Preventie van bacteriële endocarditis

Een adaptatie van de DUODECIM richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Evelien Peeters, Universiteit Antwerpen

Linde Zwaenepoel, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux, Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot, of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Dankwoord

Graag nemen wij even de tijd om enkele mensen te bedanken, voor de hulp bij het tot stand komen van deze masterproef. In de eerste plaats bedanken wij graag onze promotor, prof. dr. Nicolas Delvaux, voor de verschillende overlegmomenten, de uitgebreide feedback tijdens ons proces en voor het nalezen van deze masterproef. Ten tweede zijn wij ook het volledige expertenpanel, tandarts dr. Boddez, cardioloog dr. Trenson en infectioloog dr. Van Praet erg dankbaar voor hun tijd en expertise. Hun inzichten vormen een onmisbare bijdrage aan het eindresultaat van deze masterproef.

Hartelijk dank,

Evelien Peeters en Linde Zwaenepoel
December 2023

Abstract

Inleiding

Bacteriële endocarditis is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening, met een significante mortaliteit en morbiditeit. Deze masterproef is het resultaat van een adaptatieproces, waarbij de Finse Duodecim-richtlijn 'Preventie van bacteriële endocarditis' aangepast wordt aan de Belgische zorgcontext.

Klinische vragen

1. Zorgt antibioticaprofylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaat die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?

2. Welke patiënten hebben nood aan antibioticaprofylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?

3. Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?

4. Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep, die een risicovolle procedure ondergaan?

Methode

De aanpassing van een Finse Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext gebeurt volgens een vooropgestelde systematiek. We vertrekken vanuit de bestaande Duodecim-richtlijn en vergelijken deze met andere kwaliteitsvolle, (inter)nationale richtlijnen over hetzelfde onderwerp. De screening van de kwaliteit van deze richtlijnen gebeurt met behulp van de AGREE II-tool. Hierbij is het belangrijk dat de totstandkoming en de achterliggende evidentie van de gevormde aanbevelingen uit de richtlijnen duidelijk te achterhalen zijn. Op basis van de gevonden evidentie formuleren wij zelf aanbevelingen per klinische vraag. Deze worden vergeleken met de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn en hierbij beslissen we op basis van de wetenschappelijke evidentie, toepasbaarheid en andere overwegingen, of we de Duodecim-aanbeveling overnemen (adoptatie) of aanpassen (adaptatie). In de laatste fase leggen we het voorstel van de aangepaste richtlijn voor aan een expertenpanel. We krijgen zo feedback over resterende inhoudelijke vragen en over eventuele struikelblokken om deze richtlijn in de praktijk toe te passen. Op die manier vormen we finaal een zo kwalitatief mogelijke en toepasbare richtlijn voor de Belgische zorgcontext.

Resultaten

Antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een risicovolle medische of tandheelkundige procedure ondergaan *(2C)*.

De volgende patiënten worden gedefinieerd als hoogrisicopatiënten. Bij deze patiënten kan toediening van antibioticaprofylaxe overwogen worden *(2C)*:

- Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepherstel;
- Eerdere infectieuze endocarditis;
- Patiënten met een aangeboren hartaandoening:
    - Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen;
    - Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure;
    - Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst.

**Voor harttransplantatiepatiënten en patiënten met een ventricular assist device raden we aan om casus per casus in overleg met de behandelende specialisten te beoordelen of en welke antibioticaprofylaxe aangewezen is.*

Wanneer patiënten uit de hoogrisicogroep volgende procedures ondergaan, kan antibioticaprofylaxe overwogen worden *(2C)*:

- Invasieve tandheelkundige ingrepen: ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling).

Bij volgende procedures wordt antibioticaprofylaxe niet aanbevolen:

- Tandheelkundige procedures: lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies;
- Niet-tandheelkundige procedures:
    - Huid en weke delen procedures;
    - Respiratoire procedures: bronchoscopie, laryngoscopie, transnasale of endotracheale intubatie;
    - Gastro-intestinale of urogenitale procedures: gastroscopie, colonoscopie, trans-oesofagale echocardiografie, cystoscopie, vaginale bevalling of bevalling via keizersnede

**Wanneer medische of tandheelkundige procedures uitgevoerd worden ter hoogte van een infectiehaard of in het kader van een infectie vallen deze buiten de beschouwing van deze richtlijn. Een specifieke behandeling (in plaats van profylaxe) is in deze omstandigheden doorgaans van toepassing.*

Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen *(2C)*:
Eerste keuze:

- Volwassenen: amoxicilline: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure.
- Bij kinderen: amoxicilline: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure.

Alternatieve behandelingen bij penicilline-allergie:

a) Indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt:
- Volwassenen: cefalexine: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure.
- Kinderen: cefalexine: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure

b) Bij gekende anafylaxiereactie op penicilline:
- Volwassenen: clindamycine: éénmalige dosis van 600 mg, 30 tot 60 minuten voor de procedure
- Kinderen: clindamycine: éénmalige dosis van 20mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure

**Gezien deze richtlijn in eerste plaats tot stand kwam als handleiding voor de eerste lijn, is deze beperkt tot per os antibioticaschema's.*

Conclusie

Er is weinig kwalitatieve evidentie over dit onderwerp. Huidige gangbare richtlijnen lijken voornamelijk gebaseerd op consensus. Verder onderzoek lijkt ons aangewezen, voornamelijk wat betreft de effectiviteit van antibioticaprofylaxe bij het verminderen van de incidentie van infectieuze endocarditis. Gezien de moeilijke opzet van studies, die nodig zijn om een eventueel doorslaggevend resultaat te bekomen, betwijfelen wij of er in de toekomst een betere onderbouwing voor dit onderwerp beschikbaar zal zijn.

Lijst van afkortingen

AGREE:	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHA:	American Heart Association
AP:	Antibioticaprofylaxe
ARDs:	Adverse Drug Reactions
BAV:	Bicuspid Aortic Valve
ESC:	European Society of Cardiology
HAIO:	Huisarts-In-Opleiding
IE:	Infectieuze endocarditis
ICD:	implantable cardioverter-defibrillator
NAHM:	National Heart Association of Malaysia
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NNT:	Number Needed to Treat
MVP:	Mitralisklepprolaps
PIPOH:	P: Patient population / disease characteristics
	I: Intervention(s) of interest
	P: Professionals targeted by the guideline
	O: Outcomes and endpoints to be taken into consideration
	H: Healthcare setting and context
KCE:	Het federaal kenniscentrum voor gezondheidszorg
RCT:	Randomized Controlled Trial

Inhoud

Abstract **3**
1. Inleiding **8**
2. Methodologie **9**
a. Definiëren van de SCOPE van de aanbeveling en formuleren van de PIPOH-elementen 9
b. Literatuurstudie: zoeken naar relevante richtlijnen 10
c. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 10
d. Waardering van de aanbeveling op courantheid en toepasbaarheid 10
e. Adaptatiefase 11
f. Implementatiefase 11
3. Resultaten **11**
a. Literatuurstudie: zoeken naar relevante richtlijnen 11
b. Screenen van gevonden richtlijnen 12
4. Totstandkoming van de richtlijn **14**
1. Aanbeveling 1 14
a. Finaal voorstel aanbeveling 1 14
b. Klinische vraag 1 14
c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen 14
d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen 15
KCE 15
NICE 16
e. Extra literatuuronderzoek 18
Eigen literatuuronderzoek 18
Extra literatuur na panelgesprek 19
f. Motivering voor finale aanbeveling 20
g. Expertenvisie 21
h. Grade of Recommendation 21
2. Aanbeveling 2 22
a. Finaal voorstel aanbeveling 2 22
b. Klinische vraag 2 22
c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen 23
d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen 23
KCE 23
NICE 24
e. Extra literatuuronderzoek 26
Eigen literatuuronderzoek 26
Extra literatuur na panelgesprek 27
f. Motivering voor finale aanbeveling 28
g. Expertenvisie 29
h. Grade of recommendation 30

3. Aanbeveling 3 30
a. Finaal voorstel aanbeveling 3 30
b. Klinische vraag 3 31
c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen 31
d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen 32
KCE 32
NICE 33
e. Extra literatuuronderzoek 34
Eigen literatuuronderzoek 34
Extra literatuur na panelgesprek 35
f. Motivering voor finale aanbeveling 35
g. Expertenvisie 36
h. Grade of recommendation 36
4. Aanbeveling 4 37
a. Finaal voorstel aanbeveling 4 37
b. Klinische vraag 4 37
c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen 38
d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen 38
KCE 38
NICE 40
e. Extra literatuuronderzoek 40
Eigen literatuuronderzoek 40
Extra literatuur na panelgesprek 41
f. Onderbouwing voor finale aanbeveling 42
g. Expertenvisie 43
h. Grade of recommendation 44
5. Finale richtlijn 44
6. Discussie 45
7. Besluit 47
8. Bronvermelding 48
9. Appendix 52
1. AGREE II-tabel 52
2. Resultaten zoekstrategie per klinisch vraag 53
3. Matrix 66
4. Ethisch comité 83
5. Belangenvermenging 84

1. Inleiding

Infectieuze endocarditis is een zeldzame aandoening, waarbij een infectieuze vegetatie ontstaat ter hoogte van de hartkleppen of het intracardiaal endotheel. De incidentie in België bij de algemene populatie, voor het jaar 2021, wordt geschat op 53 per 100.000 patiënten (Intego, Vlaams huisartsenregistratienetwerk). Niettegenstaande het om een zeldzame ziekte gaat, is infectieuze endocarditis een levensbedreigende aandoening, geassocieerd met een significante mortaliteit en morbiditeit. Endocarditis kan bij iedereen voorkomen, maar vaak is er sprake van reeds vooraf bestaande schade of congenitale malformaties ter hoogte van de kleppen of het endocard[1]. In de meeste gevallen wordt deze infectie veroorzaakt door bacteriën, bijgevolg is er dan sprake van een bacteriële endocarditis. Men detecteert voornamelijk Streptococci, Staphylococci of Enterococci na het afnemen van hemoculturen. Soms kunnen echter ook schimmels, zoals Candida of Aspergillus, als pathogenen ontdekt worden[2].

Antibioticagebruik is niet onschuldig, de WHO rapporteert dat antibioticaresistentie een belangrijke bedreiging vormt voor de globale publieke gezondheid en ontwikkeling. In België wordt geschat dat er jaarlijks 4,65 doden per 100.000 personen zijn ten gevolge van antibioticaresistentie[3]. Dit vertaalt zich in nationale en internationale surveillancesystemen en aanbevelingen over correct antibioticagebruik. Ook op individueel niveau kunnen antibiotica schadelijk zijn, met belangrijke neveneffecten, overgevoeligheidsreacties, anafylaxie of toxiciteit.

Vanuit dit oogpunt zijn er verschillende richtlijnen omtrent profylactische antibiotica voor infectieuze endocarditis. Over de jaren heen zijn deze veranderd en verfijnd. De eerste link tussen infectieuze endocarditis en tandheelkundige en andere invasieve procedures werd gelegd in de jaren 1920. In 1955 werd antibioticaprofylaxe voor het eerst geadviseerd door de American Heart Association. Gezien de zwakke evidentie hieromtrent en de risico's verbonden aan antibioticagebruik, zoals anafylaxie en resistentie, werden de richtlijnen later aangepast, waarbij nu enkel nog profylaxe geadviseerd wordt bij hoogrisicopatiënten[4]. Op heden bevelen de meeste instanties antibiotica voor preventie van bacteriële endocarditis nog steeds aan[2,5–7]. Er zijn echter ook landen waar dit, onder andere door gebrek aan evidentie, niet langer wordt aanbevolen[6].

Ebpracticenet is een elektronisch platform beschikbaar voor de Belgische zorgverlener, waarop evidence based medicine richtlijnen eenvoudig beschikbaar zijn. Naast dit platform is er ook toegang tot de evidence based medicine richtlijnen van de Finse artsenvereniging 'Duodecim'. Vanuit de verschillende elektronische medische dossiers van huisartsen is een rechtstreekse koppeling voorzien naar deze databank, om op die manier vlot toegankelijk te zijn tijdens de consultaties. Echter, nog niet alle Finse richtlijnen zijn aangepast aan onze Belgische zorgcontext. Op die manier ontstaat een selectie van richtlijnen die een evaluatie met betrekking tot de toepasbaarheid in België nodig hebben. Huisartsen-in-opleiding (haio's) krijgen zo de kans om een herziening van de richtlijn te maken in het kader van hun masterproef[8].

De doelstelling van deze richtlijn is het aanpassen van een Finse Duodecim-richtlijn naar onze Belgische zorgcontext. Daarnaast is het doel van deze richtlijn het definiëren van een duidelijk afgebakende risicogroep en van risicoprocedures waarbij profylactische antibiotica toegediend kunnen worden ter preventie van bacteriële endocarditis. Op die manier kan deze richtlijn bijdragen tot een goede zorg voor deze patiënten. Daarnaast kan deze richtlijn zorgen voor het beperken van

onnodig antibioticagebruik, met als doel het verminderen van de schadelijke effecten ervan zoals antibioticaresistentie, allergieën en anafylaxie. Deze richtlijn zorgt ook voor een uniform antibioticabeleid met betrekking tot de preventie van bacteriële endocarditis voor de verschillende zorgactoren binnen de eerste en in mindere mate tweede lijn.

2. Methodologie

De aanpassing van een Finse Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext gebeurt volgens een vooropgestelde systematiek, gebaseerd op het 'Adapt Framework'[9]. We maken daarbij gebruik van het 'Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen'[8]. We vertrekken vanuit de bestaande Duodecim-richtlijn en vergelijken deze met andere kwaliteitsvolle, (inter)nationale richtlijnen over hetzelfde onderwerp. Op die manier stellen wij eventuele aanpassingen voor, om deze richtlijn geschikt te maken voor het gebruik in België.

a. Definiëren van de SCOPE van de aanbeveling en formuleren van de PIPOH-elementen

De eerste stap in dit adaptatieproces is het formuleren van klinische vragen. Wij werken rond het onderwerp 'Preventie van bacteriële endocarditis'. Initieel baseren wij ons op de Finse Duodecim-richtlijn en stellen zo drie klinische vragen op rond de thema's 'risicogroepen', 'risicoprocedures' en 'preventie'. Naarmate ons proces vordert en wij gebruik maken van meerdere richtlijnen in de verdere stappen, merken we op dat een eerste belangrijke klinische vraag ontbreekt rond het thema 'effectiviteit van antibioticaprofylaxe'. Klinische vraag 1 wordt zo in tweede instantie aan onze masterproef toegevoegd. Aangezien de vragen inhoudelijk nauw met elkaar verbonden zijn en qua aantal niet erg uitgebreid zijn, beslissen wij deze vragen samen op te stellen en uit te werken.

Onze klinische vragen met hun respectievelijke PIPOH-elementen zijn hieronder terug te vinden:

Klinische vraag 1: *Zorgt antibioticaprofylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaat, die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?*

- P: Patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis die een procedure ondergaan met verhoogd risico op bacteriële endocarditis
- I: Antibioticaprofylaxe
- P: Huisartsen, specialisten en tandartsen
- O: Risicoreductie van bacteriële endocarditis
- H: Eerste en tweede lijn, tandartsen

Klinische vraag 2: *Welke patiënten hebben nood aan antibioticaprofylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?*

- P: Patiënten die ingrepen ondergaan met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis
- I: Predisponerende risicofactoren
- P: Huisartsen, specialisten en tandartsen
- O: Bacteriële endocarditis
- H: Eerste en tweede lijn, tandartsen

Klinische vraag 3: *Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?*

- P: Patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis
- I: Medische en tandheelkundige procedures
- P: Huisartsen, specialisten en tandartsen
- O: Bacteriële endocarditis
- H: Eerste en tweede lijn, tandartsen

Klinische vraag 4: *Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep, die een risicovolle procedure ondergaan?*

- P: Patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis die een procedure ondergaan met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis
- I: Verschillende antibioticaschema's
- P: Huisartsen, specialisten en tandartsen
- O: Geen bacteriële endocarditis
- H: Eerste en tweede lijn, tandartsen

b. Literatuurstudie: zoeken naar relevante richtlijnen

Om de (inter)nationale richtlijnen te vinden, voeren wij een systematische zoekopdracht uit op basis van de opgestelde klinische vragen. Deze zoektocht vindt plaats in maart 2022. Hierbij maken we gebruik van internationale en Belgische databanken. We raadplegen de Guidelines International Network (G-I-N), guideline.gov, evidence.nhs.uk en Tripdatase. Belgische richtlijnen zoeken we via KCE, HGR, Minerva, BCFI en FOD Volksgezondheid. Gezien de opzet van dit adaptatieproces zoeken we op dit moment uitsluitend naar richtlijnen. We beperken ons tot Engels- en Nederlandstalige bronnen. Tijdens de literatuurstudie blijkt dat er weinig relevante, recente publicaties zijn. Daarom includeren we studies of updates van studies tot tien jaar oud. De MESH termen die we gebruiken tijdens deze zoekstrategie zijn *endocarditis*, *prevention* en/of *prophylaxis*. De beoogde gebruikers van de richtlijnen houden we breed, cfr. onze PIPOH's; namelijk de eerste lijn (inclusief tandheelkunde) en de tweede lijn. In de verschillende databanken starten we met zoeken naar *endocarditis*. Bij guideline.gov en Tripdatabase levert ons dit te veel publicaties op en vernauwen we de zoektocht door *guideline* als filter toe te voegen.

c. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Voor dit adaptatieproces proberen we te werken met bronrichtlijnen die van goede kwaliteit zijn. Het is namelijk belangrijk dat de totstandkoming en de achterliggende evidentie en overwegingen van de gevormde aanbevelingen uit de richtlijnen duidelijk te achterhalen zijn. Hiervoor maken we gebruik van de AGREE II-tool. Dit is een internationaal gebruikte tool die helpt bij het beoordelen van de kwaliteit van een richtlijn. De richtlijnen met de hoogste score volgens AGREE II worden voor de verdere adaptatie geselecteerd.

d. Waardering van de aanbeveling op courantheid en toepasbaarheid

Vervolgens vergelijken we de inhoud van de verschillende richtlijnen per klinische vraag en bekijken we de antwoorden die we per richtlijn terugvinden. We onderzoeken de onderbouwing en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De evidentie uit de geselecteerde richtlijn vullen we waar mogelijk aan met extra onderbouwing uit recente literatuur. Hiervoor doen we per klinische

vraag een aanvullend literatuuronderzoek. De databanken die we hiervoor raadplegen zijn Cochrane en Pubmed. Hierbij beperken we ons tot systematische reviews en meta-analyses vanaf 2015. We voeren deze zoekstrategie voor de eerste keer uit in maart 2021. Doorheen ons proces herhalen wij dit, met een laatste herziening op 28/11/2023. We gebruiken volgende zoekopdrachten:

- Klinische vraag 1: *infective endocarditis* AND *prophylaxis*
- Klinische vraag 2: *infective endocarditis* AND risk groups
- Klinische vraag 3, zoekopdracht 1: *infective endocarditis* AND *dental*
- Klinische vraag 3, zoekopdracht 2: *infective endocarditis* AND *gynaecology* OR *urology* OR *gastroenterology* OR *respiratory* OR *ENT*
- Klinische vraag 3, zoekopdracht 3: *infective endocarditis* en *bronchoscopy* OR gastroscopie', *colonoscopy* OR *cystoscopy* OR *endoscopy* OR *FESS*
- Klinische vraag 4: *infective endocarditis* AND *antibiotic prophylaxis*

e. Adaptatiefase

In de laatste stap volgt ons voorstel tot adaptatie van de Duodecim-richtlijn. We formuleren op basis van de gevonden evidentie zelf een aanbeveling en vergelijken deze met de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling. Hierbij beslissen we op basis van de wetenschappelijke evidentie, toepasbaarheid en andere overwegingen of we de Duodecim aanbeveling overnemen (adoptatie) of aanpassen (adaptatie). We kennen een *Grade of Recommendation* toe aan elke aanbeveling.

f. Implementatiefase

Tijdens de laatste fase leggen we het voorstel van de aangepaste richtlijn voor aan een expertenpanel. Op die manier krijgen we feedback over resterende inhoudelijke vragen, maar ook over eventuele struikelblokken om deze richtlijn in de praktijk toe te passen. Op die manier vormen we ten slotte een zo kwalitatief mogelijke en toepasbare richtlijn voor de Belgische zorgcontext.

3. Resultaten

a. Literatuurstudie: zoeken naar relevante richtlijnen

De gevonden richtlijnen en documenten worden gescreend op basis van titel en eventueel abstract. Hierbij kunnen we veel gevonden resultaten excluderen omdat ze niet relevant blijken en geen antwoord bieden op een van onze klinische vragen. Uiteindelijk levert deze zoekstrategie acht richtlijnen op, die we verder zullen beoordelen.

De zoektocht binnen de Belgische databanken en bronnen levert één relevante en bruikbare richtlijn op. Deze betreft weliswaar enkel tandheelkundige procedures en dus een nauwere, beoogde gebruikersgroep. We vinden echter wel aanbevelingen rond onze verschillende klinische vragen.

Tabel 1: Overzicht relevante richtlijnen

Titel	Organisatie, land	Publicatiedatum	bron
Diagnosis, Management & Prevention of Infective Endocarditis[7]	NHAM, Maleisië	2017	G-I-N
Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter[10]	DGPK, Duitsland	2014	G-I-N
Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures[6]	NICE, VK	2008, update 2016	G-I-N, NHS, tripdatabase
Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association[5]	AHA, VS	2007, Update 2021	Trip database
ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology[2]	ESC, Europa	2015	Trip database
Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications[11]	AHA, VS	2015	Trip database
Infective Endocarditis in Childhood[12]	AHA, VS	2015	Trip database
Guideline on the prudent prescription of antibiotics in dental the dental office[3]	KCE, België	2020	KCE

b. Screenen van gevonden richtlijnen

Bij het nader beoordelen van de bruikbaarheid van deze richtlijn voor onze volgende stappen excluderen we de Duitse richtlijn omdat deze niet in het Engels te raadplegen is. Van de AHA vinden we drie richtlijnen met betrekking tot ons onderwerp. *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications*[11] bevat echter geen antwoord op onze klinische vragen. Deze vinden we wél terug in *Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association*[5]. Deze laatste 'richtlijn', alsook de derde publicatie van de AHA, blijkt eerder een *scientific statement*[12]. Er ontbreekt een duidelijke systematiek bij de wetenschappelijke onderbouwing en er gebeurt geen vermelding van de kwaliteit van bewijs. Met de volgende stappen voor ons adaptatieproces indachtig, besluiten we daarom deze richtlijnen van de AHA te excluderen voor ons verdere proces. Om de AGREE II-methode toe te passen voor uitgebreidere waardering, behouden we bijgevolg de overige richtlijnen: NHAM[7] (Maleisië), NICE[6] (Verenigd Koninkrijk), ESC[2] (Europa) en KCE[3] (België).

c. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Na vorige selectie passen we de AGREE II toe op volgende richtlijnen:

- Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures[6]
- KCE: Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk[3]
- NAHM: Diagnosis, Management & Prevention of Infective Endocarditis[7]
- 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis[2]

De NICE-richtlijn geven we globaal een 6/7. Deze richtlijn zouden we sterk aanbevelen. Op de verschillende domeinen is er globaal een goede score. De richtlijn werd gestructureerd opgesteld aan de hand van een aantal concrete klinische vragen. Wanneer we kijken naar de methodologie zijn er veel sterke punten zoals de systematische zoektocht naar wetenschappelijk bewijs. Er is een heldere beschrijving van de selectie van wetenschappelijk materiaal en van de sterke en zwakke punten van dit materiaal. We vinden een duidelijk verband tussen de evidentie en de uiteindelijke aanbeveling waarbij er rekening wordt gehouden met verschillende overwegingen (zoals ook overzichtelijk is terug te vinden in de *evidence to recommendation* tabellen). Daarnaast documenteert de NICE als enige van de gescreende richtlijnen een kosten-batenanalyse.

De KCE-richtlijn geven we globaal een score van 5/7. Ook deze richtlijn zouden we aanbevelen voor gebruik. De methodologische aspecten zijn goed gedocumenteerd. In de appendici staat voldoende informatie omtrent de zoekstrategie en selectie van evidentie. In het algemeen is het goed te achterhalen hoe de evidentie heeft geleid tot het vormen van de aanbevelingen. Er wordt ook een externe validatie beschreven waarbij de validatie van de richtlijn-methodologie aan de hand van AGREE II een onderdeel was.

