

# Profilaksa infektivnog endokarditisa- mit ili potreba

Lovro Vuger  
Doc. dr. sc. Ivana Šutej<sup>2</sup>

[1] student 5. godine

[2] Zavod za farmakologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Riješ *profilaksa* dolazi od starog grčkog (grč. προφύλαξις; predobrana) te se u medicini odnosi na zaštitne mjere sprječavanja opasnosti, odnosno neke bolesti (cijepljenje, izolacija zaraznih bolesnika itd.). Profilaktična terapija antibioticima znači uzimanje antibiotika prije nekog zahvata čime se u bolesnikovoj krvi postigne razina tog lijeka koja bi ga trebala štititi od bakterijemije koja pri tom zahvatu nastaje i njenih posljedica. Na primjer možemo zaštititi od moguće sepse bolesnika izrazito oslabljene imunosti ili, u ovom slučaju od bakterija koje bi se mogle naseliti na srčani zalistak i prouzročiti vrlo teško izlječivu bolest- infektivni endokarditis (IE).

Primjena antibiotske profilakse (AP) u svrhu prevencije infektivnog endokarditisa praksa je koja se provodi još od 1955. (1), te je po mišljenju većine društava koja se bave tom problematikom opravdana, iako od njenog uvođenja pa sve do danas ostaje otvoreno pitanje njene učinkovitosti (2). Zbog etičkih pitanja, nije moguće provesti znanstveno istraživanje kojim bi se zaista moglo doći do jedinstvenog zaključka o efikasnosti preventivne primjene antibiotika ili uopće o povezanosti stomatoloških zahvata i obolijevanja od infektivnog endokarditisa, stoga se postojeće smjernice baziraju na mišljenjima stručnjaka i animalnim modelima. To objašnjava zašto su mišljenja podijeljena i zašto postoje razlike u smjernicama različitih društava, odnosno zašto se općenito smjernice mijenjaju.

## Postojeće smjernice

AHA (American Heart Association),

jedna je od najvećih organizacija koja se bavi tom problematikom i većina svijeta ravna se prema njoj. Prema trenutnim preporukama AHA preporučuje antibiotisku profilaksu pri invazivnim dentalnim zahvatima u skupini pacijenata s najvećim rizikom za obolijevanje od IE (1), koja uključuje stanja navedena u tablici 1. ESC (European Society of Cardiology) europsko je udruženje čijih se smjernica pridržava većina Europe (pa tako i Hrvatska) te se njihove preporuke većinski preklapaju s američkim (3).

Tablica 1. Stanja s **visokim rizikom** za obolijevanje od IE

- osobe s umjetnim srčanim zaliscima ili umjetnim materijalom kojim se popravljalo oštećenje na srčanom zalisku
- preboljeli infektivni endokarditis
- osobe s transplantiranim srcem koje su razvile bolest zalistaka\*
- urođene srčane greške:
  - neliječene cijanotične greške, uključujući palijativne šantove i vodove
  - kirurški liječene srčane greške koje su operirane unutar zadnjih 6 mjeseci
  - kirurški liječene malformacije sa zaostalim defektom koji narušava integritet endotela

\*Preporučeno prema AHA smjernicama, ali ne prema ESC smjernicama.

Stanja navedena u Tablici 2 ne nalaze se u preporukama od 2007. godine (AHA), odnosno 2009. (ESC). Zbog nedostatnih dokaza o stvarnom smanjenju incidencije obolijevanja od IE, AHA i ESC odlučili su suziti indikacije za

primjenu profilakse na stanja s najvećim rizikom za obolijevanje, odnosno na stanja pri kojima se može očekivati teži ishod infektivnog endokarditisa. Pod teži ishod osim povećane smrtnosti smatraju se i veća zaostatna oštećenja na srčanim zaliscima nakon ozdravljenja te potreba za ugradnjom umjetnih zalistaka (1).

