

# Povijesni pregled protokola antibiotske profilakse infektivnog endokarditisa prije invazivnih dentalnih zahvata

Filipa Špehar<sup>1</sup>

izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić<sup>2,3</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2022./2023.

[2] Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

[3] Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava

## SAŽETAK

Međuodnos između izvođenja invazivnih dentalnih zahvata s posljedicom razvoja infektivnog endokarditisa je već početkom 20. stoljeća proučavan u znanstvenim krugovima. Nadovezano na prethodno su sastavljene i pionirske američke smjernice organizacije AHA (ENGL. American Heart Association) za izvođenje invazivnih dentalnih zahvata kod pacijenata u kojih postoji rizik razvoja infektivnog endokarditisa. U skladu s novim znanstvenim spoznajama kao temelj kliničkih protokola su navedene smjernice u svega pola stoljeća revidirane čak deset puta. Recentni protokol antibiotske profilakse infektivnog endokarditisa je, od svih prethodnih revizija, najjednostavniji, a u normalnim uvjetima podrazumijeva ordiniranje 2 g amoksicilina per os 30 do 60 minuta prije invazivnog dentalnog zahvata, ako pacijent pripada u jednu od tri osnovne skupine visokorizične za razvoj infektivnog endokarditisa. U invazivne dentalne zahvate pripadaju oni kod kojih se manipulira periapikalnim područjem zuba, gingivom te ako zahvat uključuje i perforaciju oralne sluznice pacijenta. Osim američkih, europske smjernice udruge ESC (ENGL. European Society of Cardiology) ujedno preporučuje vrlo slični protokol antibiotske profilakse, a podrazumijeva isto malu skupinu pacijenata kod kojih je zaista potrebna antibiotska profilaksa prije izvođenja invazivnih dentalnih zahvata. Istraživačko stajalište iz 2021. godine izneseno u časopisu *Circulation* – udruge AHA-e naglašava da je redovit posjet doktoru dentalne medicine i redovito održavanje oralne higijene značajno bitnije za prevenciju bakterijemije od antibiotske profilakse, koja za sobom povlači i mnoge nuspojave, a iz protokola antibiotske profilakse iz 2007. godine se preporučuje klindamicin zamijeniti doksiciklinom, zbog mogućeg fatalnog ishoda ili češće susretanih infekcija bakterijom *Clostridium difficile* koje u najvećem broju slučajeva podrazumijevaju nužnu hospitalizaciju pacijenta.

**Ključne riječi:** antibiotik; infektivni endokarditis; amoksicilin; bakterijemija

## Uvod

Prije više od jednog stoljeća, davne 1920. godine je uočen potencijalni rizik od nastanka infektivnog endokarditisa u slučaju izvođenja invazivnih oralnokirurških zahvata. U visoko rizične oralnokirurške zahvate pripadaju oni u kojima terapeut barata periapikalnim područjem zuba ili s gingivom te ako dođe do perforacije oralne mukoze u pacijenata s najvišim rizikom za infektivni endokarditis. S tim u

vezi su sastavljene prve smjernice u području dentalne medicine, koje su opisivale protokol izvođenja invazivnih dentalnih zahvata kod pacijenata u kojih postoji rizik od nastanka infektivnog endokarditisa. Te pionirske, prve smjernice američkog podrijetla su sastavljene 1955. godine, a do danas su revidirane čak deset puta u skladu s novim spoznajama koje nam znanost kroz vrijeme pruža.

Infektivni endokarditis se grubo definira kao nastanak infekcije unutarnjeg i najtanjeg sloja srčane stijenke – endokarda, a infekcija zahvaća srčane zaliske, uključujući i one umjetne. Iako se infektivni endokarditis razvije rijetko s incidencijom od 2 do 7.9 na 100 000 slučajeva, vrlo je devastirajuće stanje s mogućim fatalnim ishodom (1, 2). Ipak je u pojedinim područjima poput Velike Britanije, primijećena povećana incidencija infektivnog endokarditisa s 0.11 slučajeva na 10 milijuna ljudi mjesečno (3). Etiološki podrazumijeva bakterijsku infekciju streptokoknih i stafilokoknih vegetacija, s godišnjom stopom smrtnosti od 30% (4). U najvećem broju slučajeva infektivni endokarditis uzrokuju *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, *Staphylococcus aureus*, koagulaza negativni stafilokoki i HACEK skupina bakterija (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) te entekoroki. Rijetko se susreće infektivni endokarditis uzrokovan *Candidom*, gram – negativnim bacilima i pneumokokima (5, 6).