De NAHM-richtlijn uit Maleisië beoordelen we globaal met een score van 3/7. Deze richtlijn zouden we niet aanbevelen. Vooral de domeinen methodologie en betrokkenheid van de belanghebbenden zijn ondermaats. Daarnaast is er weinig informatie terug te vinden omtrent de gebruikte zoekstrategie of de selectie van de evidentie. Hierdoor is deze ook niet reproduceerbaar. Er is geen goede evaluatie van de sterktes en zwaktes van de gevonden evidentie. Bovendien zijn de methodes om de aanbevelingen te formuleren eerder vaag omschreven en ontbreekt er een duidelijk verband tussen het wetenschappelijk bewijs en de aanbevelingen.

De ESC-richtlijn uit 2015 kennen we globaal een score van 3/7 toe. Ook deze richtlijn bevelen we niet aan. Net zoals de NAHM is in deze richtlijn vooral de methodologie erg beperkt. Er ontbreekt een heldere zoekstrategie en daarbij ook een selectie van de evidentie. Men maakt gebruik van *Grade* methodiek en *levels of evidence*, maar de sterktes en zwaktes van het bewijs zijn eerder sporadisch beschreven. Er is geen duidelijke weergave hoe de evidentie heeft geleid tot het formuleren van de richtlijn en welke overwegingen daarin zijn meegenomen. De sterktes van deze richtlijn zijn de helderheid en presentatie. Dit maakt de richtlijn vlot om te gebruiken in de praktijk.

Voor een gedetailleerde weergave van de AGREE II-toepassing per richtlijn verwijzen we naar de bijlage (appendix 1). Op basis van de voorgaande kwaliteitsbeoordelingen beslisten we om voor de adaptatieprocedure aan de slag te gaan met de KCE-richtlijn en de NICE-richtlijn.

4. Totstandkoming van de richtlijn

Hieronder volgt de totstandkoming van de richtlijn, waarbij we per klinische vraag te werk gaan.

1. Aanbeveling 1

a. Finaal voorstel aanbeveling 1

Voorstel aanbeveling
Antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een risicovolle medische of tandheelkundige procedure ondergaan.
Grade of recommendation: 2C

b. Klinische vraag 1

'Zorgt antibioticaprofylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaat, die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?'

Onze eerste vraag is pas in tweede instantie aan onze klinische vragen toegevoegd. De vraag of antibioticaprofylaxe de incidentie van bacteriële endocarditis doet dalen, wordt bij het lezen van de duodecim-richtlijn namelijk niet in vraag gesteld. Aangezien we echter vaststellen dat de KCE en NICE elkaar tegenspreken, vonden we het zelf noodzakelijk om deze vraag eerst te beantwoorden, alvorens verder te gaan.

De Duodecim-richtlijn vermeldt het volgende met betrekking tot onze klinische vraag 1:

Duodecim
Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen (...).
Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen

KCE	**NICE**
Profylactische antibiotica kunnen worden overwogen bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan.	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely.
Kwaliteit van bewijs: Zwakke aanbeveling Zeer laag niveau van bewijskracht	Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen

KCE

Voor onze eerste klinische vraag is er in de KCE-richtlijn een duidelijke gedocumenteerde zoekstrategie terug te vinden. In de appendix worden de klinische vragen beschreven over ons onderwerp. Wat betreft klinische vraag 1 is de volgende vraag uit de KCE van toepassing:

Are systemic prophylactic antibiotics beneficial or harmful in patients at (high) risk of infective endocarditis undergoing high-risk dental procedures?

De PICO-elementen staan weergegeven in de tabel en er wordt beschreven welk type studies in de zoekstrategie worden geïncludeerd: kwalitatieve systematic reviews, randomized controlled trials en controlled clinical trials (CCTs), cohort en case-controlstudies, time-trendanalyses.

Verder vinden we in de appendici de zoektocht per type studie en is er ook een gedocumenteerde kwaliteitsbeoordeling. Zo wordt voor de richtlijnen ook een AGREE II-beoordeling weergegeven van de geëxcludeerde studies. Er zijn *evidence tables* waarin de belangrijkste geselecteerde bronnen beschreven zijn. Ten eerste gebeurt een oplijsting van de gevonden richtlijnen. De studie van Cahill et al. is de belangrijkste systematic review. Daarnaast wordt ook de studie van Tubiana et al., een primaire cohortstudie, weergegeven. Ook de time-trendstudies worden apart gedocumenteerd in tabellen in de appendix. In de tekst voorafgaand aan de aanbeveling vat de KCE-richtlijn de belangrijkste informatie samen uit de geselecteerde bronnen. Dit gebeurt per type studie, beginnend met een overzicht van de aanbevelingen uit de richtlijnen van NICE, AHA en ESC.

De KCE raadt antibioticaprofylaxe in sommige situaties aan en baseert deze aanbeveling op basis van zes systematic reviews[3]. Deze van Cahill et al. is de meest uitgebreide[13]. Deze bevat time-trendstudies, case-controlstudies, cohortstudies en RCT's. Op basis van vijf observationele studies wordt een mogelijke daling van de incidentie van bacteriële endocarditis na toediening van AP vastgesteld. Een meta-analyse wordt toegepast op drie van deze studies. Deze toont echter een niet statistisch significant verschil tussen de antibioticaprofylaxe- en de controlegroep. De evidentie is bovendien van een zeer lage kwaliteit (met o.a. methodologische bias). Daarentegen kan de daling van bacteriëmie na tandheelkundige procedures door antibioticaprofylaxe wel aangetoond worden met matige kwaliteit van bewijs. Dit op basis van de meta-analyse, waarbij 21 RCT's met bacteriëmie als surrogaatuitkomst voor bacteriële endocarditis geïncludeerd zijn. Echter, hierbij is het niet duidelijk in welke mate bacteriëmie na tandheelkundige procedures ook effectief leidt tot endocarditis. Bijgevolg stellen we ons de vraag in welke mate dit als surrogaatuitkomst gebruikt mag worden.

Naast de review van Cahill et al. beschrijft de KCE ook een andere observationele studie. Deze Franse studie uit 2017 onderzoekt de relatie tussen invasieve tandheelkundige procedures en infectieuze endocarditis met streptococcen, bij patiënten met protheseklepppen[14]. Men besluit dat deze invasieve ingrepen kunnen leiden tot het ontwikkelen van infectieuze endocarditis bij volwassenen met protheseklepppen. Deze cohortstudie toont aan dat de incidentie van orale streptococcen endocarditis hoger was in de drie maanden na een invasieve tandheelkundige procedure zonder antibioticaprofylaxe. Dit verschil is echter niet statistisch significant.

De KCE beschrijft ook 16 time-trendstudies, die beschouwd moeten worden als indirect bewijs. Ze onderzoeken onder andere veranderingen in incidentie van bacteriële endocarditis na veranderingen

van nationale richtlijnen. De time-trendstudies beschrijven uiteenlopende resultaten. Geen enkele studie uit de Verenigde Staten kan een duidelijke toename van de incidentie beschrijven, na de publicatie van de nieuwe AHA richtlijnen in 2007. Anderzijds is er wel één studie die een toename in streptococcen gerelateerde infectieuze endocarditis vaststelt[15]. DeSimone et al. en Toyoda et al. zien daarentegen een afname binnen deze groep[16,17]. Time-trendstudies uit Canada tonen aan dat er reeds een toename in incidentie is voor de implementatie van de nieuwe AHA-richtlijnen[18,19]. Europese studies tonen gelijkaardige gegevens. Interessant is bijvoorbeeld een Nederlandse studie die een toename in incidentie vaststelt, vooral in 2009, na invoering van de nieuwe ESC-richtlijnen[20]. Ook het aandeel van streptococcen endocarditis steeg. Deze studie onderzoekt ook het antibioticagebruik in het ziekenhuis en men stelde vast dat er slechts 1/216 patiënten deze profylaxe kregen. Het is dus onduidelijk of er een causaal verband is tussen de toename van incidentie en de publicatie van de nieuwe richtlijnen[20]. Hierbij aansluitend vindt een Duitse time-trendstudie ook een toename in incidentie in de hoogrisicogroep[21].

De KCE-richtlijn heeft in de samenvatting ook aandacht voor de mortaliteit en andere ernstige bijwerkingen. Er is geen direct bewijs beschreven van de impact van antibioticaprofylaxe op mortaliteit, maar er wordt wel verwezen naar time-trendstudies als indirect bewijs. Geen enkele van de beschreven studies toont een significant verschil in mortaliteit na implementatie van de restrictievere richtlijnen.

De beschrijving van deze evidentie wordt in de KCE-richtlijn gevolgd door een samenvattende tabel waarin men concludeert dat er bewijs is van erg lage kwaliteit (uit case control studies), die suggereert dat antibioticaprofylaxe geassocieerd kan zijn met een vermindering van incidentie van infectieuze endocarditis. De evidentie van lage kwaliteit suggereert ook dat het veilig is om antibioticaprofylaxe te beperken tot de hoogrisicopatiënten en dat deze profylaxe mogelijk een effect heeft op het risico op bacteriëmie na tandheelkundige ingrepen. Het verband met het ontwikkelen van infectieuze endocarditis bij bacteriëmie is echter onduidelijk.

Deze conclusies worden aangevuld met extra overwegingen, namelijk een afweging van de voor- en nadelen. Hierbij vermeldt de KCE dat infectieuze endocarditis een ernstige aandoening is met een belangrijke mortaliteit. Het beperken van antibiotica tot de hoogrisicogroep zorgt voor een reductie in antibioticagebruik en blijkt veilig te zijn (gebaseerd op time-trendstudies). Ze verwijzen ook naar een time-trendstudie van Dayer et al. uit 2015 in de UK waar een verhoogde incidentie werd beschreven na implementatie van de NICE-richtlijn met het volledige weerhouden van antibioticaprofylaxe[22]. Vandaar dat de KCE beslist om de Europese aanbevelingen te volgen. Er wordt daarnaast ook vermeld dat er geen kosten-batenanalyse over dit onderwerp in België is gevonden.

Deze weinig kwalitatieve en inconclusieve evidentie leidt tot een zwakke aanbeveling met een zeer laag niveau van bewijskracht, aldus de KCE[3].

NICE

De NICE-richtlijn is opgesteld volgens een specifieke methodologie. Aan de hand van een aantal klinische vragen wordt de evidentie, die leidt tot de uiteindelijke aanbevelingen, onderbouwd. De klinische vragen die in de NICE beantwoord worden en van toepassing zijn voor onze eerste klinische vraag, zijn de volgende:

'Does antibiotic prophylaxis in those at risk of developing IE reduce the incidence of IE when given before a defined Interventional Procedure?';
'Does antibiotic prophylaxis given to those undergoing Interventional procedures reduce the level and duration of bacteraemia?'

De richtlijn beschrijft hierbij duidelijk de zoekstrategie per klinische vraag. In de appendici is deze zoekstrategie gedetailleerd weergegeven, met ook een vermelding van de geëxcludeerde studies. Voor elke klinische vraag beschrijft de NICE de gevonden studies met een kwaliteitsbeoordeling. Daarna volgt een globale samenvatting en worden de verschillende geïncludeerde studies, die dienen tot onderbouwing van het antwoord op de klinische vraag, opgelijst in tabellen. Deze tabellen worden gevolgd door *clinical evidence statements*, waarbij men de gevonden data per onderwerp samenvat en beschrijft. Dit wordt gevolgd door de *evidence to recommendation* tabellen. In deze tabellen wordt een *relative value of different outcomes* beschreven, waarbij men een kritische analyse geeft van de gevonden resultaten, met bv. een bespreking van beperkingen of bias. Hier maakt men ook een afweging van de voor- en nadelen, een inschatting van de kwaliteit van bewijs en een eventuele kosten-batenanalyse. Deze tabellen geven de analyse weer die leidt tot de uiteindelijke aanbeveling, gebaseerd op de evidentie, extra argumentatie en eventuele consensus.

De NICE-richtlijn uit het Verenigd Koninkrijk adviseert, in tegenstelling tot de KCE, om niet routinematig antibioticaprofylaxe toe te dienen bij hoogrisicopatiënten[6]. Men vindt evidentie rond een verminderde incidentie van endocarditis in drie verouderde studies: één retrospectieve cohortstudie en twee case-controlstudies, respectievelijk uit 1987, 1992 en 1995[23–25]. De resultaten leiden tot een lage kwaliteit van bewijs vanwege de retrospectieve studiedesigns, het grote risico op bias en het gebrek aan RCT's. Het NICE-comité besluit dat de drie geïncludeerde studies niet conclusief zijn over de vraag of antibioticaprofylaxe infectieuze endocarditis voorkomt. Daarnaast is er een gebrek aan data over de bijwerkingen van antibioticaprofylaxe, inclusief de mogelijkheid op anafylaxie. Bijgevolg is het zeer moeilijk een balans op te maken tussen de mogelijke bijwerkingen en de voordelen van profylaxe, aldus het comité. Bovendien worden overige effecten van antibioticagebruik, zoals het risico op antibioticaresistentie, wel aangekaart, maar verdere data hierover ontbreken. Zo besluit het comité dat, in de afwezigheid van duidelijke werkzaamheid van antibioticaprofylaxe, overmatig gebruik van antibiotica vermeden zou moeten worden om resistentie ervan te voorkomen[6].

De NICE onderzoekt daarnaast ook de kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe om de incidentie van bacteriële endocarditis na tandheelkundige ingrepen te beperken. Op basis van drie geïncludeerde studies besluit het comité van de NICE uiteindelijk dat antibioticaprofylaxe vermoedelijk niet kosteneffectief is. Daarnaast vermeldt men dat de gebruikte economische modellen mogelijk niet de impact van antibioticaresistentie meegerekend hebben, wat de profylaxe nog minder kosteneffectief zou maken[6].

Verder gaat men in de NICE ook het niveau en de duur van bacteriëmie na, en dit met behulp van 16 RCT's, een meta-analyse, een systematische review en een prospectieve cohortstudie. In tegenstelling tot de KCE vergelijkt de NICE niet alleen de bacteriëmie na tandheelkundige procedures, maar ook na respiratoire, genito-urinaire en gastrointestinale procedures. Ook hier is de evidentie van lage kwaliteit, gezien de bevindingen over de verschillende studies heen niet consistent zijn. Opnieuw vermeldt men in deze studies weinig data over bijwerkingen van antibioticagebruik. Het NICE-comité

haalt aan dat de follow-up punten waarbij post-procedure bloedafnames gebeuren, slechts tot 60 minuten na de procedure verlopen. Bijgevolg is het zeer moeilijk na te gaan hoe lang de duur van de bacteriëmie uiteindelijk is. Daarnaast is het in een aantal studies onduidelijk of opeenvolgende positieve stalen van eenzelfde of van verschillende patiënten zijn[6]. Uiteindelijk besluit het comité dat het opnieuw over inconsistente evidentie gaat. Sommige studies zouden wel aantonen dat antibioticaprofylaxe de incidentie op post-procedurele bacteriëmie doet dalen, maar niet elimineert[6].

In de update van de NICE-richtlijn in 2015 voegt de NICE een kritische analyse toe over de studie van Dayer et al. (waarnaar de KCE ook verwijst). Deze studie concludeert dat de incidentie van infectieuze endocarditis in het Verenigd Koninkrijk significant gestegen is, sinds de update van de NICE-richtlijn van 2008 en de daling van profylactisch gebruik van antibiotica[22]. Er wordt onder andere kritiek gegeven op de analyse van de lineaire trends die worden vastgesteld. Er zou bovendien een hoog risico op bias zijn. Ten slotte wordt aangekaart dat de toegenomen incidentie van infectieuze endocarditis ook vast te stellen is in de laagrisicopopulatie.

e. Extra literatuuronderzoek

Eigen literatuuronderzoek

De zoekstrategie wordt gedocumenteerd onder methodologie. De lijst met de resultaten uit deze zoektocht en redenen van exclusie is terug te vinden in appendix 2.

In de Cochrane databank vinden we een extra studie met betrekking tot ons onderwerp: *Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures (review)*[1]. Deze review uit 2022 concludeert dat er op dit moment onvoldoende data zijn om te bepalen of antibioticaprofylaxe, voorafgaand aan invasieve tandheelkundige procedures bij patiënten met een verhoogd risico op endocarditis, het risico voorkomt op endocarditis, overlijden of het ontwikkelen van andere ernstige aandoeningen. De studie van Cochrane onderzocht zelf niet de schadelijke effecten van antibiotica in deze context. Ook vermeldt men dat de kosten-baten van profylaxe onvoldoende onderzocht zijn. De NICE is hier wel dieper op ingegaan in hun richtlijn. De Cochrane review besluit dat er op dit moment geen helder bewijs is dat aantoont of antibioticaprofylaxe effectief of ineffectief is in deze context (tandheelkundige ingrepen). Het is onbekend of de mogelijke schadelijke gevolgen van antibiotica en de kosten ervan opwegen tegen de voordelen. Men voegt ook toe dat de voor- en nadelen van antibioticaprofylaxe met de patiënt besproken zouden moeten worden, alvorens deze toe te dienen[1].

Een systematische review uit Australië, gepubliceerd in 2021, onderzoekt het effect op de globale incidentie van infectieuze endocarditis na aanpassingen van de internationale richtlijnen, waarbij enkel nog antibioticaprofylaxe geadviseerd wordt voor hoogrisicopatiënten[26]. Finaal worden zestien studies geïncludeerd in deze systematic review. Acht studies vergelijken de incidentie van infectieuze endocarditis bij volwassenen na aanpassing van de richtlijnen van de American Heart Association (AHA) in 2007. Twee studies hebben betrekking op de incidentie na aanpassingen van de European Society of Cardiology (ESC) in 2009 en twee andere studies zijn van toepassing op het Verenigd Koninkrijk, na aanpassing van de NICE-richtlijnen in 2008. Eén studie bestudeert de Franse incidentie na herziening van richtlijnen in 2002. De drie laatste studies onderzoeken de incidentie van infectieuze endocarditis bij kinderen in de Verenigde Staten, waarbij de geüpdatete versie van de AHA uit 2007 van toepassing is. Men besluit dat de beperking van antibioticaprofylaxe enkel voor

hoogrisicopatiënten niet leidt tot een toegenomen incidentie van streptococcen endocarditis in Noord-Amerika. Men kan geen uitspraken doen over de toename van incidentie na implementatie van de nieuwe richtlijnen in het Verenigd Koninkrijk, noch in andere Europese landen[26].

Een systematische review uit India, verschenen in 2022, concludeert dat antibioticaprofylaxe een pragmatische, maar gerechtvaardigde handeling is bij hoogrisicopatiënten die een invasieve tandheelkundige ingreep ondergaan. Men besluit dat de evidentie hieromtrent nog steeds niet eenduidig is, gezien de post-procedure bacteriëmie geen goed surrogaat is voor het ontwikkelen van bacteriële endocarditis[27] .

De meest recente systematic review en meta-analyse die wij terugvinden, dateert van augustus 2023. Lean et al. concluderen dat, ondanks een gebrek aan RCT's, antibioticaprofylaxe vermoedelijk zinvol is bij het reduceren van de incidentie van infectieuze endocarditis bij hoogrisicopatiënten na tandheelkundige procedures[28].

Extra literatuur na panelgesprek

Naar aanleiding van ons panelgesprek komen we tot de vaststelling dat de ESC in september 2023 vijf nieuwe richtlijnen publiceert, waaronder *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis*[29]. Dit is een update van de oude richtlijn, waarop de KCE zich baseert en waar we tot nu toe naar verwijzen. Bij het toepassen van de AGREE II-methode op de oude versie, stellen wij vast dat kwalitatieve methodologie ontbreekt. Gezien de update verscheen in september 2023, twee maanden voor het indienen van deze masterproef, lijkt het ons jammer genoeg niet meer haalbaar deze volledig te integreren volgens het adaptatieproces. Het is voor ons wel interessant om te zien wat in deze geüpdatete versie aanbevolen wordt en naar welke evidentie zij refereren.

Met betrekking tot de eerste klinische vraag, is de verwoording in de recentste versie het belangrijkste verschil met de versie uit 2015. Men zegt niet langer 'Antibiotic prophylaxis should be considered', dan wel 'Antibiotic prophylaxis is recommended'. Hierbij worden deze aanbevelingen en de kwaliteit van de aanbevelingen opgelijst per hoogrisicogroep, in plaats van deze algemeen te formuleren (met nadien een definitie van de hoogrisicogroep) zoals in 2015 wél gebeurde. In het kader van deze veranderingen, met een verstrenging van de aanbeveling, verwijst de ESC naar enkele recentere studies, waaronder twee systematic reviews die wij niet zijn tegengekomen bij onze literatuurstudie. De KCE vermeldt deze studies samen met de Australische review van Williams et al., die wij wél terugvinden bij onze literatuurstudie, in kader van de eventueel toegenomen incidentie van bacteriële endocarditis sinds de wijzigingen van de richtlijnen.

De systematische review van Talha et al. toont, in tegenstelling tot de Australische review van Williams et al., een tweevoudige toename van de incidentie in Europa tussen 2000 en 2018[30]. Men benoemt een verscheidenheid aan mogelijke factoren die hierin een rol kunnen spelen: een toenemende ouder wordende populatie, een toename aan cardiovasculaire implantaten, een toegenomen gebruik van beeldvorming in de diagnostiek, verbeterde codering en rapportage en de terughoudendheid in gebruik van antibioticaprofylaxe. Bijgevolg is er geen eenduidige oorzakelijke factor aan te duiden voor deze toename[30]. Dezelfde onderzoeksgroep doet ook een systematische review over eventuele wijzigingen in incidentie in Noord-Amerika, tussen 2000 en 2017. Men besluit net zoals in de Australische systematic review, dat de incidentie van infectieuze endocarditis er stabiel blijft, sinds de wijzigingen van de richtlijn[31].

Overige recente studies die de ESC gebruikt voor verduidelijking van de richtlijn, zijn twee analyses van Thornhill. Gezien dit geen systematic reviews of meta-analyses zijn, komen deze niet naar voor in onze initiële zoektocht naar recentere literatuur.

Een eerste case-crossoveranalyse en cohortstudie van Thornhill et al. heeft betrekking op invasieve tandheelkundige procedures, bij een populatie van bijna acht miljoen mensen. Men kan met een significante odds ratio aantonen dat er een tijdelijke associatie is op het ontwikkelen van infectieuze endocarditis binnen de vier weken na invasieve tandheelkundige procedure bij hoogrisicopatiënten (OR 2.00; CI 1.59-2.52). Dit was het meest uitgesproken voor tandextracties (OR 11.08, CI 7.34-16.74) en chirurgische ingrepen in de mond (OR 50.77, CI 20.79-123.98). Daarenboven ziet men een significante daling van de incidentie bij het toedienen van antibioticaprofylaxe bij deze procedures (OR 0.49, CI 0.29-0.85)[32]

Een tweede case-crossoverstudie van Thornhill et al. onderzoekt de associatie tussen invasieve procedures, waarbij men zich niet beperkt tot tandheelkundige procedures en de incidentie van infectieuze endocarditis. Men concludeert dat volgende procedures significante associaties hebben met het ontwikkelen van infectieuze endocarditis bij hoogrisicopatiënten: implantaties van een permanente pacemaker of defibrillator (OR 1.45, CI 1.27-1.85), extracties of het chirurgisch verwijderen van tanden (OR 2.14, CI 1.22-3.76), oesophagogastroduodenoscopie (OR 1.58, CI 1.34-1.85) en colonoscopie (OR 1.66, CI 1.35-2.04), beenmergbiopsies (OR 1.76, CI 1.16-2.69), bronchoscopie (OR 1.33, CI 1.06-1.68) en transfusies (OR 1.2, CI 1.07-1.35)[33].