Tablica 2, stanja s umjerenim rizikom (profilaksa se više **ne** preporučuje)

- bilo koja bolest nativnih zalistaka
- preboljena reumatska vrućica
- druge urođene srčane greške (plućna stenoza, aortna stenoza, koarktacija aorte)
- osobe s operiranim zaliscima kod kojih se nije koristio umjetni materijal
- hipertrofična kardiomiopatija

## Smjernice u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj preporučuje se slijedenje smjernica koje propisuje ESC. Međutim, situacija se čini znatno jednostavnijom ovako napisana nego što je u praksi. Studenti na kliničkim vježbama i mladi stomatolozi ostaju zbunjeni traženjem informacija o provođenju tih smjernica jer se suoče s realnošću da se većina zdravstvenih djelatnika područja povezanih uz provođenje profilakse (kardiolozi i stomatolozi) drži starih smjernica (uglavnom iz 1999., koja uključuju i stanja u tablici 2) ili ni ne znaju koje su smjernice trenutno aktualne. Nije njih za kriviti zbog tog stanja, već nepreglednost informacija i neusklađeno obnavljanje promjena u smjernicama raznih društava i ustanova. Starih se

preporuka drže i u velikim bolničkim centrima (KBC Zagreb, KB Dubrava koja i na svojoj službenoj stranici preporučuje smjernice iz 1999.).

### NICE smjernica i polemika oko profilakse

Najveća prekretnica u ovoj problematiki dogodila se 2008. godine, kad je NICE (The National Institute for Health and Care Excellence- društvo koje ujedinjuje mišljenja engleskih i velških institucija i preporučuje smjernice) objavio da više ne preporučuje profilaksu u svrhu prevencije infektivnog endokarditisa u stomatologiji (4), čime se njeno provođenje u Ujedinjenom Kraljevstvu gotovo potpuno obustavilo.

Uzimajući u obzir mali rizik za obolijevanje od IE uz nedostatne dokaze za učinkovitost AP (na temelju kojih su AHA i ESC samo suzili indikacije), NICE se odlučio na ovu radikalnu odluku, pozivajući se na nedostatak dvostruko slijepih istraživanja koja bi govorila u prilog efikasnosti profilakse, te također smatrajući vjerojatnost da će doći do neželjenih pojava na antibiotik većom nego što bi bila eventualna korist profilakse (4).

Taj mali rizik za obolijevanje od IE nakon stomatološkog zahvata procjenjuje se na 1:14 000 000 u općoj populaciji, a u rizičnoj populaciji 1:475 000 kod cijanotičnih srčanih grešaka, prisutnost umjetnog srčanog zalistka 1:114 000 te 1:95 000 kod već preboljelog infektivnog endokarditisa (1).

Britanski medicinski časopis *Lancet* u

ožujku 2015. godine objavio je zabilježene posljedice ukidanja antibiotiske profilakse za IE; stomatolozi i ostali zdravstveni djelatnici disciplinirano su prihvatili smjernice te je uporaba antibiotika u svrhu profilakse pala za 88%. Drugi, zabrinjavajući podatak koji je rezultirao najburnijim reakcijama zabilježili su Mark Dayer i suradnici (5) prikazujući porast incidencije infektivnog endokarditisa na mjesečnoj bazi od oko 35 slučajeva više od očekivanog, odnosno 419 slučajeva godišnje. Cijela je ta situacija izgledala kao svojevrsan eksperiment u kojem je cijela država predstavljala reprezentativni uzorak, na temelju čijeg su rezultata Chambers i suradnici u časopisu *Lancet* (6) optužili NICE za donošenje loših odluka na temelju nerelevantnih istraživanja. To je potaknulo NICE i Europsko Društvo za Kardiologiju (ESC) na osvrt i reviziju smjernica. Do tada već konfliktna tema još se dodatno zakomplicirala nakon što su NICE i ESC preispitali istu situaciju i došli do posve različitog zaključka. NICE ostaje pri svome mišljenju da profilaksa nije dokazano učinkovita, te da se porast incidencije IE ne može dokazano pripisati njihovim promjenama smjernica, a potencijalni bi uzroci mogli biti porast starosti stanovništva, veći broj oboljelih od dijabetesa ili veći broj pacijenata na dijalizi (7). Unatoč svojem mišljenju, da bi se ogradio od pravne odgovornosti, NICE je neprimjetno 2015. godine smjernicama dodao riječ „rutinski“; „profilaksa se rutinski ne preporučuje“, ostavljajući time slobodu izbora stomatolozima u pojedinim slučajevima. Također je donesena odluka

da su stomatolozi pravno obvezani svakom pacijentu objasniti postojeće smjernice i uključiti ih u donošenje odluke žele li uzeti profilaksu ili ne (8).

Nasuprot tomu, ESC je 2015. napravio reviziju smjernica te kao i AHA ostao pri mišljenju da AP treba provoditi. Njihov je zaključak da iako ne postoji dokaz da je porast incidencije IE uzrokovan novim NICE smjernicama, razumno je zaključiti da je bar djelomično povezano, jer drugih zadovoljavajućih objašnjenja nema. IE bilježi visoku smrtnost u visoko rizičnoj skupini, a kvaliteta života preživjelih previše je narušena. Nasuprot tomu, primjenu jedne doze amoksicilina u svrhu profilakse smatraju posve sigurnom (9). Stoga AHA i ESC smatraju da je primjena AP kod visokorizičnih pacijentima opravdana, čak i ako prevenira vrlo mali broj slučajeva IE (10).