U navedenom radu su prikazane dvije osnovne skupine smjernica za profilaksu infektivnog endokarditisa – američke, od organizacije AHA (ENGL. American Heart Association) i europske od pripadajuće udruge ESC (ENGL. European Society of Cardiology)

## AHA smjernice

Pionirske smjernice za pristup pacijentu za prevenciju infektivnog endokarditisa sastavila je AHA u časopisu *Circulation* 1955. godine (4).

Deseterostruka revizija prvih smjernica je učinjena do 1997. godine navedenim redoslijedom:

Razdoblje revizija smjernica nakon 1955. pa do 1965. godine je uključivalo tri koraka administracije antibiotske profilakse: dva dana prije zahvata, na dan zahvata i sljedeća dva dana (Slika 1).

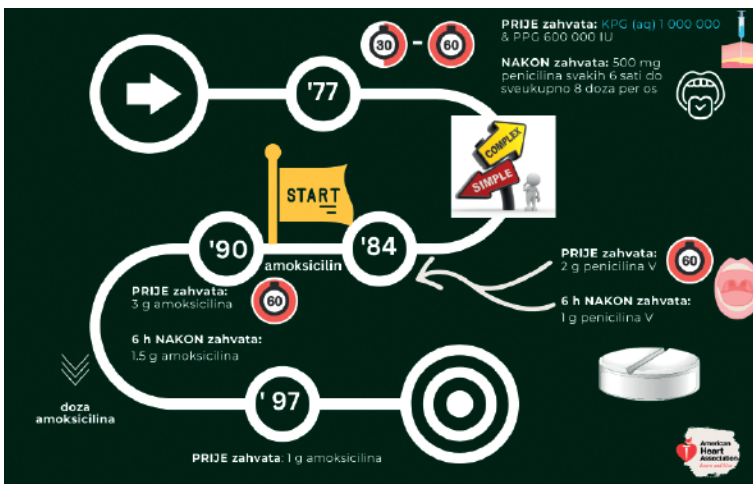
1. Protokol 1955. godine je uključivao 600 000 IU vodene otopine penicilina i prokain penicilina s 2% aluminij monostearatom 30 minuta prije dentalnog zahvata intramuskularno.
2. Protokol 1957. godine je bio sastavljen od tri koraka: dva dana prije zahvata se primijenio peroralni penicilin 200 000 – 250 000 IU 4x1. Zatim se na dan invazivnog zahvata uz jednak režim

kao i dva dana prije dodala vodena otopina 600 000 IU penicilina s prokain penicilinom u jednakoj količini, pola sata do jedan sat prije zahvata, a sljedeća dva dana bi se nastavilo istim protokolom, kao i dva dana prije zahvata.

3. Protokol iz 1960. godine je kao i 1957. godine također podrazumijevao tri momenta administracije prirodnih penicilinskih antibiotika, koji nisu otporni na želučanu kiselinu. Prvi je trenutak administracije antibiotika bio dva dana prije operativnog zahvata kada bi se pacijentu i dalje intramuskularnim putem administrirao prokain penicilin 600 000 IU. Idući trenutak je bio dan zahvata kada se pacijentu ponovno administrirao isti lijek kao i dva dana prije, ali u kombinaciji s kristaliničnim penicilinom 600 000 IU intramuskularno, jedan sat prije. Naposljetku je nastupio treći korak, koji je obuhvaćao period od dva dana nakon dentalnog zahvata istim lijekom koji je administriran i u prvom koraku.
4. Protokolom iz 1965. godine je dotad ustaljen period od dva dana prije zahvata ukinut, čime je i pojednostavljen za kliničare te je uključivao dva od prethodna tri koraka. Dva razdoblja administracije antibiotika su bila na dan operacije i dva dana nakon iste s jedinom razlikom od prethodne revizije 1960. godine što je na dan operativnog zahvata period produžen na 1 do 2 sata prije zahvata.
5. Protokolom iz 1972. godine nastavlja se praksa profilaktičke upotrebe antibiotika u dva razdoblja. Na dan zahvata pacijent bi primio prokain penicilin G u dozi od 600 000 IU s kristaliničnim penicilinom G u dozi od 200 000 IU intramuskularno, sat vreme-



Slika 1. Revizije AHA smjernica od 1955. do 1965. godine (1). Dizajn slike potpisuje Filipa Špehar, autorica rada.