Een andere referentie uit de ESC-richtlijn van 2023 verwijst naar een algemeen artikel omtrent ons onderwerp, namelijk een analyse uit 2017 van Thornhill et al.[4]. Er wordt onder andere kritiek geuit op de kostenanalyse die de NICE uitvoert, zo beschrijven ze dat deze zich vooral op oudere data baseert. In de analyse gebruikt men daarnaast cijfers van langdurige antibioticatoediening i.p.v. een eenmalige dosis. Daarbij vermeldt men ook een recent onderzoek naar de kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis. Deze besluit dat antibioticaprofylaxe kosteneffectiever is dan geen antibioticaprofylaxe voor patiënten met verhoogd risico op infectieuze endocarditis[34]. In de groep met een hoog risico is het voordeel nog groter. Slechts kleine dalingen in de jaarlijkse infectieuze endocarditis cijfers zouden nodig zijn om een kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe te bereiken[4].

f. Motivering voor finale aanbeveling

Op basis van de beschreven richtlijnen en bijkomstige literatuur doen we zelf een voorstel van aanbeveling als antwoord op onze eerste klinische vraag. We besluiten in eerste instantie om de NICE-richtlijn niet te volgen en bijgevolg in sommige situaties toch antibioticaprofylaxe te adviseren. Dit ondanks onze indruk dat de NICE voorzien is van een betere onderbouwing in vergelijking met de KCE. We doen dit voornamelijk omdat we ondervinden dat in België, en bij uitbreiding in Europa, de ESC als voornaamste richtlijn gebruikt wordt. De KCE-richtlijn met aanbeveling voor antibioticaprofylaxe is namelijk ook opgenomen in de BAPCOC-richtlijn, een courant gebruikte richtlijn voor antibioticabeleid in de eerste lijn. Het advies van de NICE volgen zou dus ingaan tegen de huidige Belgische aanbevelingen en daardoor verwachten wij dat de implementatie ervan moeilijk en verwarrend kan zijn. Bovendien denken wij dat het implementeren van deze richtlijn en het strikt toepassen ervan ook zal leiden tot een vermindering van antibioticagebruik. Verder onderzoek naar het huidige antibioticagebruik in de praktijk lijkt ons hiervoor interessant.

Een tweede opmerking is de bewuste keuze voor de verwoording 'kan overwogen worden'. De aanbeveling is gebaseerd op zwakke evidentie. Dit wordt onmiddellijk duidelijk wanneer we onze twee bronrichtlijnen naast elkaar leggen. NICE beveelt antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis niet aan, de KCE doet dit wel. Deze tegenstrijdigheid vinden we ook terug in de Cochrane review uit 2022 die concludeert dat er op dit moment geen helder bewijs is dat aantoont of antibioticaprofylaxe effectief of ineffectief is[1]. Met deze verwoording sluiten wij ook aan bij de Belgische KCE-richtlijn. Wel vinden wij het belangrijk om te vermelden dat de ESC-richtlijn van 2023 een sterkere verwoording van aanbeveling gebruikt, namelijk 'is recommended'[29]. Aangezien de KCE zich baseert op de ESC, verwachten wij dat de formulering in de KCE in de toekomst aangepast kan worden. Wij beslissen op dit moment om de ESC van 2023 niet te volgen omdat we vinden dat de geleverde evidentie onvoldoende toevoegt aan de sterkte van bewijs.

Gezien we ons niet alleen beperken tot tandheelkundige ingrepen, maar ook uitspraken doen over eventuele antibioticaprofylaxe bij andere onderzoeken of ingrepen, vermelden wij 'medische of tandheelkundige procedures'.

g. Expertenvisie

De experten zijn het tijdens het panelgesprek met ons eens om antibioticaprofylaxe te blijven adviseren. De argumentatie hiervoor is onder andere de bevinding dat in België, en bij uitbreiding in Europa, de ESC als voornaamste richtlijn gebruikt wordt en antibioticaprofylaxe adviseert. Profylaxe niet adviseren zou bijgevolg moeilijk implementeerbaar zijn in onze Belgische zorgcontext.

De update van de ESC uit 2023 hanteert een sterkere formulering van aanbeveling, namelijk 'is recommended' voor de meeste risicogroepen. Dit doet ons twijfelen over onze eigen gekozen verwoording 'kan overwogen worden'. Anderzijds is er begrip vanuit het panel voor deze formulering, gezien het een domein blijft waar veel controverse over is. Doorheen de voorbije decennia hebben reeds grote veranderingen plaatsgevonden, met een duidelijkere afbakening van risicogroepen en -procedures, zodat het gebruik van antibioticaprofylaxe beperkt wordt. Dit omdat men toen reeds inzag dat het behandelen van een bacteriëmie controversieel is, aangezien men ook een bacteriëmie vaststelt na het tandenpoetsen[35]. Exacte cijfers ontbreken, maar de uiteenlopende evidentie doet het panel vermoeden dat er een hoge *number needed to treat* (NNT) is voor effectiviteit van antibioticaprofylaxe. Anderzijds is endocarditis een ernstige en te vermijden aandoening.

h. Grade of Recommendation

We besluiten dat alle evidentie van zwakke kwaliteit is, waardoor wij deze aanbeveling een *Grade of Recommendation* geven van 2C. De evidentie is voornamelijk gebaseerd op observationele studies of RCT's met bacteriëmie als surrogaatuitkomst. Daarnaast hebben veel van de gebruikte studies een hoog risico op bias en zijn er inconsistente bevindingen over de studies heen. Er wordt vaak verwezen naar time-trendstudies. Deze dienen echter als indirect bewijs te worden geïnterpreteerd.

2. Aanbeveling 2

a. Finaal voorstel aanbeveling 2

Voorstel aanbeveling
Volgende patiënten worden gedefinieerd als hoogrisicopatiënten. Bij deze patiënten kan toediening van antiobioticaprofylaxe overwogen worden: - Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepherstel;
- Eerdere infectieuze endocarditis;
- Patiënten met een aangeboren hartaandoening: o Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen; o Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure; o Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst.
**Voor harttransplantatiepatiënten en patiënten met een ventricular assist device raden we aan om casus per casus in overleg met de behandelende specialisten te beoordelen of, en welke antibioticaprofylaxe aangewezen is.*
Grade of recommendation: 2C

b. Klinische vraag 2

'Welke patiënten hebben nood aan antibioticaprofylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?'

Deze klinische vraag is tot stand gekomen na het lezen van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn. Door een antwoord te zoeken op deze vraag in de geselecteerde internationale richtlijnen, bekomen wij uiteindelijk onze finale aanbeveling.

Duodecim
Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen bij patiënten met: - Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepreparatie; (a)
- Eerdere infectieuze endocarditis; (b)
- Niet-herstelde cyanotische congenitale hartaandoening, met inbegrip van palliatieve shunts en kanalen; (c)
- Gecorrigeerde congenitale hartaandoening met residuele afwijkingen op de plaats of grenzend aan de plaats van een prothesepatch of prothesemateriaal; (d)
- Congenitale hartafwijking hersteld met prothesemateriaal, shunts en kanalen en patiënten met sluiting van het materiaal, ongeacht of deze operatief of d.m.v. katheterinterventie aangebracht werden, gedurende de eerste 6 maanden na de ingreep; (e)
- Harttransplantatie die cardiale valvulopathie ontwikkelt. (f)
Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen

KCE	NICE
De volgende patiënten worden geacht een hoog risico op infectieuze endocarditis te hebben: - Patiënten met een prothese klep of met prothetisch materiaal dat werd gebruikt voor het herstellen van een hartklep; (a)	Healthcare professionals should regard people with the following cardiac conditions as being at increased risk of developing infective endocarditis: - Valve replacement; (a)
- Patiënten met een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis; (b)	- Previous infective endocarditis; (b)
- Patiënten met een aangeboren hartaandoening: o Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen; (c)	- Structural congenital heart disease, including surgically corrected or palliated structural conditions, but excluding isolated atrial septal defect, fully repaired ventricular septal defect or fully repaired patent ductus arteriosus, and closure devices that are judged to be endothelialized; (c, d, e)
o Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure; (d)	
o Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst. (e)	
	- Hypertrophic cardiomyopathy; (g)
	- Acquired valvular heart disease with stenosis or regurgitation. (h)
Kwaliteit van bewijs: Zwakke aanbeveling Zeer laag niveau van bewijskracht	Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen

KCE

Het definiëren van hoogrisicogroepen voor het ontwikkelen van infectieuze endocarditis gebeurt in de KCE niet op basis van een eigen literatuurstudie. In tegenstelling tot klinische vraag 1 vinden we geen goede zoekstrategie en methodologische onderbouwing van deze aanbeveling. Men neemt de risicogroepen over zoals ze gedefinieerd worden in de richtlijn van de ESC[2], dewelke wij op basis van onze AGREE II-tool methodologisch weinig kwalitatief beoordelen. Als we deze richtlijn er dan toch opnieuw bij nemen om de onderbouwing voor het definiëren van deze risicogroepen na te gaan, dan vermelden zij vier studies of richtlijnen.

Ten eerste zijn er de patiënten met een **protheseklep of met prothetisch materiaal** dat gebruikt wordt voor het herstellen van een hartklep. De ESC citeert hierbij één prospectieve cohortstudie, die de outcome vergelijkt bij patiënten met protheseklep endocarditis, die ofwel vroegtijdige chirurgie, of niet-heelkundige therapie ondergaan[36]. Deze studie geeft dus geen antwoord op de klinische vraag of patiënten met een prothese klep een verhoogd risico op endocarditis hebben, noch of deze groep een slechtere outcome heeft in geval van endocarditis.

Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij de tweede risicogroep, de patiënten met een **voorgeschiedenis van bacteriële endocarditis**. De ESC verwijst naar een retrospectieve cohortstudie, waarbij men bij patiënten met opeenvolgende infectieuze endocarditis onderzoekt of er sprake is van een herval of van een nieuwe infectie[37]. De onderzoeksvraag van deze studie is niet of patiënten met een infectieuze endocarditis in de voorgeschiedenis ook een verhoogd risico op een nieuwe infectie hebben.

De laatst vermelde risicogroep is de groep met **congenitale hartaandoeningen**, waarbij ofwel geen chirurgisch herstel bij cyanotische aandoeningen, ofwel volledig chirurgisch herstel, ofwel chirurgisch herstel met blijvend restletsel heeft plaatsgevonden. De ESC citeert in eerste instantie een andere ESC-richtlijn over de behandeling van kinderen met congenitale hartaandoeningen, waar als referentie opnieuw de ESC guideline voor infectieuze endocarditis vermeld wordt. In tweede instantie wordt een retrospectieve studie geciteerd, waarbij onder andere aangetoond wordt dat aangeboren hartaandoeningen een grote risicofactor zijn voor het ontwikkelen van infectieuze endocarditis[38].

Samenvattend merken we vanuit de ESC, en bijgevolg de KCE, geen optimale onderbouwing voor deze risicogroepen. We hebben de indruk dat dit voornamelijk op oude evidentie of op een algemeen aanvaarde consensus gebaseerd is. Dit leidt tot een zwakke aanbeveling met een zeer laag niveau van bewijskracht.

NICE

De NICE-richtlijn onderbouwt de evidentie die leidt tot de uiteindelijke aanbevelingen aan de hand van een aantal klinische vragen. De klinische vragen die in de NICE beantwoord worden en van toepassing zijn voor onze tweede klinische vraag, zijn:

'Which pre-existing cardiac conditions, in adults and children increase the risk of developing infective endocarditis (IE)?'
'Which pre-existing cardiac conditions are not associated with increased risk of developing IE?'
'Which pre-existing cardiac conditions are associated with relatively poorer outcomes from IE?'

Voor de verdere beschrijving van de zoekstrategie per klinische vraag, de kwaliteitsbeoordeling en de weergave van de gevonden evidentie gebeurt dit identiek zoals bij klinische vraag 1. De verschillende geïncludeerde studies worden opgelijst in verschillende tabellen. Deze tabellen worden gevolgd door *clinical evidence statements*, waarbij men de gevonden data per onderwerp samenvat en beschrijft. Dit wordt gevolgd door de *evidence to recommendation* tabellen. In deze tabellen wordt een *relative value of different outcomes* beschreven, waarbij men een kritische analyse geeft van de gevonden resultaten. Deze tabellen geven de analyse weer die leidt tot de uiteindelijke aanbeveling, gebaseerd op de evidentie, extra overwegingen en eventuele consensus.

Ondanks dat de NICE-guideline niet routinematig het toedienen van antibioticaprofylaxe adviseert, definieert deze richtlijn wel de groep van hoogrisicopatiënten voor infectieuze endocarditis. Per groep onderzoekt deze richtlijn namelijk of er een verhoogde incidentie van infectieuze endocarditis is en daarnaast of ze een slechtere outcome hebben bij het ontwikkelen van infectieuze endocarditis.

Voor de groep van patiënten met een **klepherstel of een protheseklep** citeert de NICE een cohort en een retrospectieve case-controlstudie voor het aantonen van een verhoogde incidentie, beide met

een hoog risico op bias. Daarnaast vermeldt men vijf studies (met een laag risico op bias en significant toegenomen odds) voor het risico op een slechtere outcome na het ontwikkelen van infectieuze endocarditis. Zo zien we in de retrospectieve observationele studie met significante odds ratio van Da Costa et al., een verhoogd risico op sterfte na het ontwikkelen van bacteriële endocarditis[39]. Vier andere studies zouden dan weer geen verschil aantonen, te zien aan de lagere odds ratio's. Samenvattend besluit de NICE dat er weinig kwaliteitsvol bewijs is door een gebrek aan goede studies, waarbij mensen met prothesehartkleppen vergeleken worden met de algemene populatie. Toch is er algemeen de tendens om aan te nemen dat mensen met kunstkleppen een verhoogd risico op bacteriële endocarditis hebben, maar het gebrekkig kwaliteitsvol bewijs kan dit eigenlijk niet onderbouwen. Zo besluit men met consensus dat het buiten de bevoegdheid van het comité van de NICE valt om de huidige standaard te wijzigen en beschouwt men deze groep bijgevolg nog steeds als een hoogrisicogroep, aldus de NICE[6] .

Voor de hoogrisicogroep van patiënten die een **eerdere infectieuze endocarditis** doormaakten, vinden we evidentie in één cohort- en twee case-controlstudies voor een toegenomen incidentie op bacteriële endocarditis. Zo zien we in de prospectieve cohortstudie van Alagna et al. (met hoog risico op bias en een significant positieve odds ratio) dat er een toegenomen incidentie is op het verkrijgen van een bacteriële endocarditis wanneer men dit reeds in de voorgeschiedenis doormaakte[40]. In vier studies, twee met hoge en twee met laag risico op bias, toont men een toegenomen kans op sterfte bij het doormaken van een tweede episode van bacteriële endocarditis. Hierbij vermeldt de NICE echter dat de evidentie niet consistent is[6].

Voor de risicogroep van patiënten met **congenitale hartaandoeningen** bemerken we dat de NICE deze anders definieert dan de KCE/ESC. Op basis van één studie met laag risico op bias, toont een significant toegenomen odds aan dat er een toegenomen incidentie is op infectieuze endocarditis. In de population based cohortstudie van Rushani et al., met laag risico op bias, tonen zij met hoge odds ratio's aan dat cyanotisch congenitaal hartlijden leidt tot een toegenomen incidentie van infectieuze endocarditis. Ook verhoogt cardiale chirurgie tot zes maanden voordien het risico op het ontwikkelen van endocarditis[41]. De NICE merkt hier echter op dat de resultaten niet consistent zijn over de verschillende studies heen[6]. Ook de evidentie omtrent de outcome na een infectieuze endocarditis bij patiënten met congenitale hartaandoeningen is uiteenlopend: de evidentie voor risico op sterfte is inconsistent, er zou een gedaald risico zijn op cardiale chirurgie en geen evidentie wat betreft het heroptreden van infectieuze endocarditis[6].

We bemerken dat de NICE, in tegenstelling tot de KCE, nog twee extra hoogrisicogroepen benoemt. Een eerste groep zijn patiënten met **hypertrofische cardiomyopathie**. Opvallend is dat we zien dat de NICE deze groep bij de effectieve aanbevelingen vermeldt als risicogroep, maar bij de verdere onderbouwing niet meer bespreekt. Er ontbreken dus studies die verantwoorden waarom deze groep bij de hoogrisicogroep wordt gerekend.

Patiënten met **hartkleplijden** worden ook gedocumenteerd in de NICE-richtlijn. Eén studie (met lage risico op bias) toont een mogelijk verhoogde odds op het ontwikkelen van infectieuze endocarditis. Twee andere studies tonen echter geen significant verschil. Mitralisklepprolaps patiënten zouden volgens drie studies (met variabele risico op bias) een significant hogere odds hebben op het ontwikkelen van infectieuze endocarditis. Deze groep, samen met aortakleplijden, heeft dan weer geen significant verhoogd risico op andere uitkomstmaten zoals mortaliteit of een nieuwe episode

van infectieuze endocarditis (gebaseerd op drie studies met lage risico op bias). De groep met reumatisch en degeneratief hartkleplijden blijken geen significant verhoogde odds ratio op mortaliteit, herval of hartchirurgie te hebben (gebaseerd op studies met wisselend risico op bias). De NICE-richtlijn neemt deze groep (verworven kleplijden met regurgitatie of stenose) op in hun hoogrisicogroep definitie. In de tabel met de verantwoording vinden we echter weinig extra argumentatie wat betreft deze groep.

e. Extra literatuuronderzoek

Eigen literatuuronderzoek

De zoekstrategie wordt gedocumenteerd onder methodologie. De lijst met de resultaten uit deze zoektocht en redenen van exclusie is terug te vinden in appendix 2.

Een eerste relevante en zeer recente bijkomende bron is de systematic review van Friedlander et al. uit november 2023[42]. Deze review onderzoekt de wetenschappelijke waarde van de *high* en *moderate risk* definitie van de ESC. Friedlander et al. besluiten dat de risicobeoordeling, zoals de ESC deze voorstelt in 2015, dient geherevalueerd te worden. Zij benadrukken vooral de patiëntengroep met een bicuspide aortaklep (BAV), een frequente hartafwijking die bij 2% voorkomt, waarbij een zeventien keer hogere incidentie van infectieuze endocarditis wordt vastgesteld ten opzichte van de algemene populatie. Er worden drie studies besproken. Ten eerste wordt verwezen naar een Nederlandse retrospectieve observationele studie die aantoont dat, na introductie van de ESC-richtlijnen uit 2015, er een significante toename is van de incidentie van infectieuze endocarditis[20]. Ook de stijging van streptococcen gerelateerde endocarditis blijkt significant. Een tweede studie uit Spanje onderzoekt het verschil in morbiditeit en mortaliteit bij de *high risk* en *moderate risk group* in geval van endocarditis[43]. Men stelt een hogere incidentie van Viridans Streptococcen infecties (van vermoedelijke odontogene origine) vast bij de *moderate risk group* patiënten. Beide groepen hebben een gelijkaardige incidentie van intracardiale complicaties met nood aan chirurgie. Daarnaast vermelden ze apart dat de groep met BAV en mitralisklepprolaps (MVP) (beide niet behorend tot de *high risk group*) een mortaliteit hebben van respectievelijk 5,6% en 10%. Het is niet duidelijk of dit significant verschilt van de mortaliteit in de *high risk group*. De derde studie uit het Verenigd Koninkrijk illustreert dat patiënten met BAV en MVP frequent een negatieve klinische outcome vertonen[44]. De incidentie op een fatale infectieuze endocarditis zou volgens deze studie significant hoger liggen in de *moderate risk group* ten opzichte van de *high risk group*.

We vinden het belangrijk om bij deze systematic review te vermelden dat er veel onduidelijkheid is over de geëxcludeerde studies. Men beschrijft *"Exclusion criteria were defined as studies that did not address our specific areas of concern."* De studieopzet vertrekt vanuit een bezorgdheid over de risicoclassificatie volgens de ESC. We vermoeden hierbij een belangrijke selectie bias.

Daarnaast vinden we een aantal studies die onderzoek doen naar de outcome bij patiënten die hartklepoperaties ondergaan. Zo wordt beschreven dat bioprothese kleppen geassocieerd zijn met een hoger risico op infectieuze endocarditis in vergelijking met mechanische kleppen[45]. Wat betreft chirurgisch of transcatheter aortaklep herstel wordt er geen verschil in risico op endocarditis vastgesteld[46–48].

In de extra literatuurzoektocht bij klinische vraag 4 vinden we nog één systematic review die onderzoek doet naar complicaties bij patiënten met een bicuspide aortaklep. De incidentie in deze groep is met een factor 12 verhoogd in vergelijking met de algemene populatie (RR 12.03; CI 5.45–26.54). Zij merken hierbij op dat grotere studies nodig zijn om de incidentie beter in te schatten en om te bepalen of er in deze groep een mogelijke meerwaarde is van antibioticaprofylaxe[49].

De review van Harky geeft een lijst van predisponerende factoren[50]. Hierbij wordt verwezen naar een oudere studie van Murdoch, die een opsomming geeft van het aandeel patiënten met onderliggende hartafwijkingen bij infectieuze endocarditis (bv. 21% heeft protheseklepen, 11% een ICD of pacemaker, 12% CHD, 5% reumatisch hartlijden, 22% degeneratief hartlijden, 8% voorgaande infectieuze endocarditis)[51]. Deze cijfers voegen geen extra evidentie toe aan de onderbouwing bij het definiëren van de risicogroepen.

Extra literatuur na panelgesprek

Naar aanleiding van ons panelgesprek komen we tot de vaststelling dat de ESC in september 2023 vijf nieuwe richtlijnen publiceert, waaronder *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis*[29]. Dit is een update van de oude richtlijn waarop KCE zich baseerde en waar we eerder naar verwezen.

Daar waar de *Class of Recommendation* in de oude versie 'IIa' was, met een *level of evidence* 'C', is dit nu gewijzigd naar een *Class of Recommendation* 'I'. Het *level of evidence* is enkel gewijzigd naar 'B' bij patiënten met een voorgaande episode van infectieuze endocarditis, voor de overige categorieën blijft dit 'C'. De sterkte van aanbeveling varieert dus per risicogroep, in tegenstelling tot de richtlijn van de ESC uit 2015[2].

Het blijkt dat bij het opstellen van deze richtlijnen meer evidentie en onderbouwing werden toegevoegd, zeker wat betreft de definitie van de hoogrisicogroepen. Deze extra informatie vinden we relevant en bruikbaar en bespreken we hier. Een belangrijke bron met betrekking tot dit onderwerp is de studie van Thornhill et al.[44]. Deze studie onderzoekt patiënten met aandoeningen die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op infectieuze endocarditis, aan de hand van ziekenhuisopnames gedurende vijf jaar. Men vergelijkt hierbij de incidentie van infectieuze endocarditis en de geassocieerde mortaliteit bij de verschillende risicogroepen en de algemene populatie. **Voorafgaande infectieuze endocarditis** blijkt een sterk verhoogd risico te hebben op een nieuwe infectieuze endocarditis met OR 265.5, en een verhoogde mortaliteit met OR 214.9. **Cyanotische congenitale hartaandoeningen (CHD)** hebben een verhoogd risico met OR 55.4, gelijkaardig aan de groep met reumatisch lijden in de voorgeschiedenis. Het verschil tussen deze groepen is de slechtere outcome bij cyanotisch CHD; OR 133.6 voor mortaliteit, t.o.v. OR 54.5 op mortaliteit bij reumatisch lijden. De groep met **congenitaal hartlijden en recent herstel met prothesemateriaal (<6 maanden geleden)** heeft een lager risico op IE en mortaliteit in vergelijking met de groep met aandoeningen die beschouwd worden als *moderate risk group*. De OR voor incidentie van infectieuze en endocarditis en geassocieerde mortaliteit bij **hypertrofe cardiomyopathie** is respectievelijk 32.8 en 4.0.

De groep patiënten met protheseklepen wordt nog steeds beschouwd als risicogroep, ongeacht materiaal en methode van implantatie. In deze groep raadt de ESC antibioticaprofylaxe aan, net zoals voor de groep met **infectieuze endocarditis** (met *level of evidence* graad 1C). Zij maken echter een

onderscheid met de groep 'transcatheter mitralis- en tricuspiedklep herstel', waar er eerder een gebrek aan data is. In deze laatste groep is de aanbeveling voor antibioticaprofylaxe minder sterk: 'should be considered' (IIa C).

Bij de groep met **congenitale hartaandoeningen** raadt de ESC ook nog steeds profylaxe aan bij de patiënten met een herstel met prothesemateriaal tot zes maanden na chirurgie. Dit sluit niet volledig aan bij de data die Thornhill et al. rapporteren en waarbij deze groep zelfs een lager risico op infectieuze endocarditis heeft dan de *moderate risk groep*. De groep met congenitaal kleplijden daarentegen (die wordt beschouwd als *moderate risk groep* volgens ESC en waarbij dus geen antibioticaprofylaxe wordt aanbevolen) heeft een hogere OR op infectieuze endocarditis en mortaliteit (66 en 57) vergeleken met andere aandoeningen in de *moderate risk group*. Deze cijfers liggen eerder in lijn met de risicogroep van protheseklepen of klepherstel.