### Zahvati prije kojih se profilaksa propisuje

AP se preporučuje pri invazivnim zahvatima kod kojih se očekuje krvarenje, u što spadaju manipulacije na području gingive, periapeksnog područja i općenito prodori kroz oralnu sluznicu (1). To obuhvaća:

Antibiotska profilaksa ne smatra se potrebnom pri rutinskim anestezijama neinficiranog i zdravog tkiva (izuzev intraligamentarne anestezije), restorativnim zahvatima, uzimanju otisaka, postavljanju i micanju supragingivnih ortodontskih bravica, radiografskim snimkama, ispadanju mlječnih zubi i

|  |  |
|--|--|
| Oralna kirurgija                         | Ekstrakcije zuba, alveotomija, apikotomija, operacije mekog tkiva, šivanje rana, uzimanje biopsije, intraligamentarna anestezija*, skidanje šavova*  |
| Parodontologija                          | Čišćenje zubnog kamenca*, sondiranje*, struganje i poliranje korijena, parodontna kirurgija, implantologija  |
| Endodoncija i restorativna stomatologija | Postavljanje matrica i kvačica za koferdam u subgingivno područje*, endodontski zahvati pri kojima dolazi do penetracije apikalnog područja i ako postoji periapikalni proces, endodontska kirurgija |
| Ortodoncija                              | Postavljanje ortodontskih prstenova*   |

traumi sluznice ili usnice.

Kod zahvata označenim s „\*“, u praksi se profilaksa najčešće ne primjenjuje, jer je riječ o zahvatima pri kojima je krvarenje minimalno. Ako se u pojedinim slučajevima procijeni da je krvarenje jače i da bi AP bila potrebna, ona se može dati i nakon zahvata.

Pri endodontskim zahvatima AP ne bi bila potrebna ukoliko bi sva instrumentacija sezala maksimalno do apikalnog otvora, ne penetrirajući preko njega. Budući da ipak pri većini zahvata dolazi do prodora u periapikalno područje, AP se najčešće provodi.

**Antibiotici**

☒ U djece max pro dosi ne smije premašiti dozu preporučenu za odrasle

Δ Cefalosporini ne bi trebali biti primjenjivani osobama s poviješću anafilaktičkog šoka, angioedema ili urtikarije nakon primjene penicilina zbog moguće ukrižene preosjetljivosti.

Za razliku od penicilina, koji je posve netoksičan (izuzev alergija), klindamicin u manjem broju pacijenata uzrokuje vrlo ozbiljne nuspojave u vidu pseudomembranoznog kolitisa (oportunistička infekcija *clostridium difficile*, na koju klindamicin ne djeluje) (9). Iz tog razloga, ne treba previše olako postavljati dijagnozu alergije na penicilin

(mnogo pacijenata za sebe misli da su alergični, nakon testiranja ispostavi se da je samo manji broj njih zaista alergičan).

**Važnost oralnog zdravlja**

Jedino u čemu se sve smjernice apsolutno slažu jest izuzetna važnost oralne higijene i oralnog zdravlja kod pacijenata s rizikom za razvoj IE.

Premda se stomatolozi najviše boje moguće bakterijemije prilikom invazivnih stomatoloških zahvata, stvarna opasnost leži ipak u svakodnevnim navikama rizičnog pacijenta. Oni su svakodnevno izloženi bakterijemijama koje su isprovocirane događajima u usnoj šupljini. Na primjer žvakanje hrane, četkanje zuba i korištenje zubnog konca svakodnevno uzrokuju bakterijemije, tako da su rizični pacijenti zapravo stalno pod određenim rizikom za oboljevanje od IE. Pretpostavlja se da je infektivni endokarditis znatno češće posljedica tih svakodnevnih bakterijemija. Te svakodnevne bakterijemije slabijeg su intenziteta od onih nakon invazivnih stomatoloških zahvata, ali su znatno učestalije. (1,11)