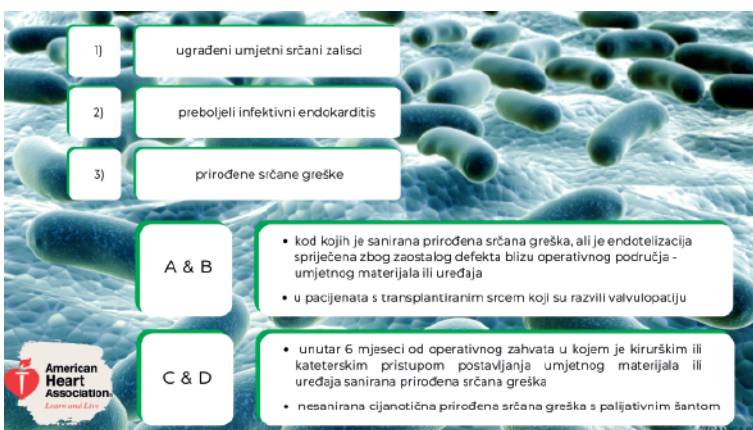


Slika 2. Revizije AHA smjernica od 1977. do 1997. godine (1). Dizajn slike potpisuje Filipa Špehar, autorica rada.

na prije invazivnog dentalnog zahvata. Potom se nastavlja profilaksa jednom dnevno dva dana po završetku zahvata.

Razdoblje revizija od 1977. do 1997. godine se nadalje pojednostavljuje pa pacijent uzima prije i nakon dentalnog zahvata antibiotik, a krajem 20. stoljeća se protokol maksimalno simplificirao tako da je podrazumijevao isključivo jedan korak (Slika 2).

6. Protokolom iz 1977. godine, kao prvim potpuno drugačijim od prijašnjih je pacijentu 30 do 60 minuta prije invazivnog zahvata intramuskularno administrirana vodena otopina kristaliničnog penicilina G u dozi od 1 000 000 IU u kombinaciji s prokain penicilinom G u dozi od 600 000 IU. Nakon invazivnog zahvata je pacijent peroralno uzimao 500 mg penicilina svakih 6 sati do sveukupno 8 doza.



Slika 3. Indikacije za antibiotsku profilaksu prije invazivnih dentalnih zahvata prema AHA smjernicama iz 2007. godine (1). Dizajn slike potpisuje Filipa Špehar, autorica rada.


7. Protokolom iz 1984. godine je potpuno odbačena intramuskularna inačica antibiotika kod pacijenata koji lijek mogu primiti peroralno. Vezano na navedeno antibiotsku profilaksu sačinjavaju per os antibiotici tako da se pacijentu daje 2 g penicilina V sat vremena prije invazivnog dentalnog zahvata, a šest sati po završetku zahvata pacijent primi još 1 g penicilina V.

8. Protokol iz 1990. godine karakterizira uvođenje semisintetskog penicilina, koji se uzima isključivo per os: amoksicilina, a doza se povisuje na 3 g amoksicilina sat vremena prije invazivnog oralnokirurškog zahvata. Šest sati po završetku zahvata pacijent dodatno uzme još 1,5 g amoksicilina.

9. Najjednostavniji protokol do tada je nastupio 1997. godine, kada se doza amoksicilina snizila, a profilaksa svela isključivo na jedan moment – 1 g amoksicilina jedan sat prije invazivnog dentalnog zahvata.

10. Posljednja, deseta revizija smjernica iz 2007. godine kojom se kliničari aktualno vode je nastupila zbog dokazane činjenice da je veći rizik razvoja infektivnog endokarditisa tijekom izlaganja svakodnevnoj aktivnosti poput pranja zubi, nego podvrgavajući pacijenta invazivnom dentalnom zahvatu. Idući argument desete revizije je činjenica da će se antibiotskom profilaksom spriječiti zanemarlivo mali broj slučajeva infektivnog endokarditisa kod pacijenta na kojem se izvodi invazivni dentalni zahvat, dok nuspojave antibiotske terapije (npr. dijareja) značajno nadmašuju sigurnost od nastanka infektivnog endokarditisa. Zaključno je u svrhu prevencije bakterijemije, kao uzroka infektivnog endokarditisa, važnije pravilno održavanje oralne higijene od profilaktične uporabe antibiotika prije invazivnog dentalnog zahvata. Zbog višestruko navedenih argumenata, indikacije za antibiotsku profilaksu su drastično sužene (Slika 3) (4).