De studie van Kuijpers et al. wordt ook vermeld door de ESC. Deze onderzoekt onder andere risicofactoren op infectieuze endocarditis bij volwassenen met congenitale hartafwijkingen[52]. Ze focussen hierbij op de aanwezigheid van prothesemateriaal en stellen vast dat prothesemateriaal ter hoogte van hartkleppen een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van endocarditis, ook op lange termijn. Bij patiënten met prothesemateriaal dat niet klep-gerelateerd is, wordt er ook een verhoogd risico vastgesteld, maar enkel in de eerste zes maanden na chirurgie.

Voor **harttransplantatie**patiënten beschrijft de ESC dat antibioticaprofylaxe kan overwogen worden (met class of recommendation IIa). Men verwijst hiervoor naar een systematische review die 57 patiënten onderzoekt die na harttransplantatie endocarditis ontwikkelen[53]. De endocarditis geassocieerde mortaliteit was 44,6%.

We stellen vast dat er enerzijds extra onderbouwing is voor de definitie van de risicogroepen maar deze sluit niet volledig aan bij de aanbeveling van de ESC.

f. Motivering voor finale aanbeveling

We ondervinden dat de KCE geen goede onderbouwing geeft voor het definiëren van de risicopatiënten. In de ESC van 2015, waarop de KCE zich baseert, ontbreekt duidelijke evidentie of argumentatie voor deze definitie. We vinden de wetenschappelijke achtergrond uitgebreider en systematischer terug in de NICE, maar hierbij valt op dat er globaal weinig kwalitatieve en consistente evidentie is.

Infectieuze endocarditis in de voorgeschiedenis blijkt als risicogroep het sterkst onderbouwd. Er wordt een hoge odds ratio vastgesteld voor het ontwikkelen van een nieuwe infectieuze endocarditis en deze blijkt ook geassocieerd met een slechtere outcome. Ook in de aanvullende literatuur, zoals in de studie van Thornhill et al., wordt het grote risico van deze groep bevestigd met sterk verhoogde odds ratio op incidentie van endocarditis en een verhoogde mortaliteit[44].

Voor de groep met een **protheseklep of met prothetisch materiaal dat wordt gebruikt voor het herstellen van een hartklep**, die volgens verschillende richtlijnen geklasseerd wordt binnen de hoogrisicogroep, volgen we enerzijds de argumentatie van de NICE. We stellen namelijk dat het buiten onze bevoegdheid is om de huidige consensus tegen te spreken dat deze patiënten een verhoogd risico op bacteriële endocarditis hebben. Aansluitend is er ook extra evidentie voor deze

patiëntengroep terug te vinden in de ESC-richtlijn van 2023. Belangrijk is wel dat het hier om beperkte cijfers gaat en data uit observationele studies. Hierdoor verandert dit voorlopig weinig aan de sterkte van onze aanbeveling. De cijfers uit de studies die verschillende technieken van klepprothesen vergelijken, tonen een verhoogde incidentie van infectieuze endocarditis. Ze leveren echter geen waardevolle gegevens om onze sterkte van aanbevelingen te verbeteren.

Wat betreft groep van patiënten met **congenitale hartaandoeningen** definieert de NICE deze anders dan de KCE/ESC en de Duodecim. We beslissen om de definitie volgens de KCE en de ESC te volgen. Enerzijds omdat we op deze manier aansluiten bij de Belgische aanbeveling en omdat deze omschrijving duidelijker is. Anderzijds argumenteren we dat dit een heel heterogene groep betreft. In de gevonden wetenschappelijke evidentie zijn er onvoldoende data om voor iedere subgroep een aparte uitspraak te doen. De cijfers die we vinden maken vaak geen onderscheid tussen de verschillende types van congenitale hartafwijkingen en hun eventuele herstelprocedure. Zeker wat betreft de mogelijk slechtere outcome binnen deze groep, in geval van endocarditis, is er weinig consistente evidentie. Dit leidt dus ook tot een aanbeveling op basis van consensus.

We bemerken dat de Duodecim-richtlijn ook harttransplantiepatiënten als hoogrisicogroep vermeldt. Noch de KCE, noch de NICE bespreekt deze groep. Het gaat hier om een kleinere groep patiënten die in de praktijk veelal in gespecialiseerde centra gevolgd wordt. Daarnaast is er weinig wetenschappelijke onderbouwing over deze groep terug te vinden in onze bronnen. We raden aan dat deze patiënten casus per casus geëvalueerd worden wanneer zij risicovolle procedures ondergaan.

Zoals hierboven vermeld is er weinig evidentie terug te vinden voor de twee extra risicogroepen die bij de NICE besproken worden. Vandaar dat wij de patiënten met hypertrofische cardiomyopathie en hartkleplijden niet includeren in onze definitie van hoogrisicopatiënten. We stellen echter wel vast, onder andere in de bijkomende literatuur, dat er cijfers zijn die aantonen dat binnen de groep met hartkleplijden een mogelijk verhoogd risico op infectieuze endocarditis en geassocieerde morbiditeit of mortaliteit is (zoals bijvoorbeeld in de studie over bicuspide aortakleppen). Op dit moment is er onvoldoende bewijs om deze groep toe te voegen aan onze hoogrisicogroep. Extra onderzoek in deze grote en heterogene groep patiënten lijkt ons interessant.

Samengevat vormen we voor deze aanbeveling dus een gedeeltelijke adaptatie van de Duodecim-richtlijnen; we kiezen voor dezelfde risicogroepen, maar we wijzigen de omschrijving van de groep met congenitale hartafwijkingen.

g. Expertenvisie

Wat betreft de risicogroepen gaan de experten over het algemeen akkoord met de aanbevelingen zoals wij ze formuleren. Er wordt tijdens het panelgesprek verwezen naar de nieuwe ESC-richtlijn van september 2023. Deze richtlijn is voor cardiologen nog steeds een belangrijke referentie. In de Belgische zorgcontext wordt er in praktijk veel naar verwezen en beroep op gedaan. Deze richtlijn maakt in sterkte van aanbeveling een onderscheid tussen de verschillende groepen maar komt globaal wel overeen met onze aanbeveling. Ook de definitie van de patiënten met cyanotische congenitale hartaandoeningen is gelijkaardig aan de onze. De ESC vermeldt echter ook patiënten met *ventricular assist devices*. Er wordt besproken dat dit om een heel kleine groep patiënten gaat die in gespecialiseerde centra gevolgd worden. Er was ook discussie over het al dan niet opnemen van

harttransplantatiepatiënten in onze definitie van de hoogrisicogroep. Door ze niet te vermelden zou het kunnen lijken alsof voor deze twee groepen geen antibioticaprofylaxe wordt aanbevolen. Daarom beslissen we om hierover een voetnoot toe te voegen aan onze aanbeveling:
Voor harttransplantatiepatiënten en patiënten met een ventricular assist device raden we aan om casus per casus in overleg met de behandelende specialisten te beoordelen of en welke antibioticaprofylaxe aangewezen is.

h. Grade of recommendation

We besluiten dat de evidentie van zwakke kwaliteit is. De definitie van de risicogroepen blijft vooral gebaseerd op consensus. Hierdoor geven wij deze aanbeveling een 'Grade of Recommendation' van 2C.

3. Aanbeveling 3

a. Finaal voorstel aanbeveling 3

Voorstel aanbeveling
Wanneer patiënten uit de hoogrisicogroep volgende procedures ondergaan, kan antibioticaprofylaxe overwogen worden: - Invasieve tandheelkundige ingrepen: ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling).
Bij volgende procedures wordt antibioticaprofylaxe niet aanbevolen: - Tandheelkundige procedures: lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies;
- Niet-tandheelkundige procedures: o Huid en weke delen procedures;
o Respiratoire procedures: bronchoscopie, laryngoscopie, transnasale of endotracheale intubatie;
o Gastro-intestinale, urogenitale procedures of: gastroscopie, colonoscopie, transoesofagale echocardiografie, cystoscopie, vaginale bevalling of bevalling via keizersnede
**Wanneer medische of tandheelkundige procedures uitgevoerd worden ter hoogte van een infectiehaard of in het kader van een infectie vallen deze buiten de beschouwing van deze richtlijn. Een specifieke behandeling (in plaats van profylaxe) is in deze omstandigheden doorgaans van toepassing.*
Grade of recommendation: 2C

b. Klinische vraag 3

'*Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?*'

Deze klinische vraag is tot stand gekomen na het lezen van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn. Door een antwoord te zoeken op deze vraag in de geselecteerde internationale richtlijnen, bekomen wij uiteindelijk onze finale aanbeveling.

Duodecim
Profylactische behandeling is aangewezen bij procedures waarbij scheuren in de slijmvliezen mogelijk of waarschijnlijk leiden tot bacteriëmie. Dergelijke interventies zijn b.v.: - Tand- of parodontale procedures die vaak gepaard gaan met bloedend tandvlees (tandextractie, curettage) of met periapicale manipulatie (wortelkanaalbehandeling, resectie); (a)
- Reinigen van het dentale steunweefsel (verwijderen van subgingivale tandsteen, scaling) uitgevoerd door een tandarts of een tandheelkundig assistent; (b)
- Drainage van maxillaire sinussen; (c)
- Tonsillectomie, adenoïdectomie; (d)
- Bronchoscopie bij invasieve procedures. (e)
Bij procedures op de urinaire of gastro-intestinale tractus moet een mogelijke infectie in het operatiegebied vóór de procedure behandeld worden (tenzij de procedure noodzakelijk is om de infectie te behandelen). (f)
Antibioticaprofylaxe om infectieuze endocarditis te voorkomen is niet nodig bij volgende procedures: - Tandheelkundige ingrepen zonder bloeding (tandheelkundige vulling, wortelkanaalbehandeling zonder contact met het periapicale gebied); (g)
- Lokale anesthesie in de mond; (h)
- Aanbrengen van een gebitsprothese; (i)
- Dentale reiniging met tandpasta; (j)
- Gastroscopie; (k)
- Coloscopie; (l)
- TURP (transuretrale resectie van de prostaat); (m)
- Gynaecologische en verloskundige procedures; (n)
- Arbeid en bevalling. (o)
Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen

KCE	**NICE**
Invasieve tandheelkundige ingrepen zijn ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd* **Volgens de European Society for Cardiology (ESC) omvatten risicovolle tandheelkundige procedures de manipulatie van het tandvlees of van het periapicale gebied van de tanden of de perforatie van het mondslijmvlies (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling).* (a, b)	

Vervolg KCE	Vervolg NICE
**Antibiotische profylaxe wordt volgens het ESC niet aanbevolen voor lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies. Ten slotte merkt het ESC op dat tandheelkundige implantaten kunnen geplaatst worden bij risicopatiënten.* (g, h, i, j)	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely: - for people undergoing dental procedures. (a, b, g, h, i, j)
	- For people undergoing non-dental procedures at the following sites: o Upper and lower respiratory tract; this includes ear, nose and throat procedures and bronchoscopy; (c, d, e)
	o Upper and lower gastrointestinal tract; (k, l)
	o Genitourinary tract; this includes urological, gynaecological and obstetric procedures, and childbirth. (m, n, t)
Kwaliteit van bewijs: Zwakke aanbeveling Zeer laag niveau van bewijskracht	Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen

KCE

De KCE is een richtlijn ontwikkeld voor de tandartsenpraktijk. Bijgevolg spreekt men zich enkel uit over **tandheelkundige procedures**. Net zoals bij klinische vraag 2 ontbreekt voor deze aanbeveling een methodologische zoekstrategie en degelijke onderbouwing. De aanbeveling over de omschrijving van de risicovolle tandheelkundige procedures blijkt rechtstreeks overgenomen uit de ESC-richtlijn van 2015. Deze richtlijn scoren wij zelf van lage kwaliteit aan de hand van de AGREE II-tool. Initieel besloten we daarom om deze niet mee te nemen in ons adaptatieproces. Het blijkt echter dat we hier toch niet helemaal om heen kunnen.

De ESC vermeldt een RCT uit 2008. Deze vergelijkt de bacteriëmie na eenmalige tandextractie met de bacteriëmie na het poetsen van de tanden, om op die manier de impact van amoxicilline profylaxe bij eenmalige tandextractie na te gaan. Men besluit in de studie dat amoxicilline profylaxe een significante impact heeft op de bacteriëmie na eenmalige tandextractie. Echter, gezien de veel grotere frequentie van tandenpoetsen ten opzichte van tandextracties, besluit men ook dat het risico op bacteriële endocarditis bij hoogrisicopatiënten groter zou kunnen zijn door het poetsen van de tanden dan door een eenmalige tandextractie[54]. Een tweede geciteerde studie vergelijkt het risico op bacteriële endocarditis bij hoogrisicopatiënten, wanneer wel of geen antibioticaprofylaxe toegediend wordt[55]. Deze studie onderzoekt echter niet welke tandheelkundige ingrepen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op infectieuze endocarditis. Gebaseerd op deze twee studies is er hier sprake van een zwakke aanbeveling met een zeer laag niveau van bewijskracht[3].

NICE

De NICE-richtlijn onderbouwt de evidentie, die leidt tot de uiteindelijke aanbevelingen, aan de hand van een aantal klinische vragen. De klinische vragen die in de NICE beantwoord worden en van toepassing zijn voor onze tweede klinische vraag, zijn:

'Which dental and other interventional procedures are associated with increased incidence of IE in those considered at risk of IE?'
'What levels of bacteraemia are associated with interventional procedures, both pre and post-procedure (including consideration of what is considered significant bacteraemia)?'

Voor de verdere beschrijving van de zoekstrategie per klinische vraag, de kwaliteitsbeoordeling en de weergave van de gevonden evidentie gebeurt dit identiek zoals bij klinische vraag 1. De verschillende geïncludeerde studies worden opgelijst in verschillende tabellen. Deze tabellen worden gevolgd door *clinical evidence statements*, waarbij men de gevonden data per onderwerp samenvat en beschrijft. Dit wordt gevolgd door de *evidence to recommendation* tabellen. In deze tabellen wordt een *relative value of different outcomes* beschreven, waarbij men een kritische analyse geeft van de gevonden resultaten. Deze tabellen geven de analyse weer die leidt tot de uiteindelijke aanbeveling gebaseerd op de evidentie, extra overwegingen en eventuele consensus.

De NICE onderbouwt waarom men geen systematische antibioticaprofylaxe adviseert bij zowel tandheelkundige als andere niet-tandheelkundige procedures. Men doet dit door enerzijds te bekijken of er een toegenomen incidentie van endocarditis is na verschillende procedures. Wegens gebrek aan data rond *post-procedure endocarditis*, bekijkt men anderzijds ook welke niveaus van bacteriëmie men terugvindt na deze procedures. Bacteriëmie wordt hier dus als surrogaatuitkomst gebruikt. Het verband tussen *post-procedure bacteriëmie* en het risico op het ontwikkelen van endocarditis is echter onduidelijk.

De NICE beschrijft ten eerste het risico op een toegenomen incidentie na **tandheelkundige procedures**. Een eerste case-controlstudie uit 2013 toont een significante negatieve associatie tussen *dental scaling* en de incidentie van bacteriële endocarditis[56]. Deze procedure lijkt dus eerder een beschermend effect te hebben. Twee andere case-controlstudies tonen dan weer geen significante associatie tussen tandheelkundige procedures en het ontwikkelen van infectieuze endocarditis[6]. Daarentegen toont de cross-sectionele studie van Duval et al. uit 2006 wel een geschat verhoogd risico op infectieuze endocarditis na tandheelkundige procedures en een geschat verlaagd risico na antibioticaprofylaxe[55].

Ten tweede beschrijft men de bacteriëmie na **tandheelkundige procedures**. Men onderzoekt het aantal mensen dat een bacteriëmie heeft na een specifieke procedure en bekijkt de intensiteit en duur van de bacteriëmie. Men benoemt zestien RCT's, met betrekking tot zowel volwassenen als kinderen, met gemengde risico's op bias. Uiteindelijk besluit men dat er inconsistente gegevens zijn omtrent de associatie tussen verschillende tandheelkundige procedures en bacteriëmie. De evidentie is van slechte kwaliteit, onder meer omdat men bij veel studies ziet dat er reeds bacteriëmie is voor de procedure, wat als een *confounder* beschouwd mag worden. Een andere mogelijke confounder is dat men weinig informatie heeft over de mondhygiëne van de patiënten. Verder is de laatste

bloedafname vaak minder dan 60 minuten na de procedure en ontbreekt er vaak extra informatie. Zo is het in een aantal studies onduidelijk of opeenvolgende positieve stalen bij eenzelfde of bij verschillende patiënten horen[6].

Ook bij het onderzoek naar toegenomen incidentie van infectieuze endocarditis na **niet tandheelkundige procedures** vinden we vergelijkbare, tegenstrijdige info. Zo toont één case-controlstudie met laag risico op bias dat er een positief significante associatie is tussen urologische procedures en een toegenomen incidentie op enterokokken-geassocieerde endocarditis. In dezelfde studie zien we een negatief significante associatie met streptokokkengeassocieerde endocarditis[57]. Verder tonen drie andere case-controlstudies aan dat er geen significante associatie is tussen gynaecologische, urologische, pulmonale en gastro-intestinale procedures en het ontwikkelen van infectieuze endocarditis[6].

Het bekijken van de post-procedure bacteriëmie na **niet-tandheelkundige procedures** leidt tot dezelfde inconsistente info. Daar waar drie voor-en-na studies (met hoog risico op bias) suggereren dat er geen significante associatie is tussen bacteriëmie en bronchoscopie of tonsillectomie, toont één studie een significante relatie bij tracheotomie. Voor de gastro-intestinale procedures zijn er zes voor-en na studies (met hoog risico op bias) die geen statistisch significant toegenomen aantal patiënten met bacteriëmie tonen. Eén RCT, één cohortstudie en drie voor-en-na studies, opnieuw met hoog risico op bias, suggereren dan wel weer een associatie[6].

Het NICE-comité besluit dat er weinig evidentie is rond dit onderwerp, met heel veel onzekerheden, onder andere door gebrek aan goede kwaliteit van de geïncludeerde studies. Er is geen eenduidig bewijs omtrent de associatie tussen interventionele procedures en de ontwikkeling van infectieuze endocarditis. Men besluit dat voor het beantwoorden van deze klinische vraag er een complexe longitudinale studie nodig is (met voldoende grote *sample size*) omtrent de pathogenese van infectieuze endocarditis. Ze stellen bijvoorbeeld ook voor om *genetic sampling* te gebruiken om de oorsprong van infectieuze endocarditis te onderzoeken.

e. Extra literatuuronderzoek

Eigen literatuuronderzoek

De zoekstrategie wordt gedocumenteerd onder methodologie. De lijst met de resultaten uit deze zoektocht en redenen van exclusie is terug te vinden in appendix 2.

Wat betreft tandheelkundige procedures, vinden we enkele relevante studies. De systematic review van Bergadà-Pijuan et al. uit 2023 beschrijft één cohortstudie waarbij, binnen de hoogrisicogroep, een niet significante reductie van het risico op infectieuze endocarditis werd gevonden wanneer antibioticaprofylaxe voor invasieve tandheelkundige procedures wordt toegediend[58].

De review van Martins et al. onderzoekt onder andere in RCT's de timing, duur en incidentie van het voorkomen van bacteriëmie na invasieve tandheelkundige procedures en dagelijkse routine op vlak van tandhygiëne. Tandextracties hadden de hoogste incidentie van bacteriëmie. Ook het routinematige flossen of tandenpoetsen is geassocieerd met bacteriëmie[59] .

Daarnaast vinden we ook de Indische studie, zoals eerder vermeld bij klinische vraag 1. Deze review beschrijft een vermindering in incidentie van bacteriëmie na antibioticaprofylaxe bij invasieve tandheelkundige procedures[27].

Naast extra evidentie omtrent tandheelkundige procedures, zoeken we naar courante evidentie voor **niet tandheelkundige procedures**. Voor de zoekstrategie verwijzen we naar de methodologie. Een weergave van de resultaten is te vinden in appendix 2. Er werden geen relevante studies gevonden omtrent antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis bij niet tandheelkundige procedures.

Samengevat levert deze literatuurstudie weinig extra onderbouwing op. Als we uitgebreider en dieper onderzoek willen doen naar de evidentie achter verschillende procedures die risicovol zijn voor bacteriële endocarditis, brengt dit ons tot een diepgaande literatuurstudie. We kunnen ons dan niet enkel beperken tot systematic reviews en meta-analyses en we zouden ook verder onderzoek moeten doen naar bacteriëmie als surrogaatuitkomst bij de verschillende procedures. Onder andere de NICE-richtlijn toont aan dat dit een uitgebreid onderzoek zou vragen. Gezien de opzet van ons adaptatieproces beslissen we om dit niet te doen en beperken we ons tot de literatuur uit de richtlijnen. Daarnaast bemerken we dat het onderzoek naar bacteriëmie *post-procedure* nog geen direct bewijs kan leveren voor de motivatie of antibioticaprofylaxe in de hoogrisicogroep bij deze invasieve procedures effectief is. We vragen ons ook af of we hoe dan ook voldoende kwalitatief bewijs zouden vinden dat een invloed kan hebben op onze aanbeveling, gezien een analoog proces in de NICE-richtlijn veelal tegenstrijdige data oplevert.

Extra literatuur na panelgesprek

Met betrekking tot de hoogrisicoprocedures vinden we in de nieuwe ESC-richtlijn geen extra, recente evidentie terug. Men refereert naar twee oudere studies, respectievelijk uit 2006 en 2009. De eerste studie van Duval et al. is ook aangekaart in de oudere versie van de ESC (2015), die wij ook hogerop vermeldden. Deze studie vergelijkt het risico op bacteriële endocarditis bij hoogrisicopatiënten, wanneer wel of geen antibioticaprofylaxe toegediend wordt[55]. Deze studie onderzoekt echter niet welke tandheelkundige procedures geassocieerd zijn met een verhoogd risico.

De studie van Lockhart et al. onderzoekt of slechte mondhygiëne en odontogene aandoeningen leiden tot een toegenomen bacteriëmie na het tandenpoetsen of na eenmalige tandextractie. Men kan een toegenomen bacteriëmie aantonen na het poetsen van de tanden, maar er blijkt geen significante associatie met tandextractie[35].

f. Motivering voor finale aanbeveling

Gezien wij de beslissing maken om de KCE te volgen en in sommige situaties antibioticaprofylaxe te adviseren, besluiten we dit enkel aan te bevelen bij de ingrepen waarbij de KCE deze aanbeveling geeft. Het gaat hierbij enkel over de tandheelkundige procedures. De definitie van invasieve tandheelkundige ingrepen nemen we over uit de KCE, die zich voor deze omschrijving baseert op de ESC uit 2015. Wat betreft de definitie van de risicovolle procedures maken we dus een adaptatie van de Duodecim-richtlijn. We verkiezen de omschrijving volgens KCE (en ESC van 2015), enerzijds omdat deze omschrijving duidelijk afgelijnd is, anderzijds omdat deze reeds circuleert in onze Belgische zorgcontext en onze aanbeveling hierbij aansluit. Gezien de erg lage evidentie die we terugvinden rond deze procedures, verkiezen we de verwoording ‘kan overwogen worden’.

De NICE geeft verder ook info over de overige procedures en toont aan dat de informatie zeer tegenstrijdig is. Onze eigen literatuurstudie naar courante informatie levert weinig extra evidentie op omtrent deze niet-tandheelkundige procedures. Anderzijds beschrijft de ESC 2015 ook duidelijk een groep die geen antibioticaprofylaxe nodig heeft, zij het zonder degelijke onderbouwing. We kiezen ervoor de ESC te volgen en actief te benoemen voor welke procedures we geen antibioticaprofylaxe adviseren. Dit om duidelijk te beschrijven wanneer antibioticaprofylaxe niet aangewezen is en zo het globale gebruik ervan te beperken, wat ook een van de doelen van deze richtlijn is.

We vinden het opvallend dat de Duodecim-richtlijn antibioticaprofylaxe adviseert voor procedures in het neus-keel-oorgebied, zoals bij drainage van maxillaire sinussen, tonsillectomie, adenoïdectomie en bronchoscopie bij invasieve procedures. Hierover vinden wij geen verdere informatie terug, noch in de KCE, noch in de NICE. Bijgevolg besluiten wij hier geen concrete uitspraken over te doen. Wel hebben we de indruk dat de evidentie op heden van zeer lage kwaliteit en tegenstrijdig is, waardoor we betwijfelen of het zinvol is om antibioticaprofylaxe te adviseren bij deze procedures. Bovendien betreft dit procedures in de tweede lijn en wordt het beleid hier ook bepaald door het al dan niet aanwezig zijn van infecties in het te behandelen of onderzoeken gebied.

