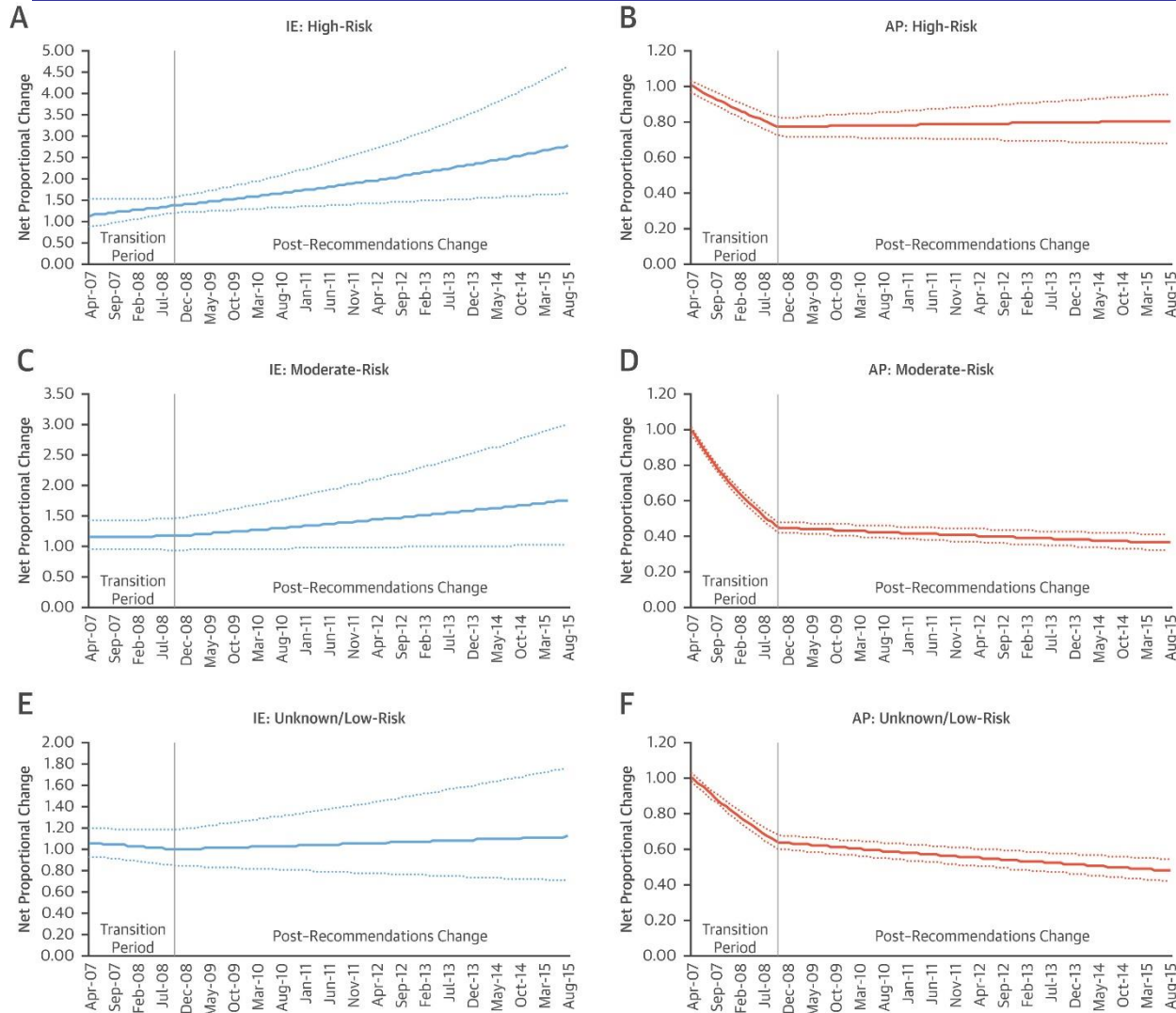
Although it is not possible to easily obtain usage data for oral amoxicillin for the last 35 years, usage data for the **last 5 years suggest that there were approximately 100 million treatment courses of oral amoxicillin** during this time period. Although it is not possible to infer an incidence rate from the reporting rate, the receipt of **only a single fatal case report of anaphylaxis definitely associated with oral amoxicillin in 35 years** is worthy of consideration with respect to the vast experience in the use of this antibiotic.

Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019

Of 11639 first-line recorded ADRs, 100 were for IE AP but **no fatal anaphylaxis to amoxicillin or clindamycin and no C. difficile infection** associated with clindamycin were identified. Only 17 cases of anaphylaxis to amoxicillin related to dental procedures were highlighted. The estimation of the crude incidence rate of anaphylaxis associated with amoxicillin for IE AP for invasive dental procedure was 1/57 000 (95% CI 0.2-0.6).