Iako je njih nemoguće spriječiti, na nama je važna uloga u edukaciji i zbrinjavanju rizičnih pacijenata. Kod osoba koje imaju visoki indeks nakupljanja plaka na zubima, rizik za bakterijemiju (s naglaskom na bakterije koje su potencijalni uzročnici IE)

se povećava, kako su u istraživanju otkrili Lockhart i suradnici (12) Ako njihov zaključak pretočimo u brojeve, onda osobe s plak indeksom 2 (Silness-Löe Indeks) imaju 3-4,5 puta veći rizik za nastanak bakterijemije koja bi dovela do IE. Ako postoji generalizirano krvarenje nakon četkanja taj rizik se povećava čak 8 puta. Ne možemo zaključiti ovaj članak a da se ne dotaknemo parodontne bolesti. Osobe sa parodontitisom u odnosu na pacijente sa zdravim parodontom imaju veću incidenciju bakterijemije nakon žvakanja, četkanja zubi ili skidanja kamenca, što samo potvrđuje važnost oralne higijene u prevenciji IE kod rizičnih pacijenata (13).

Iako je potrebno još istraživanja koja će se usredotočiti na traženje uzročno posljedične veze loše oralne higijene i IE, dokazano je da je čak do 50% slučajja IE uzrokovano bakterijama komenzalima usne šupljine (12,14) kao i prisutnost tih bakterija u krvotoku nakon četkanja zubi (i to u višem postotku kod visokog plak indeksa).

Stoga se može zaključiti da je loša oralna higijena važan rizičan čimbenik za oboljevanje od IE (8) te da bi se veća pozornost trebala usmjeravati na upute o održavanju oralne higijene kao značajnijem načinu prevencije te bolesti od antibiotske profilakse (12). ☒

Tablica 3. Antimikrobni lijekovi u profilaksi bakterijemije pri orodentalnim zahvatima prema AHA/ACC smjernicama. Uzima se sat vremena prije zahvata oralno, odnosno 30 minuta prije zahvata intravenski.

| Situacija  | Antibiotik                         | Odrasli                       | Djeca <sup>a</sup>           |                                    |
|--|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Pacijent bez alergije na penicilin ili ampicilin | Oralno                             | amoksicilin                   | 2 g                          | 50 mg/kg                           |
|  | nemogućnost uzimanja lijeka per os | ampicillin                    | 2 g im. ili iv.              | 50 mg/kg im. ili iv.               |
|  |                                    | cefazolin ili ceftriakson Δ   | 1 g im. ili iv.              | 50 mg/kg im. ili iv.               |
| Pacijent s alergijom na penicilin ili ampicilin  | Oralno                             | klindamicin                   | 600 mg                       | 20 mg/kg                           |
|  |                                    | azitromicin ili klaritromicin | 500 mg                       | 15 mg/kg                           |
|  |                                    | cefaleksin Δ                  | 2 g                          | 50 mg/kg                           |
|  | nemogućnost uzimanja lijeka per os | klindamicin                   | 600 mg im. ili iv.           | 20 mg/kg im. ili iv.               |
|  |                                    | vankomicin                    | 15-20 mg/kg (max 2g po dozi) | 15 mg/kg (max 1g po dozi i u danu) |
|  |                                    | cefazolin ili ceftriakson Δ   | 1 g im. ili iv.              | 50 mg/kg im. ili iv.               |



## LITERATURA

1. 1. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison 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. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.
2. 2. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2007 Apr;138(4):458-74
3. 3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F. 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). *Eur Heart J*, Volume 36, Issue 44, 21 November 2015, Pages 3075-3128
4. 4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis 2008. (NICE clinical guideline No. 64)
5. 5. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. An increase in the incidence of infective endocarditis in England since 2008: A secular trend interrupted time series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28; 385(9974): 1219-1228
6. 6. Chambers JB, Thornhill M, Shanson D, Prendergast B. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: a NICE mess. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):275-6.
7. 7. Duval X, Hoen B. Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate. *Lancet*. March 28 2015 Volume 385, ISSUE 9974, P1164-1165
8. 8. Chamber JB, Thornhill MH, Dayer M, Shanson D. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis: British Heart Valve Society update. *BJGP Open* 2017 Apr; 1(1)
9. 9. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug;70(8):2382-8
10. 10. Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM et al. The cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for patients at risk of infective endocarditis. *Circulation*. 2016 Nov 15;134(20):1568-1578.
11. 11. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteriemia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008 Jun 17;117(24):3118-25
12. 12. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteriemia. *J Am Dent Assoc*. 2009 Oct;140(10):1238-44.
13. 13. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteriemia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation *J Clin Periodontol*. 2006 Jun;33(6):401-7.
14. 14. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1318-30.