We willen graag benadrukken dat de aanwezigheid van een infectie ter hoogte van de procedure buiten het bestek van deze richtlijn valt. In deze situaties is meestal een behandeling nodig in plaats van antibioticaprofylaxe.

g. Expertenvisie

Vanuit tandheelkundige visie is de definitie van invasieve tandheelkundige ingrepen goed geformuleerd, net zoals de niet-invasieve procedures, aangezien deze geen wonden veroorzaken aan de gingiva. De niet-tandheelkundige ingrepen die Duodecim vermeldt als indicaties voor antibioticaprofylaxe zijn onderwerp van discussie. Hierover heerst weinig consensus. Dit betreft procedures die enkel in tweede lijn plaatsvinden. In de ziekenhuizen maakt men hiervoor vaak gebruik van eigen antibioticagidsen, maar aanbevelingen over deze indicaties zijn niet altijd helder beschreven en er ontbreekt goede literatuur over. Onze aanbeveling, zoals ze nu is geformuleerd, komt globaal overeen met die van de ESC en zo ook met de gangbare praktijk in België.

h. Grade of recommendation

We besluiten dat alle evidentie van zwakke kwaliteit is waardoor wij deze aanbeveling een ‘Grade of Recommendation’ geven van 2C. De evidentie is namelijk gebaseerd op observationele studies, vaak met een hoog risico op bias en inconsistente bevindingen over de studies heen.

4. Aanbeveling 4

a. Finaal voorstel aanbeveling 4

Voorstel aanbeveling
Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen: Eerste keuze: - Volwassenen: amoxicilline: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure. - Bij kinderen: amoxicilline: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure.
Alternatieve behandelingen bij penicilline-allergie: Indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt: - Volwassenen: cefalexine: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure. - Kinderen: cefalexine: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure
Bij gekende anafylaxiereactie op penicilline: - Volwassenen: clindamycine: éénmalige dosis van 600 mg, 30 tot 60 minuten voor de procedure - Kinderen: clindamycine: éénmalige dosis van 20 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure
**Gezien deze richtlijn in eerste plaats tot stand kwam als handleiding voor de eerste lijn, is deze beperkt tot per os antibioticaschema's.*
Grade of recommendation: 2C

b. Klinische vraag 4

'Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep, die een risicovolle procedure ondergaan?'

Deze klinische vraag is tot stand gekomen na het lezen van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn. Door een antwoord te zoeken op deze vraag in de geselecteerde internationale richtlijnen bekomen wij uiteindelijk onze finale aanbeveling.

Duodecim
Orale eerstelijnsbehandeling: - Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg. (a)
Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: - Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (b) - Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (c) - Azithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (d) - Roxithromycine: een enkele dosis van 300 mg, voor kinderen 10 mg/kg. (e) - Clarithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (f)

Vervolg Duodecim richtlijn
Intraveneuze eerstelijnsbehandeling: - Ampicilline: Infuus van 2 g, voor kinderen 50 mg/kg. (g)
Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: - Cefuroxim: Infuus van 750 mg - 1,5 g, voor kinderen 60 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt). (h) - Clindamycine: Infuus van 600 - 900 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (i)
De profylaxe moet altijd bescherming bieden tegen de viridans-streptokokkengroep. Indien een patiënt reeds vóór de procedure antibiotica kreeg, wordt het antibioticum voor endocarditisprofylaxe gekozen uit een andere farmacologische klasse dan deze die reeds in gebruik is. Zo kan bijvoorbeeld bij een patiënt die tot een risicogroep behoort en die reeds penicilline kreeg, indien nodig clindamycine of een macrolide gekozen worden bij een bloederige behandelingsprocedure. (j)
Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

c. Aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen

KCE	**NICE**
Advies voor de klinische praktijk: Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen: - Bij volwassenen: een dosis van 2 g amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling. - Bij kinderen: een dosis van 50 mg/kg lichaamsgewicht amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of; (a)	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely.
Bij penicilline-allergie: - Bij volwassenen: 600 mg clindamycine* 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling. - Bij kinderen: 20 mg/kg lichaamsgewicht clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige ingreep.(b)	
Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld	Kwaliteit van bewijs: Niet vermeld

d. Onderbouwing uit de geselecteerde richtlijnen

KCE

Voor onze klinische vraag 4 vinden we in de KCE-richtlijn een gelijkaardige documentatie terug van de zoekstrategie zoals voor klinische vraag 1 in de appendix. KCE formuleert daarbij volgende onderzoeksvraag:

If antibiotics are beneficial, which type, dosage and duration are the most effective?

Van deze onderzoeksvraag worden de zoekstrategie en beschrijving van de resultaten samen gedocumenteerd met de resultaten uit de eerste onderzoeksvraag, die bij klinische vraag 1 wordt

beschreven. De oplijsting van de verschillende studies is dus dezelfde en gebeurt per type studie (systematic reviews, RCT's, *controlled clinical trails*, cohort-, case-control- en time-trendstudies). Het grootste deel van deze resultaten is niet relevant voor de vraag welke antibiotica het meest aangewezen zijn. In een tabel is een overzicht gegeven van de drie belangrijke richtlijnen waarnaar eerder werd verwezen: AHA, NICE en ESC uit 2015. In de samenvattende tekst die voorafgaat aan de aanbeveling is er een beschrijving van de informatie uit de andere gevonden studies. Er werd geen studie gevonden die voor- en nadelen van verschillende antibioticaregimes van antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis vergelijkt.

Voor de verantwoording van antibioticakeuze, beschrijft de KCE een systematic review die het effect van antibiotica op bacteriëmie na tandheelkundige ingrepen onderzoekt. Deze studie van Zeng et al. deed een meta-analyse en vergelijkt daarbij verschillende antibioticaregimes. Deze studie omvat 24 RCT's met als primaire outcome bacteriëmie na tandheelkundige procedures. De meta-analyse toont aan dat intraveneuze amoxicilline+clavulaanzuur en per os amoxicilline de beste profylactische interventies zijn ter preventie van bacteriëmie na tandheelkundige procedures. Voor de per os behandeling blijkt 3 gram het meest effectief, maar ook 2 gram zou significant minder bacteriëmie geven in vergelijking met de placebogroep[60].

Afbeelding 1: Grafische weergave van de meta-analyse van Zeng et al.[60]

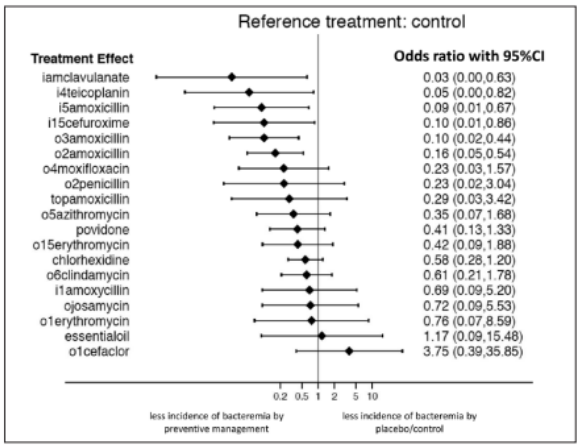

Figure 2. Forest plot of network meta-analysis of incidence of bacteremia after overall dental procedure. Figure 2 indicates that, when the effect size is <1, it means less incidence of bacteremia by preventive management as compared with the placebo/control groups. chlorhexidine: rinse chlorhexidine; control, control/placebo; essentialoil, rinse essential oil–containing antiseptic; i15cefuroxime, IV 1.5 g of cefuroxime; i1amoxycillin, IM 1 g of amoxicillin; i4teicoplanin, IV 400 mg of teicoplanin; i5amoxicillin, IV 50 mg/kg of amoxicillin in children; iamclavulanate, IV 1000/200 mg of amoxicillin/clavulanate; IM, intramuscular; IV, intravenous; o15erythromycin, oral 1.5 g of erythromycin; o1cefaclor, oral 1 g of cefaclor; o1erythromycin, oral 1 g of erythromycin; o2amoxicillin, oral 2 g of amoxicillin; o2penicillin, oral 2 g of penicillin; o3amoxicillin, oral 3 g of amoxicillin; o4moxifloxacin, oral 400 mg of moxifloxacin; o5azithromycin, oral 500 mg of azithromycin; o6clindamycin, oral 600 mg of clindamycin; ojosamycin, oral 1.5 g of josamycin; povidone, rinse povidone-iodine solution; topamoxicillin, rinse amoxicillin suspension.

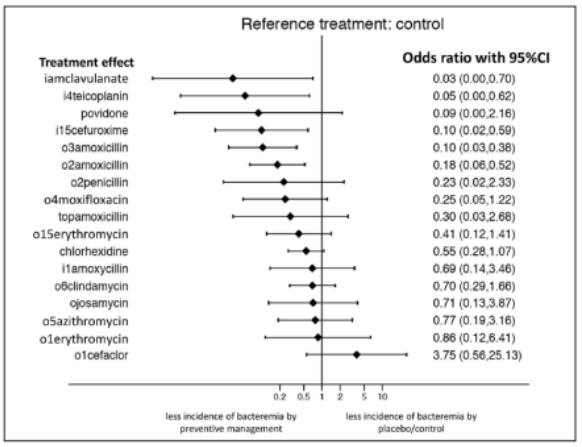

Figure 3. Forest plot of network meta-analysis of incidence of bacteremia after dental extraction. Figure 3 indicates that, when the effect size was <1, it means less incidence of bacteremia by preventive management as compared with the placebo/control groups. chlorhexidine, rinse chlorhexidine; control, control/placebo; essentialoil, rinse essential oil–containing antiseptic; i15cefuroxime, IV 1.5 g of cefuroxime; i1amoxycillin, IM 1 g of amoxicillin; i4teicoplanin, IV 400 mg of teicoplanin; i5amoxicillin, IV 50 mg/kg of amoxicillin in children; iamclavulanate, IV 1000/200 mg of amoxicillin/clavulanate; IM, intramuscular; IV, intravenous; o15erythromycin, oral 1.5 g of erythromycin; o1cefaclor, oral 1 g of cefaclor; o1erythromycin, oral 1 g of erythromycin; o2amoxicillin, oral 2 g of amoxicillin; o2penicillin, oral 2 g of penicillin; o3amoxicillin, oral 3 g of amoxicillin; o4moxifloxacin, oral 400 mg of moxifloxacin; o5azithromycin, oral 500 mg of azithromycin; o6clindamycin, oral 600 mg of clindamycin; ojosamycin, oral 1.5 g of josamycin; povidone, rinse povidone-iodine solution; topamoxicillin, rinse amoxicillin suspension.

De aanbeveling zoals KCE ze formuleert, met ook de pediatrische doseringen en het toevoegen van clindamycine als alternatief bij bij penicilline-allergie, blijkt dus niet duidelijk onderbouwd vanuit de beschreven bronnen. Er ontbreekt een verantwoording van hoe deze resultaten uit de evidentie tot de aanbeveling leidden. Het blijkt dat dit schema, zoals voorgesteld door KCE, volledig is overgenomen uit de ESC aanbevelingen van 2015.

Voor deze aanbeveling vermeldt de KCE geen *level of evidence* of *strength of recommendation.*

NICE

Aangezien de NICE adviseert om niet standaard antibioticaprofylaxe toe te dienen aan hoogrisicopatiënten die een risicovolle procedure ondergaan, doen zij ook geen verdere uitspraak over welk antibioticaschema het meest aangewezen is.

e. Extra literatuuronderzoek

Eigen literatuuronderzoek

De zoekstrategie wordt gedocumenteerd onder methodologie. De lijst met de resultaten uit deze zoektocht en redenen van exclusie, is terug te vinden in appendix 2.

Thornhill schrijft een reviewanalyse over de studie van Zeng, waarnaar de KCE verwijst voor evidentie omtrent de aanbeveling van amoxicilline als eerste keuze[61]. Deze analyse beschrijft dat 3 gram amoxicilline de meest effectieve optie blijkt in het verminderen van de postprocedurele bacteriëmie. (OR 0.1; CI 0.02-0.44). De tweede meest effectieve keuze is 2 gram amoxicilline (OR 0.16; CI 0.05-0.54). Hij concludeert uit deze data dat de aanbevelingen omtrent het huidige beleid mogelijks geherevalueerd zouden moeten worden. Hierbij argumenteert hij dat 3 gram amoxicilline mogelijk minder antibioticaresistentie veroorzaakt en dat hierbij aangetoond is dat deze dosis geassocieerd is met een erg laag risico op neveneffecten[62]. Daarnaast merkt Thornhill op dat de data uit de studie een lagere effectiviteit aantonen voor de alternatieve antibioticaregimes die aanbevolen worden in geval van amoxicilline-allergie. Noch clindamycine 600 milligram (OR, 0.61; CI 0.21-1.78), noch azithromycine 500 milligram (OR, 0.35; CI 0.07-1.68) tonen een significante vermindering van post-procedurele bacteriëmie. Hierbij wordt aangekaart dat het belangrijk is enkel die patiënten met een IgE-gemedieerde penicilline-allergie als dusdanig te benoemen. Zeker gezien het minder gunstige neveneffectenprofiel[62].

De studie van Lafaurie et al., die een extra studie bevat naast elf andere die ook onderzocht zijn in de meta-analyse van Zeng et al., beschrijft dat amoxicilline het grootste effect (RR) heeft op bacteriëmie. Deze studie geeft geen extra informatie over de andere antibioticaschema's[63].

Daarnaast vinden we een systematic review met meta-analyse die onderzoek doet naar het voorkomen van orale amoxicilline-resistente streptokokken bij kinderen[64]. De studie bevat wereldwijde cijfers, gaande van een prevalentie van 23,1% in Japan tot 7,7% in onder andere het Verenigd Koninkrijk, Polen, India en Brazilië. Men beschrijft ook een studie die toont dat deze resistente kiemen bij 21% van kinderen en adolescenten met congenitale hartafwijkingen voorkomen.

Aanvullend willen we nog de courante en Belgische informatie toevoegen omtrent dit onderwerp. Het Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie (BCFI) vermeldt onder de groep

cefalosporines van de eerste generatie het volgende: "*Profylaxe tegen endocarditis: bij specifieke tandheelkundige ingrepen bij hoogrisicopatiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefalexine of cefadroxil.*" Deze indicatie werd niet opgenomen in de versie van BAPCOC uit 2022.

Extra literatuur na panelgesprek

De Belgische KCE-richtlijn werd overgenomen in de BAPCOC richtlijn. Het antibioticaschema voor endocarditisprofylaxe is hierbij gebaseerd op de ESC-richtlijn uit 2015. De recent gepubliceerde nieuwe richtlijn rond endocarditis van de ESC uit 2023 bevat echter aanpassingen wat betreft de keuze voor antibiotica. Voor de per os medicatie wordt in deze richtlijn bij penicilline-allergie als eerste keuze cephalexine 2 gram per os aanbevolen, behalve bij patiënten met een voorgeschiedenis van anafylaxie, angio-oedeem of urticaria reacties op penicilline of ampicilline. In deze laatste groep wordt azithromycine of clarithromycine 500 milligram of doxycycline 100 milligram als alternatief aanbevolen.

Hieromtrent wordt verwezen naar enkele studies met vooral aandacht voor bijwerkingen bij antibioticaprofylaxe bij tandheelkundige ingrepen (en minder voor de effectiviteit van de gekozen producten). Zo vermeldt men een Franse studie waarbij men aan de hand van spontane rapportage van *adverse drug reactions* (ADRs) een evaluatie doet van bijwerkingen, na antibioticaprofylaxe in deze setting[65]. Er is geen rapportage van fatale reacties op amoxicilline of clindamycine. De kans op een anafylactische reactie bij amoxicilline blijkt lager dan het risico op ontwikkeling van infectieuze endocarditis (1 op 57 000 versus 1 op 46 000). Binnen dit artikel wordt ook verwezen naar gelijkaardige gegevens uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Anderzijds rapporteren Seymour et al. dat patiënten die antibioticaprofylaxe krijgen met amoxicilline, vijf keer meer kans zouden hebben om te overlijden aan een anafylactische reactie dan te overlijden aan de ontwikkeling van bacteriële endocarditis[66]. Wat betreft clindamycine wordt beschreven dat er ook na één dosis een risico is op de ontwikkeling van een C. difficile infectie. Hierbij wordt vermeld dat er slechts één geval van zo'n infectie na clindamycine toediening van antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis beschreven is in de literatuur[67]. In deze studie zijn de cijfers van een al dan niet fatale bijwerking voor clindamycine hoger dan voor amoxicilline[65]. Een belangrijke opmerking bij deze Franse studie is de vermoedelijke onderrapportage van bijwerkingen. Voor oudere medicatie, zoals amoxicilline, zou de onderrapportage nog belangrijker zijn dan voor nieuwere producten. Dit kan een belangrijke invloed hebben op de data van schadelijke effecten.

Omtrent bijwerkingen bij antibioticaprofylaxe verwijst de ESC ook naar een studie van Thornhill et al. In deze studie onderzocht men de rapportage van *ADRs* voor amoxicilline 3 gram of clindamycine 600 mg in éénmalige dosis[62]. Voor amoxicilline werden 0 fatale reacties vermeld per miljoen en er waren 22,62 niet-fatale reacties. Voor clindamycine liggen deze cijfers hoger, namelijk 13 fatale en 149 niet-fatale reacties per miljoen. De belangrijkste bijwerking bij clindamycine is een C. difficile infectie.

Een andere referentie uit de ESC-richtlijn van 2023 verwijst naar een algemeen artikel omtrent ons onderwerp uit 2017 van Thornhill et al.[4]. In deze studie wordt onder andere kritiek geuit op de kostenanalyse die de NICE uitvoerde. Men zou zich vooral op oudere data baseren en op cijfers van langdurige antibioticatoediening in plaats van eenmalige dosis. Daarbij vermeldt men ook een recent onderzoek naar de kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis. Zij besluiten dat antibioticaprofylaxe kosteneffectiever is dan geen antibioticaprofylaxe voor patiënten met een risico op infectieuze endocarditis. In de hoogrisicogroep is het voordeel nog groter. Slechts

kleine dalingen in de jaarlijkse infectieuze endocarditiscijfers zouden nodig zijn om een kosteneffectiviteit van antibioticaprofylaxe te bereiken.

De ESC vermeldt nog een andere studie van Thornhill et al.[68]. Deze onderzoekt het risico op schadelijke effecten bij antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis. Men bevestigt dat amoxicilline de veiligste keuze is en dat clindamycine een veel minder gunstig profiel heeft met 15 keer meer kans op een mogelijke *ADR*. Ook zij benadrukken het belang van het correct inschatten en documenteren van een penicilline-allergie. Ze geven een oplijsting van antibiotica in volgorde van risico op *ARDs* (van laagste naar hoogste risico): *amoxicillin < cephalosporins < erythromycin < tetracyclines < azithromycin < metronidazole < amoxicillin + clavulanic acid < clarithromycin < penicillin V < clindamycin.*

Samengevat levert onze eigen analyse van de referenties uit de nieuwe ESC-richtlijn ons weinig extra evidentie op over de effectiviteit van verschillende antibioticaschema's, naast de meta-analyse van Zeng et al. Er is wel wat aanvullende evidentie omtrent de veiligheid van de verschillende producten.

f. Onderbouwing voor finale aanbeveling

Wij volgen de gevonden evidentie rond het toedienen van 2 gram amoxicilline per os als eerste keuze antibioticum voor profylaxe van bacteriële endocarditis. Dit sluit aan bij de huidige Belgische aanbevelingen zoals ze ook vermeld worden in de BAPCOC richtlijn[69]. Hierin adopteren we dus de Duodecim-richtlijn.

Voor de alternatieve behandelingen bij penicilline-allergie maken wij een onderscheid tussen mensen zonder en met een IgE-gemedieerde allergie. Hier zijn verschillende redenen voor. Ten eerste blijkt dat clindamycine als alternatief veel minder effectief is dan amoxicilline. Hierbij willen we vermelden dat de effectiviteit van deze antibiotica in het algemeen vooral onderzocht is in het kader van bacteriëmie, dit als surrogaatuitkomst voor bacteriële endocarditis. Daarnaast is clindamycine het frequentst geassocieerd met schadelijke effecten, waaronder een C. difficile infectie. We willen het gebruik ervan dus zo veel mogelijk beperken en in deze grote groep een beter alternatief voorstellen. Cefalosporines lijken ons hiervoor een interessant voorstel. Dit sluit aan bij de aanbeveling zoals in de BCFI (maar niet in de BAPCOC) wordt geformuleerd, namelijk dat cefalexine of cefadroxil kan gekozen worden bij specifieke tandheelkundige ingrepen bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline allergie. Op vlak van achterliggende evidentie is er hierover minder documentatie. In de meta-analyse van Zeng et al. wordt enkel intraveneus cefuroxime vermeld (2e generatie)[60]. De verandering in voorstel van eerste alternatief voor amoxicilline vinden we uiteindelijk ook terug in de nieuwste aanbeveling van de ESC uit september 2023. De aanbeveling van de ESC omtrent cephalexine overwegen we niet, gezien deze intramusculair moet worden toegediend en als erg pijnlijk wordt ervaren. Het lijkt ons bovendien minder praktisch toe te passen als profylactisch antibioticum in de tandartspraktijk.

De keuze van antibioticum in geval van een type-I allergie is moeilijker te argumenteren. Enerzijds vinden we in de Belgische aanbevelingen, namelijk in de KCE-richtlijn en in de daarop gebaseerde BAPCOC aanbeveling, op dit moment nog steeds het voorstel voor clindamycine. In de duodecim richtlijn worden andere alternatieven, namelijk drie types van macroliden voorgesteld, naast clindamycine. In de ESC-richtlijn van 2023 wordt clindamycine als optie verlaten. De informatie uit de gevonden evidentie en de uiteenlopende schema's in verschillende aanbevelingen maken onze

beslissing hieromtrent moeilijk. We denken dat clindamycine inderdaad een minder goede keuze is gezien de lagere effectiviteit en het minder gunstige neveneffecten profiel, hoewel bijwerkingen na eenmalige dosis bij profylactisch gebruik weinig gerapporteerd worden. Anderzijds vinden we onvoldoende evidentie om de keuze voor een alternatief zoals de macrolide te verantwoorden. Uit het panelgesprek met experten krijgen we extra argumentatie. Er zou mogelijk een hogere resistentie zijn van streptococcen voor macroliden. Bovendien hebben deze ook andere neveneffecten zoals een QT-verlengend effect. Gebaseerd op voorgaande overwegingen beslissen we om clindamycine als alternatief bij een type-I allergie voor penicilline te behouden, zoals tot nu toe ook nog steeds geadviseerd wordt in de BAPCOC. Gezien de ESC-richtlijn een belangrijke bron blijkt voor ons Belgisch beleid, zijn wij benieuwd naar eventuele aanpassingen van de BAPCOC in de toekomst, nu de recente update een ander schema voorstelt.

We kiezen ervoor om geen uitspraak te doen over intraveneuze antibiotica. Hierbij doen we een adaptatie en schrappen we deze aanbeveling. We doen dit omdat er ten eerste minder evidentie wordt gevonden binnen onze gebruikte bronnen en er weinig aanvullende evidentie komt uit de extra literatuur over mogelijke intraveneuze schema's. Daarnaast schrijven we deze richtlijn vooral met het oog op implementatie in de eerste lijn, waar intraveneuze medicatie zelden wordt toegepast. Een extra argument hierbij is dat men in Belgische ziekenhuizen vaak gebruikmaakt van eigen antibioticagidsen.

Hierbij willen we nog vermelden dat de effectiviteit van deze antibiotica in het algemeen vooral onderzocht wordt in het kader van bacteriëmie, dit als surrogaatuitkomst voor bacteriële endocarditis. Hoewel er dus een soort van hiërarchie van effectiviteit lijkt te worden voorgesteld, moeten we benadrukken dat er nog steeds veel onzekerheid bestaat over de voor- en nadelen van antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis (zoals ook eerder beschreven bij klinische vraag 1).

g. Expertenvisie

Het belang van een goede definitie en documentatie van penicilline-allergieën wordt tijdens het panelgesprek bevestigd. In de praktijk vermelden veel patiënten een allergische reactie, maar dit gaat zelden om type-I reacties, met een ernstige anafylactische reactie en/of angio-oedeem of urticaria. We vragen ons af of het interessant is om bij onzekerheid over het type reactie een immunologisch onderzoek te doen. Het gebruik van eerste generatie cefalosporines per os blijkt minder evident en er zouden vragen zijn over de absorptie per os. We vinden inderdaad ook weinig informatie in onze beschreven evidentie over het effect van deze antibiotica op bacteriëmie. Anderzijds vermeldt BCFI het volgende: "*cefadroxil en cefalexine worden na orale toediening praktisch volledig geresorbeerd*". Verder onderzoek naar het klinische effect van de dosage van 2 gram per os cefalexine lijkt ons interessant.