Åter till AB-profylaxens effektivitet



AP prescribing fell among all IE risk groups particularly those at moderate risk.

Concurrently, there was a significant increase in IE incidence among high-risk individuals, a borderline significant increase in moderate-risk individuals, and no change for those at low/unknown risk. Although these data do not establish a cause–effect relationship between AP reduction and IE increase, the fall in AP prescribing in those at high risk is of concern and, coupled with the borderline increase in IE incidence among those at moderate risk, warrants further investigation.

Thornhill et al. Antibiotic Prophylaxis and Incidence of Endocarditis Before and After the 2007 AHA Recommendations. JACC 2018

Smf – ESC rekommendationer

Antibiotikaprofylax, begränsat till dentala ingrepp, bör ges till dem med hög risk att drabbas av IE och till dem med hög risk för komplicerat sjukdomsförlopp (=ESC:s rekommendationer) därför att:

- *Det finns en naturvetenskaplig logik*
- *Dess oförmåga att skydda har inte bevisats*
- *Modern studie t.o.m. skulle kunna antyda att det har skyddseffekt*
- *Risken för allvarliga biverkningar är mycket låg*
- *Frågan om resistensutveckling efter en engångsdos antibiotika är helt outredd*

Antibiotikaprofylax om...

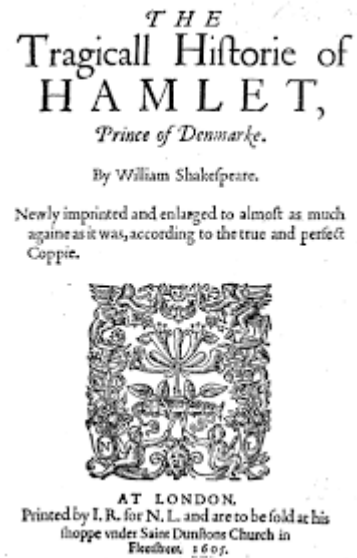
- **ESC 2015:**
 - Tidigare IE
 - Klaffprotes inkluderande biologiska såsom homograft
 - Cyanotiska hjärtfel
 - Kongenitalt hjärtfel opererat/kateterbehandlat med främmande material; 6 månader efter ingrepp, livslångt om residuallesion.

- **Läkemedelsverket 2016**
- Rutinmässig antibiotikaprofylax för att förebygga infektiös endokardit i samband med odontologiska ingrepp rekommenderas inte.
- **Tillägg**
- Antibiotikaprofylax för att förebygga endokardit kan dock övervägas efter individuell bedömning av ansvarig läkare till patienter med hög risk för endokardit definierade av *European Society of Cardiology* 2015 (3). Ansvarig läkare ansvarar för att patienten och dennes tandläkare/tandhygienist erhåller aktuell information om att antibiotikaprofylax mot endokardit bör ges. Ingrepp där antibiotikaprofylax kan vara aktuellt enligt tillägget ovan är tandextraktion, subgingival depuration ("tandstensskrapning") och dentoalveolär kirurgi.

Engångsdos 30-60 minuter före ingrepp

- **Amoxicillin/ampicillin 2 g p.o. eller i.v.**
- **Clindamycin 600 mg p.o. eller i.v. (om Pc-allergi)**

Hur hade världslitteraturen sett ut om det funnits endokarditprofylax på 1600-talet?



.....that "Shakespeare, Drayton, and Ben Jonson had a merry meeting and it seems drank too hard, for **Shakespeare died of a fever** there contracted." Shakespeare's death at the age of fifty-two will almost surely remain a mystery. We do know, however, that in a world where plague, syphilis, typhus, scurvy, tuberculosis, smallpox, malaria, dysentery and toothaches

The Endocarditis Team

“Multidisciplinära team” tidens melodi

- Endokardit
- GUCH
- Klaffkonferens
- Arytmikonferens
- “Coronar”konferens
- Obstetrisk teamkonferens
- PFO-konferens
- Genetikmöte/konferens

The Endocarditis team/Lund

- Start omkring 2015. Sporadiskt, endast vid behov.
- Sedan 2017 **fasta tider 3 gånger i veckan** (som ställs in ifall det inte finns något aktuellt fall) + **akuta fall**