Rizični dentalni zahvati kod kojih je preporuka uvesti antibiotsku profilaksu u pacijenata indiciranih za istu podrazumijevaju manipuliranje periapikalnim područjem zuba, gingive i u slučaju perforacije oralne

	30 – 60' PRIJE ZAHVATA	ANTIBIOTIK	ODRASLI VS. DJECA
1	NORMALNO per os	amoksisicilin	2 g vs. 50 mg/kg
2	i.m./i.v. u pacijenata koji ne mogu primiti lijek per os	ampicilin/cefazolin ili ceftriakson	2 g/ 1g vs. 50 mg/kg
3	per os u pacijenata alergičnih na penicilinske antibiotike	cefaleksin/klindamicin/ azitromicin ili klaritromicin	2 g/ 600 mg/ 500 mg vs. 50 mg/kg / 20 mg/kg / 15 mg/kg
2 + 3	pacijenti situacije 2. + 3.	cefazolin ili ceftriakson*/klindamicin	1 g/ 600 mg vs. 50 mg/kg / 20 mg/kg
 Napomena: ako pacijent u anamnezi NEGIRA anafilaktičnu reakciju, angioedem ili urtikariju na penicilinske antibiotike.			

Tablica 1. AHA smjernice iz 2007. godine za antibiotsku profilaksu prije rizičnih dentalnih zahvata (1). Dizajn tablice potpisuje Filipa Špehar, autorica rada.

sluznice, a aktualni protokol iz 2007. godine je predložen u Tablici 1 (4).

Nužnost za ponovnu, jedanaestu reviziju smjernica su Wilson i sur. (7) u časopisu *Circulation* 2021. godine odbacili. U članku je navedeno kako su sužene indikacije za profilaktičku uporabu antibiotika i nadalje valjane. Jedina mala promjena se odnosi na uporabu klindamicina, koju od 2021. godine stručnjaci ne preporučuju pa je otklonjen iz uporabe kod pacijenata alergičnih na peniciline i onih koji ne mogu uzimati lijek oralno (u Tablici 1. u kategoriji „pacijenti situacije 2. + 3.“). Umjesto klindamicina je preporučan doksiciklin 100 mg u odraslih, a doza za djecu < 45 kg je 2.2 mg/kg, dok kod djece teže od 45 kg je doza ista kao i za odrasle. Razlog ukidanja klindamicina iz profilakse su ozbiljnije nuspojave u usporedbi s ostalim antibioticima koje AHA preporučuje za profilaktičnu primjenu. Šokantne činjenice poput one da pojedinačna doza klindamicina može u konačnici biti fatalna te da se propisivanjem klindamicina u svrhu prevencije bakterijemije u 15 % slučajeva nastupi infekcija *Clostridium difficile*, je dovela do odluke o ukidanju lijeka. S tim u vezi, istraživačko stajalište iz 2021. godine nadalje naglašava da je za prevenciju bakterijskog endokarditisa važniji redoviti posjet doktoru dentalne medicine i pravilno održavanje oralne higijene (7).

## ESC smjernice

Osim američkih, i društva europskih stručnjaka donijela su smjernice za prevenciju bakterijskog endokarditisa. Vodeći se smjernicama Europskog društva za kardiologiju (2015. godina) se jednako kao i u američkim AHA smjernicama indikacije za profilaksu infektivnog endokarditisa sužuju te su rezervirane za skromnu skupinu rizičnih pacijenata, podijeljenu u svega tri skupine:

Prvo skupinu čine pacijenti s umjetnim srčanim zaliskom/scima i oni pacijenti kod kojih je transkateterskim pristupom saniran srčani zalisk, uzimajući u obzir i onu skupinu u kojima je pri sanaciji srčane greške korišten bilo koji umjetni materijal.