Zoals eerder vermeld is de afweging tussen clindamycine of alternatieven zoals macroliden moeilijk. Enerzijds hebben beiden een belangrijke neveneffectenprofiel, anderzijds is er weinig evidentie over de effectiviteit in deze context en de mogelijke resistentiepatronen. Ook voor doxycycline (zoals nu vermeld in de ESC van 2023) zou er een belangrijk percentage van resistentie zijn bij streptokokken. In het expertenpanel werd gesuggereerd dat moxifloxacine mogelijk een interessant alternatief kan zijn, zij het wel dat deze een breder spectrum dekt, wat minder interessant is bij profylaxe in deze context. Bovendien is deze optie weinig gedocumenteerd in de literatuur. Dit lijkt ons interessant voor verder onderzoek.

h. Grade of recommendation

We besluiten hier dat alle evidentie met betrekking tot het beschermend effect van antibioticaprofylaxe tegen bacteriële endocarditis van zwakke kwaliteit is. Er heerst nog steeds heel veel onduidelijkheid over de afweging van de voor- en nadelen. Hierdoor geven wij deze aanbeveling een 'Grade of Recommendation' van 2C.

5. Finale richtlijn

Antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een risicovolle medische of tandheelkundige procedure ondergaan *(2C)*.

Volgende patiënten worden gedefinieerd als hoogrisicopatiënten. Bij deze patiënten kan toediening van antibioticaprofylaxe overwogen worden *(2C)*:

- Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepherstel;
- Eerdere infectieuze endocarditis;
- Patiënten met een aangeboren hartaandoening:
    - Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen;
    - Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure;
    - Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst.

**Voor harttransplantatiepatiënten en patiënten met een ventricular assist device raden we aan om casus per casus in overleg met de behandelende specialisten te beoordelen of en welke antibioticaprofylaxe aangewezen is.*

Wanneer patiënten uit de hoogrisicogroep volgende procedures ondergaan, kan antibioticaprofylaxe overwogen worden *(2C)*:

- Invasieve tandheelkundige ingrepen: ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling).

Bij volgende procedures wordt antibioticaprofylaxe niet aanbevolen:

- Tandheelkundige procedures: lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies;
- Niet-tandheelkundige procedures:
    - Huid en weke delen procedures;
    - Respiratoire procedures: bronchoscopie, laryngoscopie, transnasale of endotracheale intubatie;
    - Gastro-intestinale of urogenitale procedures: gastroscopie, colonoscopie, transoesofagale echocardiografie, cystoscopie, vaginale bevalling of bevalling via keizersnede

**Wanneer medische of tandheelkundige procedures uitgevoerd worden ter hoogte van een infectiehaard of in het kader van een infectie vallen deze buiten de beschouwing van deze richtlijn. Een specifieke behandeling (in plaats van profylaxe) is in deze omstandigheden doorgaans van toepassing.*

Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen *(2C)*:
Eerste keuze:

- Volwassenen: amoxicilline: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure.
- Bij kinderen: amoxicilline: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure.

Alternatieve behandelingen bij penicilline-allergie:

c) Indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt:

- Volwassenen: cefalexine: éénmalige dosis van 2 g, 30 tot 60 minuten voor de procedure.
- Kinderen: cefalexine: éénmalige dosis van 50 mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure

d) Bij gekende anafylaxiereactie op penicilline:

- Volwassenen: clindamycine: éénmalige dosis van 600 mg, 30 tot 60 minuten voor de procedure
- Kinderen: clindamycine: éénmalige dosis van 20mg/kg, 30 tot 60 minuten voor de procedure

**Gezien deze richtlijn in eerste plaats tot stand kwam als handleiding voor de eerste lijn, is deze beperkt tot per os antibioticaschema's.*

6. Discussie

Deze adaptatieprocedure leert ons in eerste instantie dat er rondom het topic *antibioticaprofylaxe voor bacteriële endocarditis* nog veel onzekerheid heerst. Dit uit zich in de belangrijke discrepantie van de aanbeveling van de NICE tegenover die van de KCE en de ESC of AHA. De Cochrane review uit 2022 bevestigt deze onzekerheid en doet een ambigue uitspraak, namelijk dat er nog steeds geen helder bewijs bestaat dat aantoont of antibioticaprofylaxe al dan niet effectief is[1]. Ook de afweging met de mogelijke schadelijke effecten is heel moeilijk, onder andere door gebrek aan data hierover. De recente richtlijn van de ESC uit 2023 lijkt dan weer sterker in zijn aanbevelingen, zoals blijkt uit de verandering van verwoording. In 2015 beschreven zij nog 'should be considered', terwijl men nu in de laatste versie 'is recommended' hanteert voor de meeste risicogroepen[29].

De veranderingen van richtlijnen worden vaak geanalyseerd in time-trendstudies om de impact ervan te evalueren. Een voorbeeld hiervan is de studie van Williams et al., gepubliceerd in 2021[26]. Zij stellen vast dat de restrictie voor enkel hoogrisicopatiënten niet resulteert in een verhoogde incidentie van streptococcen endocarditis in Noord-Amerika. De globale incidentie van infectieuze endocarditis is al langer stijgende en zij kunnen geen plotse toename vaststellen na introductie van vernieuwde richtlijnen. Ook de KCE-richtlijn beschrijft een aantal time-trendstudies met uiteenlopende conclusies. Men verwijst naar de Nederlandse studie waar er wel een hoger dan verwachte stijging in incidentie wordt vastgesteld[20]. Ook interessant om te vermelden is de Duitse studie die een versnelde toename van incidentie vaststelt na publicatie van de Europese richtlijn, maar deze stijging doet zich ook voor in de hoogrisicogroep[21].

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit deze time-trendstudies, zoals ook de NICE-richtlijn toelicht. Er zijn veel mogelijke verklaringen voor de toename van incidentie, zoals bijvoorbeeld een toename in overleving na endocarditis, een verhoogde alertheid (na bijvoorbeeld de introductie van de *severe sepsis campaign*). Ook het aandeel van patiënten met risicofactoren is stijgende zoals bij

patiënten met prothesekleppen, ICD's, en dialysepatiënten, of een uitbreiding van de oudere populatie.

De evidentie van de effectiviteit van antibioticaprofylaxe voor infectieuze endocarditis onderzoeken zou in praktijk heel moeilijk en kostelijk zijn. De NICE geeft een omschrijving van een goede studieopzet rond dit onderwerp. Het zou gaan om een RCT met langetermijnopvolging, waarin een groep met antibioticaprofylaxe wordt vergeleken met een groep zonder antibioticaprofylaxe, met onderliggende hartafwijkingen, die een interventionele procedure ondergaan. De belangrijkste outcomes zijn dan de incidentie van infectieuze endocarditis, geassocieerde morbiditeit en mortaliteit, maar ook de incidentie van neveneffecten, waaronder anafylaxie. Als men statistisch significante resultaten wil bekomen, zou dit een heel omvangrijke studie zijn, gezien de lage incidentie en grote hoeveelheid variabele factoren (zoals de risicofactoren en verschillende procedures). De vraag is ook of het ethisch is om een risicovolle groep te onthouden van antibiotica.

Bij het volledige adaptatieproces van deze aanbeveling baseren wij ons op de NICE en KCE als belangrijkste bronnen. Qua onderbouwing merken wij echter een groot verschil tussen de twee richtlijnen. De NICE doet een zeer uitgebreide literatuurstudie met een duidelijk reproduceerbare methodologie en beschrijving van de evidentie die tot de aanbevelingen leidt. Deze reproduceerbaarheid is opvallend beperkter bij de KCE, zeker wat betreft het deel van deze richtlijn dat betrekking heeft op de preventie van bacteriële endocarditis. We merken een grote overname van de KCE-richtlijn uit de ESC 2015 en ondervinden dat de ESC-richtlijnen nog steeds als de gouden standaard gezien worden binnen Europa. Bij het toepassen van de AGREE II op de ESC 2015 valt ons echter voornamelijk een zeer beperkte methodologie op. Het is moeilijk te volgen op welke manier de evidentie leidt tot de formulering van de richtlijn. Dit zorgt er uiteindelijk voor dat wij deze niet als bronrichtlijn voor deze masterproef gebruiken. Gezien echter de KCE frequent verwijst of aanbevelingen overneemt uit de ESC 2015, kunnen wij moeilijk om deze richtlijn heen. Wat betreft ons onderwerp, baseert de BAPCOC, onze Belgische gids voor antibioticagebruik, zich ook op de KCE en bijgevolg de ESC. Naar toepasbaarheid in onze Belgische zorgcontext voelen we ons genoodzaakt om de globale aanbevelingen in de KCE (en bijgevolg ESC) te volgen. Hoewel wij de NICE niet volgen, beschouwen we de methodologie van de NICE-richtlijn van hoogstaande kwaliteit. We vinden dat deze kan dienen als voorbeeld voor toekomstige (Belgische) richtlijnen.

Een verrassende vaststelling tijdens dit adaptatieproces was de publicatie van de nieuwe richtlijnen van de ESC in september 2023. Hierin vinden we belangrijke wijzigingen in de aanbevelingen rondom ons onderwerp. Hiervoor verwijzen we naar onze tekst. Aangezien in België deze ESC-richtlijnen gevolgd worden door de KCE (en ook geïmplementeerd zijn in de BAPCOC), zijn wij benieuwd naar updates van de Belgische richtlijnen in de toekomst.

Naar aanleiding van het panelgesprek stellen we vast dat er voor implementatie van deze richtlijn nog belangrijke randvoorwaarden ontbreken. Het blijkt namelijk dat het elektronisch medisch dossier niet altijd goed geïntegreerd is in de tandartspraktijk. Dit zorgt mogelijk voor meer doorverwijzingen naar tweede lijn voor patiënten met een verhoogd risico op infectieuze endocarditis. Deze beslissing is bovendien soms gebaseerd op rapportage van de patiënt. We stellen ons dan ook de vraag of hierdoor patiënten met een verhoogd risico mogelijk gemist worden en niet de aanbevolen profylaxe krijgen. We denken dat dit alles kan zorgen voor een hogere gezondheidskost. Er zouden dus op organisatorisch vlak nog belangrijke zaken moeten veranderen zodat deze richtlijn correct gebruikt

kan worden. Hierbij denken we bijvoorbeeld aan een vlotte toegang tot Cozo of andere online platformen vanuit het medische dossier van de tandarts.

Tijdens ons adaptatieproces vernamen we dat de samenwerking tussen Cebam en Duodecim werd stopgezet[70]. Enerzijds vinden we dit jammer omdat dit vragen oproept omtrent het doel en verdere implementatie van onze thesis. Anderzijds begrijpen we deze beslissing omdat ook wij inzien dat het gebruik van deze Duodecim-richtlijn in de Belgische zorgcontext eerst een kritische beoordeling en eventueel een adaptatie vraagt.

7. Besluit

Deze masterproef is het resultaat van een adaptatieproces van de Finse Duodecim-richtlijn *Preventie van bacteriële endocarditis* naar onze Belgische zorgcontext. Deze richtlijn definieert een duidelijk afgebakende risicogroep en risicoprocedures, waarbij antibioticaprofylaxe toegediend kan worden ter preventie van bacteriële endocarditis. Op die manier kan deze richtlijn bijdragen tot een goede zorg voor deze patiënten. Daarnaast kan deze richtlijn zorgen voor het beperken van onnodig antibioticagebruik. Dit met als doel het verminderen van de schadelijke effecten van overmatig antibioticagebruik, zoals antibioticaresistentie, en bijwerkingen van antibiotica, zoals allergieën en anafylaxie. Deze richtlijn zorgt ook voor een uniform antibioticabeleid met betrekking tot de preventie van bacteriële endocarditis voor de verschillende zorgactoren binnen de eerste en in mindere mate tweede lijn.

Er is weinig kwalitatieve evidentie over dit onderwerp. Huidige gangbare richtlijnen lijken voornamelijk gebaseerd op consensus. Verder onderzoek lijkt ons aangewezen, voornamelijk wat betreft de effectiviteit van antibioticaprofylaxe bij het verminderen van de incidentie van infectieuze endocarditis. Gezien de moeilijke opzet van studies die nodig zijn om een eventueel doorslaggevend resultaat te bekomen, betwijfelen wij of er in de nabije toekomst een betere onderbouwing voor dit onderwerp beschikbaar zal zijn.

8. Bronvermelding

1. Rutherford SJ, Glenny AM, Roberts G, Hooper L, Worthington HV. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD003813. doi:10.1002/14651858.CD003813.pub5
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, 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;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
3. Leroy R, Bourgois J, Verleye L, et al. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Published online 2020.
4. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(2):9. doi:10.1007/s11908-017-0564-y
5. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(20):e963-e978. doi:10.1161/CIR.0000000000000969
6. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures*. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008. Accessed December 6, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51789/
7. Diagnosis, Management & Prevention of Infective Endocarditis | Guidelines International Network (GIN). Accessed December 6, 2023. https://guidelines.ebmportal.com/diagnosis-management-prevention-infective-endocarditis
8. Delvaux N., Vande Velde S., Philips H., Van Royen P. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. In: EBMPracticeNet; 2020:1-20 p.
9. *The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.*
10. Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter. S2k-LL (DGPK) | Guidelines International Network (GIN). Accessed December 6, 2023. https://guidelines.ebmportal.com/infektiose-endokarditis-und-endokarditisprophylaxe-im-kindes-und-jugendalter-s2k-ll-dgpk
11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-1486. doi:10.1161/CIR.0000000000000296
12. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1487-1515. doi:10.1161/CIR.0000000000000298
13. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2017;103(12):937-944. doi:10.1136/heartjnl-2015-309102
14. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ*. 2017;358:j3776. doi:10.1136/bmj.j3776
15. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2070-2076. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.518
16. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126(1):60-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281
17. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017;317(16):1652-1660. doi:10.1001/jama.2017.4287
18. Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Infective Endocarditis Hospitalizations and Antibiotic Prophylaxis Rates Before and After the 2007 American Heart Association Guideline Revision. *Circulation*. 2019;140(3):170-180. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657
19. Mackie AS, Liu W, Savu A, Marelli AJ, Kaul P. Infective Endocarditis Hospitalizations Before and After the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *Can J Cardiol*. 2016;32(8):942-948. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.021
20. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the

2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(2):141-147. doi:10.1093/ehjqcco/qcw039
21. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):317-322. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.035
22. 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;385(9974):1219-1228. doi:10.1016/S0140-6736(14)62007-9
23. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J*. 1987;8(suppl_J):379-381. doi:10.1093/eurheartj/8.suppl_J.379
24. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet Lond Engl*. 1992;339(8786):135-139. doi:10.1016/0140-6736(92)90207-j
25. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J*. 1995;16(12):1968-1974. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060855
26. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:17539447211002687. doi:10.1177/17539447211002687
27. Albakri A, Ahsan A, Vengal M, Ramacham Parambathu AK, Majeed A, Siddiq H. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures for patients at high risk of infective endocarditis - A systematic review. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. 2022;33(4):452-458. doi:10.4103/ijdr.ijdr_810_21
28. Lean SSH, Jou E, Ho JSY, Jou EGL. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(8):e077026. doi:10.1136/bmjopen-2023-077026
29. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193
30. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. 2021;8(2):e001846. doi:10.1136/openhrt-2021-001846
31. Talha KM, Dayer MJ, Thornhill MH, et al. Temporal Trends of Infective Endocarditis in North America From 2000 to 2017-A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(11):ofab479. doi:10.1093/ofid/ofab479
32. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(11):1029-1041. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.030
33. Thornhill MH, Crum A, Campbell R, et al. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. *Heart Br Card Soc*. 2023;109(3):223-231. doi:10.1136/heartjnl-2022-321519
34. Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ, et al. The Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Infective Endocarditis. *Circulation*. 2016;134(20):1568-1578. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022047
35. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc 1939*. 2009;140(10):1238-1244. doi:10.14219/jada.archive.2009.0046
36. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1495-1504. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8203
37. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;41(3):406-409. doi:10.1086/431590
38. Kelchtermans J, Grossar L, Eyskens B, et al. Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):453-458. doi:10.1097/INF.0000000000002212
39. Costa MAC da, Wollmann DR, Campos ACL, et al. Risk index for death by infective endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc Orgao Of Soc Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(2):192-200. doi:10.1590/s0102-76382007000200007
40. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20(6):566-575. doi:10.1111/1469-0691.12395
41. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation*. 2013;128(13):1412-1419. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001827
42. Friedlander AH, Couto-Souza PH. Recent infective endocarditis research findings suggest dentists prescribe prophylactic antibiotics for patients having a bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2023;28(6):e567-e571. doi:10.4317/medoral.25984
43. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, et al. Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or

Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2731-2740. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.534
44. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J*. 2018;39(7):586-595. doi:10.1093/eurheartj/ehx655
45. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2016;102(12):950-957. doi:10.1136/heartjnl-2015-308589
46. Ullah W, Khan MS, Gowda SN, Alraies MC, Fischman DL. Prosthetic Valve Endocarditis in Patients Undergoing TAVR Compared to SAVR: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2020;21(12):1567-1572. doi:10.1016/j.carrev.2020.05.034
47. Ando T, Ashraf S, Villablanca PA, et al. Meta-Analysis Comparing the Incidence of Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):827-832. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.031
48. Kundu A, Sardar P, Malhotra R, Qureshi WT, Kakouros N. Cardiovascular Outcomes with Transcatheter vs. Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2020;21(4):453-460. doi:10.1016/j.carrev.2019.08.009
49. Pereira SC, Abrantes AL, António PS, et al. Infective endocarditis risk in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;47:101249. doi:10.1016/j.ijcha.2023.101249
50. Harky A, Zaim S, Mallya A, George JJ. Optimizing outcomes in infective endocarditis: A comprehensive literature review. *J Card Surg*. 2020;35(7):1600-1608. doi:10.1111/jocs.14656
51. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-473. doi:10.1001/archinternmed.2008.603
52. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J*. 2017;38(26):2048-2056. doi:10.1093/eurheartj/ehw591
53. Jordan AM, Tatum R, Ahmad D, et al. Infective endocarditis following heart transplantation: A systematic review. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2022;36(1):100672. doi:10.1016/j.trre.2021.100672
54. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-3125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524
55. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42(12):e102-107. doi:10.1086/504385
56. Chen SJ, Liu CJ, Chao TF, et al. Dental scaling and risk reduction in infective endocarditis: a nationwide population-based case-control study. *Can J Cardiol*. 2013;29(4):429-433. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.018
57. Mohee AR, West R, Baig W, Eardley I, Sandoe JAT. A case-control study: are urological procedures risk factors for the development of infective endocarditis? *BJU Int*. 2014;114(1):118-124. doi:10.1111/bju.12550
58. Bergadà-Pijuan J, Frank M, Boroumand S, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review. *Infection*. 2023;51(1):47-59. doi:10.1007/s15010-022-01900-0
59. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, et al. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. Published online February 7, 2023. doi:10.1111/odi.14531
60. Zeng BS, Lin SY, Tu YK, et al. Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-analysis. *J Dent Res*. 2019;98(11):1204-1210. doi:10.1177/0022034519870466
61. Thornhill M. Amoxicillin Is the Most Effective Oral Antibiotic Prophylaxis Regimen for Reducing Post-Invasive Dental Procedure Bacteremia. *J Evid Based Dent Pract*. 2020;20(3):101464. doi:10.1016/j.jebdp.2020.101464
62. 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;70(8):2382-2388. doi:10.1093/jac/dkv115
63. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(11):948-959.e4. doi:10.1016/j.adaj.2019.06.017
64. Araújo Júnior AG, Costa MLVA, Silva FRP, et al. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathog Basel Switz*. 2022;11(10):1114. doi:10.3390/pathogens11101114

65. Cloitre A, Duval X, Tubiana S, et al. 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 Cirugia Bucal*. 2019;24(3):e296-e304. doi:10.4317/medoral.22818
66. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br Dent J*. 2000;189(11):610-616. doi:10.1038/sj.bdj.4800845
67. Bombassaro AM, Wetmore SJ, John MA. Clostridium difficile colitis following antibiotic prophylaxis for dental procedures. *J Can Dent Assoc*. 2001;67(1):20-22.
68. Thornhill MH, Dayer MJ, Durkin MJ, Lockhart PB, Baddour LM. Risk of Adverse Reactions to Oral Antibiotics Prescribed by Dentists. *J Dent Res*. 2019;98(10):1081-1087. doi:10.1177/0022034519863645
69. BAPCOC Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission. (2022, November). Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/content/bapcoc_gids_antiinfectieuze_behandeling_2022.pdf.
70. Alternatief aanbod voor Duodecim | Domus Medica. Accessed December 10, 2023. https://www.domusmedica.be/actueel/alternatief-aanbod-voor-duodecim

9. Appendix

1. AGREE II-tabel

	NICE: Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures	KCE: Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk	NAHM: Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis & Management of Infective Endocarditis	2015 ESC: Guidelines for the management of infective endocarditis
Scope and purpose	18/21	18/21	13,5/21	8/21
Stakeholder involvement	17/21	18/21	11/21	9/21
Rigour of development	41/56	47,5/56	22,5/56	21/56
Clarity and presentation	15,5/21	19/21	12,5/21	19/21
Applicability	11/28	15/28	14/28	10/28
Editorial independence	10/14	10/14	11/14	10/14
OVERALL ASSESSMENT	Strongly recommended	Strongly recommended	Would not recommend	Would not recommend

2. Resultaten zoekstrategie per klinisch vraag

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 1: *infective endocarditis* AND *prophylaxis*

1. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart Br Card Soc. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
2. Bergadà-Pijuan J, Frank M, Boroumand S, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review. Infection. 2023	Wordt vermeld bij klinische vraag 3
3. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. Med Kaunas Lith. 2018	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
4. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
5. Rutherford SJ, Glenny AM, Roberts G, Hooper L, Worthington HV. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2022	Geïncludeerd.
6. Cummins J, McCarthy M, Esterman A, Karve A, Lee A. Knowledge and Compliance of Dentists' and Dental Students' With Respect to Relevant Guidelines for Prescribing Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infective Endocarditis: A Systematic Review. J Evid-Based Dent Pract. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
7. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis. J Paediatr Child Health. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
8. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. PloS One. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
9. Hussein H, Montesinos-Guevara C, Abouelkheir M, Brown RS, Hneiny L, Amer YS. Quality appraisal of antibiotic prophylaxis guidelines to prevent infective endocarditis following dental procedures: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
10. Pereira SC, Abrantes AL, António PS, et al. Infective endocarditis risk in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc. 2023	Besproken bij klinische vraag 2.
11. Alexis SL, Malik AH, George I, et al. Infective Endocarditis After Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement: A State of the Art Review. J Am Heart Assoc. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.

12. Khan O, Shafi AMA, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review. Open Heart. 2016	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
13. Boumis E, Capone A, Galati V, Venditti C, Petrosillo N. Probiotics and infective endocarditis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical case and a review of the literature. BMC Infect Dis. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
14. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2016	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
15. Albakri A, Ahsan A, Vengal M, Ramacham Parambathu AK, Majeed A, Siddiq H. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures for patients at high risk of infective endocarditis - A systematic review. Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res. 2022	Geïncludeerd.
16. Beteille E, Guarana M, Nucci M. Infective endocarditis in neutropenic patients with viridans streptococci bacteraemia. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
17. Lean SSH, Jou E, Ho JSY, Jou EGL. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023	Geïncludeerd.
18. Bu̇chi A, Hoffmann M, Zbinden S, Atkinson A, Sendi P. The Duke minor criterion “predisposing heart condition” in native valve infective endocarditis - a systematic review. Swiss Med Wkly. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
19. Diz Dios P, Monteiro L, Pimolbutr K, et al. World Workshop on Oral Medicine VIII: Dentists’ compliance with infective endocarditis prophylaxis guidelines for patients with high-risk cardiac conditions: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
20. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2021	Geïncludeerd.
21. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures. J Am Dent Assoc. 2019	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
22. Ullah W, Ahmad A, Mukhtar M, Virk HUH, Sarwar U, Figueredo V. Acupuncture-Related Cardiac Complications: A Systematic Review. J Invasive Cardiol. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
23. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. Eur Heart J. 2015	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.