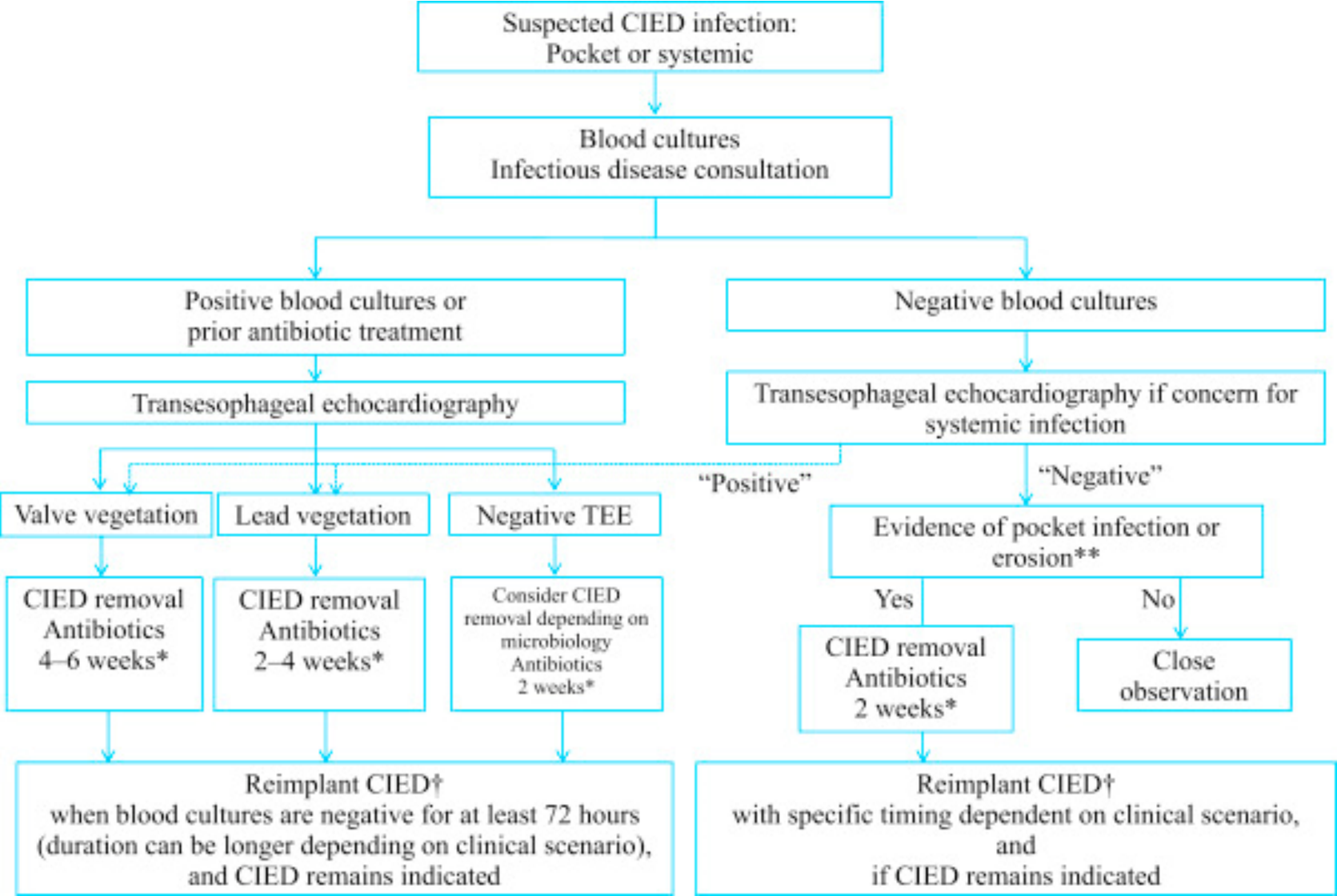
The Endocarditis team/Lund

- Infektionsläkare (som regel 2)
 - Ansvarig/leder konferensen/dokumenterar
- Kardiolog – ekokardiograför (som regel 2 eller fler)
- Arytmolog (när pacemakerextraktion är aktuell)
- Radiolog (PET-CT, MRI....)
- Thoraxkirurg (som regel 2 eller fler)

The Endocarditis team/Lund

- 1-3 fall/gång
- Ökat antal pat med infektiös endokardit
- Fler fall efter att teamet bildades
- Alla pacemakerpatienter med pos blododlingar dras då

2017 Heart Rhythm Society expert consensus
statement on cardiovascular implantable electronic
device lead management and extraction.



The Endocarditis team/Lund

- **Snabba beslut. Handlingsplan blir ej fördröjd.**
- **Lätt att allokera pat till rätt instans – thorax, HIA, infektion...**
- **Eko – innebär “eftergranskning” med flera ögon – bättre diagnostik**
- **Stort utbildningsvärde för alla närvarande**

TACK