Drugu skupinu rizičnih pacijenata sačinjavaju oni koji su prethodno preboljeli infektivni endokarditis.

Posljednju – treću skupinu čine pacijenti s prirodnim cijanotičnim srčanim greškama i oni kojima je tijekom sanacije prirodne srčane greške ugrađen umjetni materijal kirurškom ili perkutanom tehnikom unutar šest mjeseci od operativnog zahvata. Obvezno je provoditi doživotnu antibiotsku profilaksu kod pacijenata sa zaostalim rezidualnim šantom i onih s insuficijentnim zaliskom (8).

Visoko rizični dentalni zahvati su kao i prema AHA smjernicama oni kod kojih terapeut manipulira periapeksom, gingivom te ako se perforira oralna mukoza.

Protokol antibiotske profilakse u pacijenata rizičnih za razvoj bakterijskog endokarditisa je jednak AHA smjernicama iz 2007. godine, prema kojima se per os daje 2 g amoksicilina, a ako pacijent ne može primiti lijek peroralno, treba primijeniti ampicilin istom dozom intravenski 30 do 60 minuta prije zahvata u odraslih. Prema spomenutim europskim smjernicama se kod alergije na penicilinske antibiotike ordinira 600 mg klindamicina istim protokolom vremena i mjesta primjene lijeka, kao i za penicilinske antibiotike. Za dječju populaciju je uputno dozu prilagoditi tjelesnoj težini. Ako je dijete alergično na penicilinsku skupinu antibiotika potrebno dati 20 mg/kg klindamicina, dok je standardan režim u djece bez alergijske reakcije u anamnezi preporučena doza od 50 mg/kg amoksicilina ili ampicilina. ESC smjernice uključuju i alternative preporučenom protokolu lijekova, tako da su moguće pojedine zamjene penicilina s cefalosporinima – cefaleksin 2 g i.v. ili 50 mg/kg u djece, potom cefazolin ili ceftriakson 1 g i.v. za odrasle ili 50 mg/kg kod djece. Cefalosporini su kontraindicirani ako u anamnezi postoji anafilaktična reakcija, angioedem ili urtikarija kao posljedica penicilinskih antibiotika, zbog ukrižene reakcije preosjetljivosti između tih dviju skupina antibiotika (8).

Bitno je napomenuti da uz opisane AHA i ESC smjernice, postoje i one druge relevantne koje su ujedno s vremenom suzile indikaciju na antibiotsku profilaksu. Primjerice, prema Britanskim smjernicama sastavljenima od društva nazvanog: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, je antibiotska profilaksa nužna isključivo u pacijenata s anamnezom infektivnog endokarditisa, zatim kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima te pacijenata s postoperativnim plućnim šantom (9).

## Zaključak

Recentne spoznaje o opasnosti razvoja infektivnog endokarditisa ističu da je za prevenciju istog važnije održavati redovitu i pravilnu oralnu higijenu, jer neopravdano propisivanje antibiotske profilakse za sobom povlači mnoge neželjene posljedice na cjelokupni organizam. Štoviše, u literaturi je zabilježen tek pokoji slučaj infektivnog endokarditisa nakon invazivnog oralno-kirurškog zahvata. Izazov današnjice je istodobno individualizirati pristup svakom pacijentu, razvijati kritičko razmišljanje te pratiti aktualne smjernice za pojedine

skupine rizičnih pacijenata. Razlog višestrukih revizija smjernica za pristup različitim rizičnim skupinama pacijenata je velik broj novih znanstvenih spoznaja, koje se potom implementiraju u kliničku praksu, kako bi terapeuti pacijentu pružili optimalan zahvat u sigurnijim uvjetima s boljom predvidljivošću intra- i postoperativnih komplikacija.

## Literatura

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briçon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):75–81.
2. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun;8(6):322–36.
3. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet Lond Engl*. 2015 Mar 28;385(9974):1219–28.
4. 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 Oct 9;116(15):1736–54.
5. Galar A, Weil AA, Dudzinski DM, Muñoz P, Siedner MJ. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Mar 20;32(2):e00041-18.
6. Vilcant V, Hai O. Bacterial Endocarditis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470547/>
7. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 18;143(20):e963–78.
8. 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
9. Gould FK, Elliott TSJ, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jun;57(6):1035–42.