24. Russell EA, Walsh WF, Costello B, et al. Medical Management of Rheumatic Heart Disease: A Systematic Review of the Evidence. Cardiol Rev. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
25. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, et al. Patterns of Kingella kingae Disease Outbreaks. Pediatr Infect Dis J. 2016	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
26. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. Drug Alcohol Depend. 2017	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
27. Zeng BS, Lin SY, Tu YK, et al. Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-analysis. J Dent Res. 2019	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
28. González Navarro B, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J, Viñas M. Bacteremia Associated With Oral Surgery: A Review. J Evid-Based Dent Pract. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
29. Araújo Júnior AG, Costa MLVA, Silva FRP, et al. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathog Basel Switz. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
30. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, et al. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2023.	Wordt vermeld bij klinische vraag 3.
31. Samura M, Takada K, Hirose N, et al. Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
32. Friedlander AH, Couto-Souza PH. Recent infective endocarditis research findings suggest dentists prescribe prophylactic antibiotics for patients having a bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2023	Wordt vermeld bij klinische vraag 2.
33. Yuan SM. Acquired left ventricle-to-right atrium shunt: clinical implications and diagnostic dilemmas. Wien Klin Wochenschr. 2015	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
34. Boodman C, Gupta N, Nelson CA, van Griensven J. Bartonella quintana endocarditis: A systematic review of individual cases. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
35. Puzhko S, Eisenberg MJ, Filion KB, et al. Effectiveness of Interventions for Prevention of Common Infections Among Opioid Users: A Systematic Review of Systematic Reviews. Front Public Health. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
36. Rayanakorn A, Goh BH, Lee LH, Khan TM, Saokaew S. Risk factors for Streptococcus suis infection: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.

37. Baman JR, Medhekar AN, Jain SK, et al. Management of systemic fungal infections in the presence of a cardiac implantable electronic device: A systematic review. Pacing Clin Electrophysiol PACE. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
38. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. Heart Rhythm. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
39. Mause E, Selim M, Velagapudi M. Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature. Eur J Med Res. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
40. Thornhill M. Amoxicillin Is the Most Effective Oral Antibiotic Prophylaxis Regimen for Reducing Post-Invasive Dental Procedure Bacteremia. J Evid Based Dent Pract. 2020	Wordt besproken bij klinische vraag 4.
41. Abarbanell G, Tepper NK, Farr SL. Safety of contraceptive use among women with congenital heart disease: A systematic review. Congenit Heart Dis. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
42. Asbeutah AAA, Salem MH, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. The role of an antibiotic envelope in the prevention of major cardiac implantable electronic device infections: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 2 : *infective endocarditis* AND risk groups

1. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2017	Besproken in KCE-richtlijn
2. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral Is the New IV. Challenging Decades of Blood and Bone Infection Dogma: A Systematic Review. *Am J Med*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel
3. Rutherford SJ, Glenny AM, Roberts G, Hooper L, Worthington HV. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022	Geïncludeerd en besproken
4. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021	Niet relevant o.b.v. titel
5. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017	Niet relevant o.b.v. titel
6. Anantha-Narayanan M, Reddy YNV, Sundaram V, et al. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2020;	Geïncludeerd

7. Budea CM, Bratosin F, Bogdan I, et al. Clinical Presentation and Risk Factors of Infective Endocarditis in the Elderly: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2023	Niet relevant o.b.v. titel en abstract. (geen toegevoegde informatie over risk groups en gaat enkel over oudere populatie)
8. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel en abstract (gaat over behandeling ipv preventie)
9. Musleh R, Schlattmann P, Caldonazo T, et al. Surgical Timing in Patients With Infective Endocarditis and With Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel
10. Urina-Jassir M, Jaimes-Reyes MA, Martinez-Vernaza S, Quiroga-Vergara C, Urina-Triana M. Clinical, Microbiological, and Imaging Characteristics of Infective Endocarditis in Latin America: A Systematic Review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel
11. Harris WM, Sinha S, Caputo M, Angelini GD, Vohra HA. Surgical outcomes and optimal approach to treatment of aortic valve endocarditis with aortic root abscess - systematic review and meta-analysis. *Perfusion*. Published online October 31, 2022	Niet relevant o.b.v. titel
12. He K, Song J, Luo H, et al. Valve replacement or repair in native mitral valve infective endocarditis-Which is better? A meta-analysis and systematic review. *J Card Surg*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
13. Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, et al. Candida endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
14. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2016	Geïncludeerd en besproken
15. Rayanakorn A, Goh BH, Lee LH, Khan TM, Saokaew S. Risk factors for Streptococcus suis infection: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
16. Williams ML, Brookes JDL, Jaya JS, Tan E. Homograft Versus Valves and Valved Conduits for Extensive Aortic Valve Endocarditis with Aortic Root Involvement/Destruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aorta Stamford Conn*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
17. De Egea V, Muñoz P, Valerio M, et al. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine (Baltimore)*. 2015	Niet relevant o.b.v. titel en abstract

18. Ullah W, Khan MS, Gowda SN, Alraies MC, Fischman DL. Prosthetic Valve Endocarditis in Patients Undergoing TAVR Compared to SAVR: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2020	Geïncludeerd en besproken
19. Brankovic M, Hashemi A, Ansari J, Sharma A. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Call for Action. *Cardiol Ther*. 2023	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
20. Lean SSH, Jou E, Ho JSY, Jou EGL. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023	Besproken bij klinische vraag 1, geen extra informatie wat betreft klinische vraag 2
21. Diz Dios P, Monteiro L, Pimolbutr K, et al. World Workshop on Oral Medicine VIII: Dentists' compliance with infective endocarditis prophylaxis guidelines for patients with high-risk cardiac conditions: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
22. Ando T, Ashraf S, Villablanca PA, et al. Meta-Analysis Comparing the Incidence of Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2019	Geïncludeerd en besproken
23. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE, Simancas-Racines D. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016	Niet relevant o.b.v. titel en abstract gaat over behandeling
24. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016	Niet relevant o.b.v. titel
25. Su L, Guo J, Hao Y, Tan H. Comparing the safety of subcutaneous versus transvenous ICDs: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2021	Niet relevant o.b.v. titel
26. Joo EJ, Park DA, Kang CI, et al. Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Korean J Intern Med*. 2019	Niet relevant o.b.v. titel
27. Khan MS, Mir T, Ullah W, et al. Comparing Transcatheter Aortic Valve Replacement (AVR) With Surgical AVR in Lower Risk Patients: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiol Res*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
28. Harky A, Zaim S, Mallya A, George JJ. Optimizing outcomes in infective endocarditis: A comprehensive literature review. *J Card Surg*. 2020	Geïncludeerd en besproken
29. Yanagawa B, Mazine A, Tam DY, et al. Homograft Versus Conventional Prosthesis for Surgical Management of Aortic Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. Innov Phila Pa. 2018	Niet relevant o.b.v. titel en abstract

30. Bertolino L, Ramadan MS, Zampino R, Durante-Mangoni E. Infective endocarditis involving MitraClip© devices: a systematic literature review. *Infection*. 2023	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
31. Tao E, Wan L, Wang W, Luo Y, Zeng J, Wu X. The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis. *PloS One*. 2017	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
32. Karageorgos SA, Miligkos M, Dakoutrou M, Tsioutis C. Clinical Effectiveness, Safety Profile, and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Patients: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2016	Niet relevant o.b.v. titel
33. Olagunju A, Martinez J, Kenny D, Gideon P, Mookadam F, Unzek S. Virulent endocarditis due to Haemophilus parainfluenzae: A systematic review of the literature. *World J Cardiol*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel
34. Rindone JP, Mellen CK. Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018	Niet relevant o.b.v. titel
35. Fu G, Zhou Z, Huang S, et al. Mitral Valve Surgery in Patients With Rheumatic Heart Disease: Repair vs. Replacement. *Front Cardiovasc Med*. 2021	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
36. Bettencourt S, Ferro JM. Acute Ischemic Stroke Treatment in Infective Endocarditis: Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel
37. Wu J, Huang Y, Qiu J, Saeed B, Yu C. Is valve-sparing root replacement a safe option in acute type A aortic dissection? A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019	Niet relevant o.b.v. titel
38. Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017	Niet relevant o.b.v. titel
39. Yanagawa B, Ribeiro R, Lee J, et al. Platelet Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021	Niet relevant o.b.v. titel
40. Nielsen KM, Zwisler AD, Taylor RS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adult patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019	Niet relevant o.b.v. titel
41. Ribeiro JM, Teixeira R, Lopes J, Costa M, Pires A, Gonçalves L. Transcatheter Versus Surgical Pulmonary Valve Replacement: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel
42. Ye C, Wang C, Li Z, et al. The Effect of Combination Therapy on Mortality and Adverse Events in Patients with Staphylococcus aureus Bacteraemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Dis Ther*. 2021	Niet relevant o.b.v. titel

43. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures. *J Am Dent Assoc*. 2019	Geeft geen informatie wat betreft onderbouwing van risicogroepen vermeld in KCE
44. Kundu A, Sardar P, Malhotra R, Qureshi WT, Kakouros N. Cardiovascular Outcomes with Transcatheter vs. Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2020	Geïncludeerd en besproken
45. Friedlander AH, Couto-Souza PH. Recent infective endocarditis research findings suggest dentists prescribe prophylactic antibiotics for patients having a bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2023	Geïncludeerd en besproken
46. Borger P, Charles EJ, Smith ED, et al. Determining Which Prosthetic to Use During Aortic Valve Replacement in Patients Aged Younger than 70 Years: A Systematic Review of the Literature. *Heart Surg Forum*. 2019	Niet relevant o.b.v. titel en abstract
47. Bashir M, Harky A, Froghi S, et al. A systematic review and meta-analysis of mechanical vs biological composite aortic root replacement, early and 1-year results. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019	Niet relevant o.b.v. titel
48. Phan K, Zhao DF, Zhou JJ, Karagaratnam A, Phan S, Yan TD. Bioprosthetic versus mechanical prostheses for valve replacement in end-stage renal disease patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016	Niet relevant o.b.v. titel en abstract

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 3: *infective endocarditis* AND *dental*

1. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart Br Card Soc. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
2. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. Med Kaunas Lith. 2018	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
3. Bergadà-Pijuan J, Frank M, Boroumand S, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review. Infection. 2023	Geïncludeerd.
4. Rutherford SJ, Glenny AM, Roberts G, Hooper L, Worthington HV. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2022	Besproken bij klinische vraag 1.

5. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. Heart Lung Circ. 2018	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
6. Cummins J, McCarthy M, Esterman A, Karve A, Lee A. Knowledge and Compliance of Dentists' and Dental Students' With Respect to Relevant Guidelines for Prescribing Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infective Endocarditis: A Systematic Review. J Evid-Based Dent Pract. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
7. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. PloS One. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag.
8. Franconieri F, Join-Lambert O, Creveuil C, et al. Rothia spp. infective endocarditis: A systematic literature review. Infect Dis Now. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
9. Hussein H, Montesinos-Guevara C, Abouelkheir M, Brown RS, Hneiny L, Amer YS. Quality appraisal of antibiotic prophylaxis guidelines to prevent infective endocarditis following dental procedures: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
10. Lean SSH, Jou E, Ho JSY, Jou EGL. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023	Besproken bij klinische vraag 1.
11. Albakri A, Ahsan A, Vengal M, Ramacham Parambathu AK, Majeed A, Siddiq H. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures for patients at high risk of infective endocarditis - A systematic review. Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res. 2022	Geïncludeerd.
12. Vahabi A, Gül F, Garakhanova S, Sipahi H, Sipahi OR. Pooled analysis of 1270 infective endocarditis cases in Turkey. J Infect Dev Ctries. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
13. Budea CM, Bratosin F, Bogdan I, et al. Clinical Presentation and Risk Factors of Infective Endocarditis in the Elderly: A Systematic Review. J Pers Med. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
14. Lockhart PB, DeLong HR, Lipman RD, et al. Effect of dental treatment before cardiac valve surgery: Systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc 1939. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
15. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis. J Paediatr Child Health. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
16. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures. J Am Dent Assoc. 2019	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.

17. Diz Dios P, Monteiro L, Pimolbutr K, et al. World Workshop on Oral Medicine VIII: Dentists' compliance with infective endocarditis prophylaxis guidelines for patients with high-risk cardiac conditions: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
18. Sindoni A, Valeriani F, Protano C, et al. Health risks for body pierced community: a systematic review. Public Health. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
19. Shimizu K, Horinishi Y, Sano C, Ohta R. Infection Route of Parvimonas micra: A Case Report and Systematic Review. Healthc Basel Switz. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
20. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, et al. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2023.	Geïncludeerd.
21. Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Cureus. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
22. Zeng BS, Lin SY, Tu YK, et al. Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-analysis. J Dent Res. 2019	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
23. Araújo Júnior AG, Costa MLVA, Silva FRP, et al. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathog Basel Switz. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
24. González Navarro B, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J, Viñas M. Bacteremia Associated With Oral Surgery: A Review. J Evid-Based Dent Pract. 2017	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
25. Friedlander AH, Couto-Souza PH. Recent infective endocarditis research findings suggest dentists prescribe prophylactic antibiotics for patients having a bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2023	Besproken bij klinische vraag 2.
26. Karikoski E, Sarkola T, Blomqvist M. Dental caries prevalence in children with congenital heart disease - a systematic review. Acta Odontol Scand. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
27. Thornhill M. Amoxicillin Is the Most Effective Oral Antibiotic Prophylaxis Regimen for Reducing Post-Invasive Dental Procedure Bacteremia. J Evid Based Dent Pract. 2020	Besproken bij klinische vraag 4.

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 3: *infective endocarditis* AND *gynaecology* OR *urology* OR *gastroenterology* OR *respiratory* OR *ENT*

1. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
2. Ioannou P, Alexakis K, Baliou S, Kofteridis DP. Infective Endocarditis by Moraxella Species: A Systematic Review. J Clin Med. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
3. Mistiaen WP, Gebruers N. How to manage patients in whom malignancy and infective endocarditis are associated: a review. Scand Cardiovasc J SCJ. 2020	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
4. Dieckmann R, Boone I, Brockmann SO, et al. The Risk of Bacterial Infection After Tattooing. Dtsch Arzteblatt Int. 2016	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
5. Budea CM, Bratosin F, Bogdan I, et al. Clinical Presentation and Risk Factors of Infective Endocarditis in the Elderly: A Systematic Review. J Pers Med. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.
6. Mhanna M, Beran A, Al-Abdouh A, et al. AngioVac for Vegetation Debulking in Right-sided Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Probl Cardiol. 2022	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
7. Vahabi A, Gül F, Garakhanova S, Sipahi H, Sipahi OR. Pooled analysis of 1270 infective endocarditis cases in Turkey. J Infect Dev Ctries. 2019	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
8. Di Lorenzo A, Rindi LV, Campogiani L, et al. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia: a case report and systematic review. Chemotherapy. 2023	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
9. Kyriakoulis KG, Kollias A, Diakos GE, et al. Chlamydia pneumoniae-associated pleuropericarditis: a case report and systematic review of the literature. BMC Pulm Med. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.
10. Jiang W, Wu W, Guo R, et al. Predictors of Prosthetic Valve Endocarditis following Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. Heart Surg Forum. 2021	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel en abstract.

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 3: *infective endocarditis* en *bronchoscopy* OR gastroscopie', *colonoscopy* OR *cystoscopy* OR *endoscopy* OR *FESS*

1. Waller B, Howard J, Fess S. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation. A clinical morphologic assessment--Part I. Clin Cardiol. 1994	Niet van toepassing voor deze klinische vraag. Exclusie op basis van titel.

Literatuur bij zoekstrategie voor klinische vraag 4*: Infective endocarditis* AND *antibiotic prophylaxis*

1. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2017	wordt besproken in KCE-richtlijn
2. Bergadà-Pijuan J, Frank M, Boroumand S, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review. *Infection*. 2023;	Niet relevant voor KV4, wel besproken in KV1
3. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. *Med Kaunas Lith*. 2018	Reeds vermeld in de KCE, geen nieuwe literatuur.
4. Rutherford SJ, Glenny AM, Roberts G, Hooper L, Worthington HV. Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022	Eerder besproken, geen additionele informatie over AB regimes
5. Hussein H, Montesinos-Guevara C, Abouelkheir M, Brown RS, Hneiny L, Amer YS. Quality appraisal of antibiotic prophylaxis guidelines to prevent infective endocarditis following dental procedures: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022	Niet relevant o.b.v. titel
6. Lean SSH, Jou E, Ho JSY, Jou EGL. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;	Geen additionele informatie voor KV4, wel eerder besproken
7. Albakri A, Ahsan A, Vengal M, Ramacham Parambathu AK, Majeed A, Siddiq H. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures for patients at high risk of infective endocarditis - A systematic review. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. 2022	Geen additionele informatie voor KV4, eerder geïncludeerd
8. Cummins J, McCarthy M, Esterman A, Karve A, Lee A. Knowledge and Compliance of Dentists' and Dental Students' With Respect to Relevant Guidelines for Prescribing Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infective Endocarditis: A Systematic Review. *J Evid-Based Dent Pract*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel
9. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health*. 2017	Geëxcludeerd o.b.v. titel en abstract. Biedt geen extra informatie
10. Pereira SC, Abrantes AL, António PS, et al. Infective endocarditis risk in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023	Relevant voor KV2, niet voor KV4
11. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. *PloS One*. 2020	Niet relevant voor KV4 o.b.v. titel
12. Khan O, Shafi AMA, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review.	Time-trendstudie, niet relevant voor KV 4

Open Heart. 2016	
13. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures. *J Am Dent Assoc*. 2019	Besproken in KCE-richtlijn, geen extra informatie voor KV4
14. Diz Dios P, Monteiro L, Pimolbutr K, et al. World Workshop on Oral Medicine VIII: Dentists' compliance with infective endocarditis prophylaxis guidelines for patients with high-risk cardiac conditions: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023	Niet relevant o.b.v. titel
15. Russell EA, Walsh WF, Costello B, et al. Medical Management of Rheumatic Heart Disease: A Systematic Review of the Evidence. *Cardiol Rev*. 2018	Niet relevant o.b.v. titel en abstract voor KV4
16. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT, et al. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. Published online February 7, 2023.	Relevant voor KV3, niet voor KV4
17. Araújo Júnior AG, Costa MLVA, Silva FRP, et al. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathog Basel Switz*. 2022	Besproken
18. Zeng BS, Lin SY, Tu YK, et al. Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-analysis. *J Dent Res*. 2019	Beschreven in KCE
19. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, et al. Patterns of Kingella kingae Disease Outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2016	Niet relevant o.b.v. titel
20. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021	Time-trendstudie, besproken in KV1
21. González Navarro B, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J, Viñas M. Bacteremia Associated With Oral Surgery: A Review. *J Evid-Based Dent Pract*. 2017	Geïncludeerd bij andere KV
22. Thornhill M. Amoxicillin Is the Most Effective Oral Antibiotic Prophylaxis Regimen for Reducing Post-Invasive Dental Procedure Bacteremia. *J Evid Based Dent Pract*. 2020;	Geïncludeerd
23. Asbeutah AAA, Salem MH, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. The role of an antibiotic envelope in the prevention of major cardiac implantable electronic device infections: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020	Niet relevant o.b.v. titel

3. Matrix

Algemene informatie	
Naam student	**Linde Zwaenepoel**
Promotor	**Nicolas Delvaux**
Copromotor	
Geselecteerde Duodecim richtlijn	**Preventie van bacteriële endocarditis**
Naam student waarmee in partnerschap wordt gewerkt	**Evelien Peeters**
Academiejaar	**2021 - 2024**
Universiteit	**KU Leuven**
Vakgroep	**Huisartsgeneeskunde**

Stap 1: definieer de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en bepaal de PIPOH-elementen als basis voor je klinische vragen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Zorgt antibioticaprofylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaat die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
	patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis die een procedure ondergaan met verhoogd risico op bacteriële endocarditis	
Interventions	AB profylaxe	
Professionals	huisartsen, specialisten en tandartsen	
Outcomes	Risicoreductie van bacteriële endocarditis	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten die ingrepen ondergaan met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis	
Interventions	predisponerende risicofactoren	
Professionals	huisartsen, specialisten en tandartsen	
Outcomes	bacteriële endocarditis	
Healtcare Setting	eerste en tweede lijn, tandartsen	

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten met verhoogd risico op bacteriële endocarditis	
Interventions	medische en tandheelkundige procedures	
Professionals	huisartsen, specialisten en tandartsen	
Outcomes	bacteriële endocarditis	
Healtcare Setting	eerste en tweede lijn, tandartsen	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis die een procedure ondergaan met verhoogd risico op bacteriële endocarditis	
Interventions	Verschillende schema's antibiotica	
Professionals	huisartsen, specialisten en tandartsen	
Outcomes	geen bacteriële endocarditis	
Healtcare Setting	eerste en tweede lijn, tandartsen	

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	endocarditis	3	Diagnosis, Management & Prevention of Infective Endocarditis (Malesič, 2017) Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter. S2k-LL (DGPK) (Duitsland, 2014) Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64) (NICE, UK, 2008)	15-mrt.-22
Guideline.gov	Endocarditis Bacterial endocarditis Antibiotic prevention of bacterial endocarditis Antibiotic prevention of bacterial endocarditis in primary health care setting	263 180 21 16	Geen endocarditis in de titels	15-mrt.-22
Evidence.nhs.uk	endocarditis	14	Profylaxis against infective endocarditis (2008 - update 2016) Overige niet bruikbaar op basis van titel.	15-mrt.-22
Trip Database	Endocarditis Bacterial endocarditis Antibiotic prevention for bacterial endocarditis Antibiotic prevention for bacterial endocarditis in primary health care setting Antibiotic prevention for bacterial endocarditis in primary health care setting - guidelines	9874 3770 1087 369 115	7 relevante richtlijnen op basis van titel: - Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis (2021), - Infective Endocarditis in Adults (2016), - Prevention, diagnosis & Management of infective endocarditis (2017), - Guidelines on Prevention, Diagnosis & Treatment of Infective Endocarditis (2015), - Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults (2012), - Infective Endocarditis in Childhood (2015) - Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (2009)	15-mrt.-22
KCE	endocarditis	1	Via 'antibiotica bij de tandarts zijn zelden nodig' —> KCE Reports 332A Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk	15-mrt.-22
HGR-CSS	endocarditis	19	Geen endocarditis in de titels	15-mrt.-22
Minerva	endocarditis	0		15-mrt.-22
Farmaka	endocarditis	0		15-mrt.-22
Riziv	endocarditis	0		15-mrt.-22
Bcfi	endocarditis	14	Bloed en stolling (7) Infecties (7) Geen bruikbare	15-mrt.-22
FOD Volksgezondheid	endocarditis	0		15-mrt.-22

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)										
	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
							Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
Totaal:							0	0		
1	Profylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures	National Institute for Health and Care Excellence	UK	2008 - laatste update in 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/cg64	tussen mei 2007 en september 2007	x	0		
2	Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk	KCE	België	2020	https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_332A_Antibiotica_in_de_tandartspraktijk_Synthese.pdf	2019 (verschillende maanden, afh.	x	0		
3	Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis	American Heart Association	Amerika	2021	https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000969	origineel (2007) 1950 to 2006	0	0	Originele verouderd + weinig toelichting methodologie	voor update (2021) werd enkel gezocht naar studies i.v.m. compliance van de richtlijn en
4	Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis & Management of Infective Endocarditis	National Heart Association of Malaysia & Academy of Medicine Malaysia	Maleisië	2017	http://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/CPG/CARDIOVASCULAR/5.pdf	tot recents beschikbare data - 2016	x	0		
5	2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis	European Society of Cardiology	Europa	2015	https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384	Niet vermeld, recentste	x	0		
6	Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update	American Heart Association	Amerika	2015	https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000298	niet vermeld, recentste	0	0	weinig toelichting methodologie + enkel pediatrische populatie	

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL Profylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (NICE)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks	
Scope and purpose	1	6	6	pg 106/118 'aim and scope'.	https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/documents/prophylaxis-against-infective-endocarditis-guideline-appendices2
	2	6	6	onder 5.2 appendix 2 - key clinical questions	https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/documents/prophylaxis-against-infective-endocarditis-
	3	6	6	Onder 4.1 population (appendices)	
TOTAAL 18/21		18	18		
<					
Stakeholder involvement	4	5	5	Appendix A: Standing Committee 3 members and NICE teams	https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/resources/prophylaxis-for-infective-endocarditis-gdg-membership-list2
	5	5	5	2 patient representatitives bij GDG + ook in zoekstrategie (geen studies gevonden	
	6	7	7		
TOTAAL 17/21		17	19		
Rigour of development	7	7	7	bevat alle criteria zoals beschreven in Agree	
	8	5	6	geen duidelijke in- of exclusie criteria, wel duidelijk in tabellen waarom exclusie per artikel	
	9	6	6	Onder Clinical evidence statements en tabellen (bias, laatste kolom), per klinische vraag, GRADE gebruikt als mogelijk e.d.	
	10	5	6	Geen formele consensusprocedure, wel helder neergeschreven in tabellen	
	11	6	6	in tabellen: voor- en nadelen, health benefits, resource use e.d. beschreven	
	12	5	5	of score 6? (wel duidelijk neergeschreven)	
	13	4	4	stakeholder commentaren opgelijst, onduidelijk hoe externe validatie gebeurde en hoe dit werd geïmplementeerd	
	14	3	3	Summier beschreven, geen metholodologie vermeld, al wel update gebeurd	
TOTAAL 41/56		41	41		
Clarity and presentation	15	5	7	Beschrijving van populatie, doel, helder, duidelijk te vinden, maar niet gezegd wanneer wél antibiotica?	
	16	NVT	4	Er wordt geen profylaxe aanbevolen dus ook geen AB schema	
	17	6	5	afh. Van welk document	
TOTAAL 15,5/21		15	16		
Applicability	18	1	1	Niet teruggevonden	
	19	4	2	via tandartsvereniging is er leaflets/flowcharts voorzien	https://sdcep.org.uk/published-guidance/antibiotic-prophylaxis/
	20	4	7	econ. Evaluatie gebeurde wat betreft kosten AB (section 2.6.4), niet duidelijk te vinden, niet concreet voor volledige aanbeveling?	
	21	2	1	NICE has commissioned the Clinical Accountability, Service Planning and Evaluation (CASPE) Research Unit and Health Quality Service (HQS) to develop the audit criteria for all its guidance as part of its implementation strategy	
TOTAAL 11/28		11	11		
Editorial independence	22	3	4	overheids gefinancieerd? Niet duidelijk/expliciet vermeld	
	23	6	7		https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/documents/prophylaxis-against-infective-endocarditis-gdg-declarations-of-interests2
TOTAAL 10 /14		9	11		
OVERALL ASSESSMENT		6	6	**REMARKS**	
Strongly recommend		**X**	**x**	**Methodiek in het algemeen heel uitgebreid beschreven, reproduceerbaar (wel enkele verschillende documenten wat het soms moeilijker te vinden maakte)**	
Recommend (with provisos / alterations)					
Would not recommend					
Unsure					

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL KCE: Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	Inleiding
	2	6	7	Aparte research vragen in uitgebreide engelse document, volgens PICO , dus met de critaria volgens agree II
	3	4	5	Niet gespecifieerd volgens leeftijd, 'medisch fitte patiënten is vage omschrijving, subjectief te beoordelen.
TOTAAL 18/21		17	19	
Stakeholder involvement	4	5	7	appendix 1, wel methodol expert, geen microbioloog in kerngroep
	5	6	4	strategie van hoe ze betrokken werden is vermeld. Niet duidelijk wat bijdrage was/ heeft opgeleverd
	6	7	7	Zie onder: Voor welke gebruikers is de richtlijn bedoeld?
TOTAAL 18/21		18	18	
Rigour of development	7	6	6	Bevat alle criteria, zoekstrategie is bijgevoegd, reproduceerdbaar
	8	7	6	duidelijk omschreven (exclusie, flowcharts, per onderzoeksvraag inclusie en exclusiecriteria van study design
	9	6	6	alg onder quality assesment, per onderzoekstopic onder titel evidence base
	10	4	6	Geen formele methode gebruikt, wel duidelijk beschreven
	11	6	7	In tabellen met other consideration
	12	7	4	in uitgebreide document heel duidelijk
	13	6	7	onder 2.5 externe beoordeling, beschrijving hoe getoetst, uit relevante disciplines,..
	14	5	6	duur beschreven, uitspraak over herziening, summier qua mehodologie, geen criteria voor opstart
TOTAAL 47,5/56		47	48	
Clarity and presentation	15	6	7	concreet, zo nodig met verduidelijkingen, onzekerheid uit wetenschap blijkt ook in aanbeveling
	16	7	7	AB regimes voorgesteld, keuzemogelijkheden lijken hier niet van toepassing
	17	6	5	weerspiegelen kernboodschappen, duidelijke kaders
TOTAAL 19/21		19	19	
Applicability	18	4	6	onder verspreiding en implementatie, deels onderbouwd, doen wel 1 voorstel
	19	4	7	feedback aan tandartsen? , info over hoe verspreiding
	20	4	1	per klinische vraag wel beoordeling van kosten, verwacht wordt dat kosten effectief want minder AB
	21	3	1	Niet echt terug te vinden - zou wel kunnen afgeleid worden uit aanbevelingen
TOTAAL 15/28		15	15	
Editorial independence	22	7	6	the sole mission of the KCE is providing scientifically valid information.
	23	3	4	Decleration of interest: niet in detail terug te vinden
TOTAAL 10/14		10	10	

OVERALL ASSESSMENT		5	5	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**x**	**Goede methodologie, veel terug te vinden, reproduceerdbaar**
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL: Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis & Management of Infective Endocarditis (NAHM)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	4	5	eerder vaag omschreven
	2	4	5	Niet duidelijk volgens PICO
	3	4	5	These guidelines are targeted at all age groups in the population at risk of IE and/or those who present in any form and severity of IE. Vaag omschreven
TOTAAL 13,5/21		12	15	
Stakeholder involvement	4	5	6	tabel in begin artikel, geen methodologisch expert
	5	1	1	niet beschreven
	6	4	5	onder target group, brede groep, tandartsen niet expliciet vermeld
TOTAAL 11/21		10	12	
Rigour of development	7	4	5	Beschrijving van databanken, periode, zoektermen, eerder kort. Reproduceerdbaar?
	8	3	4	taal, soorten studies beschreven, eerder algemeen, niet reproduceerbaar
	9	3	1	geen beschrijving van kwaliteit van bewijs, wel vermelding GRADE
	10	3	5	vaag omschreven : The members of the expert panel appraised all the literature retrieved in a systematic manner…
	11	1	1	geen expliciete data, geen rapportage
	12	1	3	Onduidelijk verband, geen bewijstabellen of dergelijke
	13	3	4	externe beoordelaars ja, maar niets over methodologie
	14	3	1	beknopt vermeld op website
TOTAAL 22,5/56		21	24	
Clarity and presentation	15	3	4	Sommige eerder concreet, andere vaag beschreven
	16	4	5	vaak nvt, vb wel igv allergie of resistentie
	17	4	5	kaders, samenvatting in begin, stroomdiagram wat betreft diagnose, niet nabij samenvatting van bewijs
TOTAAL 12,5/21		11	14	
Applicability	18	3	4	Niet echt onderbouwd, the succesful implementations would require…
	19	3	3	enkel iets over verspreiding, geen extra tools
	20	2	1	Zeggen dat geen extra kosten voorzien, lijkt mij toch niet helemaal onderbouwd
	21	5	7	2 concrete indicatoren vermeld, zouden er meer kunnen zijn (en haalbaardere?)
TOTAAL 14/28		13	15	
Editorial independence	22	5	6	onder sources of funding
	23	5	6	gewoon vermelding dat er geen waren
TOTAAL 11/14		10	12	

OVERALL ASSESSMENT	3	4	**REMARKS**
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend	**x**	**x**	
Unsure			**Geen sterke wetenschappelijke onderbouwing**

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	4	3	niet heel expliciet of concreet, omvat nl ook veel domeinen
	2	2	1	geen expliciete klinische vragen, criteria niet aanwezig
	3	2	4	niet expliciet, afhankelijk van elke aparte aanbeveling?
TOTAAL 8/21		8	8	
Stakeholder involvement	4	3	4	enkel cardiologen, geen methodologisch expert,
	5	1	1	niet beschreven of patiënten betrokken werden
	6	4	5	eerder vaag, bv niet expliciet vermeld dat ook voor tandartsen
TOTAAL 9/21		8	10	
Rigour of development	7	1	2	geen vermelding van databanken, periode, zoektermen,…
	8	1	2	niet vermeld
	9	3	3	gebruik van grade en levels of evidence, sporadische vermelding van beperkingen van literatuur
	10	3	4	geen helderheid over consensus, besluitvorming ed, wel vermelding van consensuspannels.
	11	3	4	wat betreft ons onderdeel (profylaxe) wel risk benefit analyse, maar niet systematisch of reproduceerdbaar
	12	3	4	heel beperkt, eerder als referenties in tekst erbij, weinig concreet verband
	13	3	4	vermeld dat dit gebeurd, niet meer
	14	1	1	niet vermeld
TOTAAL 21/56		18	24	
Clarity and presentation	15	6	7	veelal wel heldere en concrete aanbevelingen
	16	6	7	duidelijk in tabellen e.d.
	17	5	7	veelal in tabellen, sommige onderwerpen enkel beschrijvend, geen duidelijke kaders dan
TOTAAL 19/21		17	21	
Applicability	18	1	1	implementation programs are needed'
	19	6	5	vage beschrijving van wat ontwikkeld wordt (summary slides, booklets, ..) , via website wel iets te vinden
	20	2	1	geen vermelding van kosten, bij onderdeel profylaxe wel iets over cost ineffective..
	21	2	2	Geen expliciete indicatoren vermeld
TOTAAL 10/28		11	9	
Editorial independence	22	5	6	The Task Force received its entire financial support from the ESC without any involvement from the healthcare industry. Veel cardiologen wel betrokken in onderzoeken gesponsord door…
	23	4	5	goed beschreven, maar niet welke maatregelen getroffen om om te gaan met conflicterende belangen
TOTAAL 10/14		9	11	
OVERALL ASSESSMENT		3	3	**REMARKS**
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend		**X**	**x**	**heel onduidelijke wetenschappelijke opbouw van richtlijn**
Unsure				

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: titel Duodecim-richtlijn: Preventie van Bacteriële Endocarditis		
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Niet van toepassing.	Niet van toepassing.	Niet van toepassing.
Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen bij patiënten met: • Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepreparatie; (a) • Eerdere infectieuze endocarditis; (b) • Niet-herstelde cyanotische congenitale hartaandoening, met inbegrip van palliatieve shunts en kanalen; (c) • Gecorrigeerde congenitale hartaandoening met residuele afwijkingen op de plaats of grenzend aan de plaats van een prothesepatch of prothesemateriaal; (d) • Congenitale hartafwijking hersteld met prothesemateriaal, shunts en kanalen en patiënten met sluiting van het materiaal, ongeacht of deze operatief of d.m.v. katheterinterventie aangebracht werden, gedurende de eerste 6 maanden na de ingreep; (e) • Hartransplantatie die cardiale valvulopathie ontwikkelen. (f)	Niet vermeld (a, b, c, d, e, f)	Niet vermeld (a, b, c, d, e, f)
Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Profylactische behandeling is aangewezen bij procedures waarbij scheuren in de slijmvliezen mogelijk of waarschijnlijk leiden tot bacteriëmie. Dergelijke interventies zijn b.v.: • Tand- of parodontale procedures die vaak gepaard gaan met bloedend tandvlees (tandextractie, curettage) of met periapicale manipulatie (wortelkanaalbehandeling, resectie); (g) • Reinigen van het dentale steunweefsel (verwijderen van subgingivale tandsteen, scaling) uitgevoerd door een tandarts of een tandheelkundig assistent; (h) • Drainage van maxillaire sinussen; (i) • Tonsillectomie, adenoïdectomie; (j) • Bronchoscopie bij invasieve procedures. (k) Bij procedures op de urinaire of gastro-intestinale tractus moet een mogelijke infectie in het operatiegebied vóór de procedure behandeld worden (tenzij de procedure noodzakelijk is om de infectie te behandelen). (l)	Niet vermeld (g, h, i, j, k, l)	Niet vermeld (g, h, i, j, k, l)
Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Oraal Eerstelijnsbehandeling • Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg. (m) Oraal - Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt). (n) • Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (o) • Azithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (p) • Roxithromycine: een enkele dosis van 300 mg, voor kinderen 10 mg/kg. (q) • Clarithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (r) Intraveneus Eerstelijnsbehandeling • Ampicilline: Infuus van 2 g, voor kinderen 50 mg/kg. (s) Intraveneus - Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefuroxim: Infuus van 750 mg - 1,5 g, voor kinderen 60 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (t) • Clindamycine: Infuus van 600 - 900 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (u) De profylaxe moet altijd bescherming bieden tegen de viridans-streptokokkengroep. Indien een patiënt reeds vóór de procedure antibiotica kreeg, wordt het antibioticum voor endocarditisprofylaxe gekozen uit een andere farmacologische klasse dan deze die reeds in gebruik is. Zo kan bijvoorbeeld bij een patiënt die tot een risicogroep behoort en die reeds penicilline kreeg, indien nodig clindamycine of een macrolide gekozen worden bij een bloederige behandelingsprocedure. (v)	Niet vermeld (m, n, o, p, q, r, s, t, u ,v)	Niet vermeld (m, n, o, p, q, r, s, t, u ,v)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 1: Profylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (NICE)		
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn:		
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/ praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely	'Is not recommended' Geen verdere uitleg over deze manier van verwoorden. Hanteren GRADE-systeem niet.	Niet vermeld
Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	Healthcare professionals should regard people with the following cardiac conditions as being at increased risk of developing infective endocarditis: • acquired valvular heart disease with stenosis or regurgitation (a) • hypertrophic cardiomyopathy (b) • previous infective endocarditis (c) • structural congenital heart disease, including surgically corrected or palliated structural conditions, but excluding isolated atrial septal defect, fully repaired ventricular septal defect or fully repaired patent ductus arteriosus, and closure devices that are judged to be endothelialised (d) • valve replacement. (e)	Geen grade of recommendation Bewoording: 'Should' -> Strong recommendation (a, b, c, d, e)	The Committee also noted that, from this particular update, the evidence is still inconclusive to assess for those within the potential high-risk groups, who would have poorer outcomes (e.g. there was inconsistent evidence on mortality, cardiac surgery, stroke and recurrent IE, however the increased risk of mortality in people with prosthetic valves was noted). p. 38 (a, b, c, d, e)
Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely: • for people undergoing dental procedures (f) • for people undergoing non-dental procedures at the following sites: ○ upper and lower gastrointestinal tract (g) ○ genitourinary tract; this includes urological, gynaecological and obstetric procedures, and childbirth (h) ○ upper and lower respiratory tract; this includes ear, nose and throat procedures and bronchoscopy. (i) ○ The evidence reviews for this guideline covered only procedures at the sites listed in this recommendation. Procedures at other sites are outside the scope of the guideline (see the scope for details). (j)	Geen Grade of recommendation Bewoording: 'not recommended routinely' -> geen verdere uitleg over deze bewoording (f, g, h, i, j)	Overall, the Committee felt there is very limited evidence on this subject and there was high uncertainty due to the poor quality of the majority of the included studies. P. 47 Overall, the Committee agreed that the evidence was of poor quality, and the evidence does not contribute much into the investigation of the hypothesis: 'people at risk --> undertaking interventional procedures --> bacteraemia --> the development of IE'. P. 72 (f, g, h, i, j)
Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely'	Geen Grade of recommendation	The committee agreed that the evidence was of poor quality for investigation of whether antibiotic prophylaxis reduces the level and duration of bacteraemia and therefore the development of IE. (p. 109)

Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang			
Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
- Ja, zie appendix D, zie PICO p. 84 en p. 100 (revieuw question 6a en 7A)	Ja, zie 'Evidence to recommendations P. 94 Overall, the committee concluded that there is insufficient evidence to recommend prophylactic use of antibiotics in those at risk of IE undergoing interventional procedures.' p. 109 (7a): 'Overall, the Committee concluded that although in some studies, antibiotic prophylaxis reduces the frequency of detection of bacteraemia post procedure, antibiotic prophylaxis does not eliminate bacteraemia following dental/non-dental procedures. The committee agreed that the evidence was of poor quality for investigation of whether antibiotic prophylaxis reduces the level and duration of bacteraemia and therefore the development of IE.'	Ja	NICE aanbevelingen lijken heel erg op consensus gebaseerd omwille van groot gebrek aan bewijs.

Ja, zie tabel appendix C (addendum) - Review question 1a, 1b en 2. Duidelijke beschrijving volgens PICO. (a, b, c, d, e)	Ja, per vraag opsomming (addendum) - 2.2.3 Clinical evidence statement (Vraag 1a, 1b en 2), oa. gebruik makend van ODDs P. 35-36 (a, b, c, d, e)	Ja, behalve voor cardiac hypertrophy. Vergelijking russen clinical evidence statements (2.2.3) en recommendations 2.2.4 evidence to recommendations (p. 37): toelichting van sterkte van bewijs, is hier zwak. Meeste evidentie voor risicofactor 'previous endocarditis'. (a, c, d, e) geen consistentie tussen samenvatting van evidentie en formulering voor 'cardiac hypertrophy' (b)	

Ja, zie tabel appendix C (addendum) - Review question 3 en 4 (f, g, h, i, j)	Ja, addendum - 2.3.3 Clinical evdience statement en 2.4.3 (Vraag 3 en 4) p. 46, 70-71, per procedure, ook beschrijving van intensiteit en duur van bacteriëmie (f, g, h, i, j)	Ja, vergelijking tussen clinical evidence statements (2.3.3 en 2.4.3) met recommendations Reommendations (uitleg uit tabellen): evidentie en limitations (f, g, h, i, j)	

Ja, zie tabel appendix C (addendum) - Review question 6a en 7a (prima!)	2.6.3 (p 87) en 2.7.3 (p 106, 107 en 108); zeer uitgebreide opsomming van bewijs, onderverdeling: - tijdstip van meting van bacteriaemie - levels van intensiteit van bacteriaemie - onderverdeeld over procedures (dental, genito-urinair, repiratoir, gastro-intestinaal) - adverse events waar mogelijk.	p. 97. Zeer uitgebreide beschrijving, tabel 2.6.5 evidence of recommendations, overzicht van - relative value of different outcomes - quality of evidence - harm/benefit - other considerations 2.7.5 Evidence of recommendations, p. 108	Ook evaluatie van economisch impact en kosten-effectiviteit.

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
6a: 3 extra studies geïncludeerd voor de update: 1 retrospective cohortstudie, 2 case-controlstudies 7a: 19 studies were included: 16 RCT, 1 meta-analysis, 1 systematic review and prospective cohort.	Cochrane En Pubmed: 'infective endocarditis AND prophylaxis', systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 42 zoekresultaten, waarvan 4 geïncludeerd bij deze klinische vraag.	infective endocarditis AND prophylaxis',	Nog zelf zoeken naar recentere studies over bacteriëmie? Relevant om op te zoeken naar het verband tussen bacteriëmie en risico op bacteriële endocarditis. Frequent opmerking bij huidige richtlijnen dat dit geen goed surrogaat is.	Ja en nee.	Gaat in tegen de huidige richtlijn van van KCE, en ook tegen de algemene trend in de meeste Europese landen. Echter qua onderbouwing en qua gezondheidszorgcontext lijkt België ons vergelijkbaar met UK en daardoor deze richtlijnen wel toepasbaar.
2.2.2 Methods - Summary of included studies: Info gehaald uit veel verschillende studies, niet 1 belangrijke overkoepelende studie/ richtlijn. (a, b, c, d, e)	Cochrane En Pubmed: *infective endocarditis* AND risk groups, systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 48 zoekresultaten, waarvan 8 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (a, b, c, d, e)	Cochrane: endocarditis Pubmed: Endocarditis (risk population[MeSH Terms]) AND (bacterial endocarditis[MeSH Terms]) (bacterial endocarditis[MeSH Terms]) AND (procedures at risk[MeSH Terms]) (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j)		Overeenkomst tussen doelgroep en patiëntengroep. UK is tot nu toe enige land ter wereld waar geen standaard AB profylaxe meer wordt toegediend. Tot nu toe in alle andere landen, ook België, dus wel een ander beleid, cfr. ESC. De NICE toepassen lijkt in die zin niet evident. In basis aanbeveling wel aandacht voor shared-decision making en wens van de patiënt.	UK is tot nu toe enige land ter wereld waar geen standaard AB profylaxe meer wordt toegediend. Tot nu toe in alle andere landen, ook België, dus wel een ander beleid, cfr. ESC. De NICE toepassen lijkt in die zin niet evident.
2.3.2 en 2.4.2 Methods - Summary of included studies: Info gehaald uit veel verschillende studies, niet 1 belangrijke overkoepelende studie/ richtlijn. (f, g, h, i, j)	Cochrane En Pubmed: infective endocarditis AND dentals, infective endocarditis AND gynaecology OR urology OR gastroenterology OR respiratory OR ENT, en infective endocarditis en bronchoscopy OR gastroscopie', colonoscopy OR cystoscopy OR endoscopy OR FESS. Systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 38 zoekresultaten, waarvan 3 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (f, g, h, i, j)				
Vraag 6a, met eindpunt endocarditis: slechts 3 studies, oud, slechte kwaliteit Vraag 7a, met eindpunt bacteriaemie: veel studies, niet 1 belangrijke overkoepelende studie (verschillende procedures en qspecialismen)	Cochrane En Pubmed: 'infective endocarditis AND antibiotic prophylaxis', systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 23 zoekresultaten, waarvan 2 geïncludeerd bij deze klinische vraag.	PICO Outcome eventueel onderscheid endocarditis en bacteriemie		Nee	Op zich qua AB-beleid best op Belgische richtlijnen te bekijken. Echter, NICE beveelt geen AB profylaxe aan, in die zin speelt dit minder een rol.

STAP 4.2 tot 4.5

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 2: KCE : Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk		
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: tandartsen en huisartsen		
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/ praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Profylactische antibiotica kunnen worden overwogen bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan.	Very weak'	Very low'
Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	• De volgende patiënten worden geacht een hoog risico op infectieuze endocarditis te hebben: Patiënten met een protheseklep of met prothetisch materiaal dat werd gebruikt voor het herstellen van een hartklep (a);	Zwak/weak (a, b, c, d, e)	
	• Patiënten met een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis (b);		
	• Patiënten met een aangeboren hartaandoening: ○ Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen (c);		
	○ Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure (d);		
	○ Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst (e).		
Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Invasieve tandheelkundige ingrepen zijn ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (f).	Zwak/weak (f)	Zeer laag/very low (f)
Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Advies voor de klinische praktijk: Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen bij volwassenen: • Een dosis van 2 g amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of, (g)	Niet vermeld (g, h, i, j)	Niet vermeld (g, h, i, j)
	• Bij penicilline allergie: 600 mg clindamycine* 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling. (h)		
	Bij gebruik van antibiotische profylaxe, wordt het volgende regime aanbevolen bij kinderen: • Een dosis van 50 mg/kg lichaamsgewicht amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of, (i)		
	• Bij penicilline allergie: 20 mg/kg lichaamsgewicht clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige ingreep. (j)		

Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op samenhang			
Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
Ja, zie tabel 29: beschreven PICO. Vermelden als exclusiecriteria: patiënten met pacemaker. Met inclusiecriteria: alle patiënten 'at high risk' en 'dental procedures', wordt over genomen uit ESC. Bij important outcome wordt ook 'bacteriëmie' gebruikt, surrogaat outcome'	Ja, zie conclusions vanaf 106 (beschrijvend) en p. 109.	Ja, weinig evidentie voor en weinig evidentie tegen: zeer voorzichtige formulering met bewoording 'can be considerd'	
Gedeeltelijk. (zie pagina 106, Engelstalige richtlijn). Er wordt niet gezocht naar welke 'patients at high risk' zijn, wel wordt gezocht of profylactische AB een plaats heeft. (a, b, c, d, e)	Ja, conclusion p. 109, maar 'patients at high risk' wordt hier niet besproken. (a, b, c, d, e)	ja, p. 110: 'balance between clinical benefits and harms' Echter wel: - geen duiding over 'patients at high risk' (a, b, c, d, e)	ESC voldeed eigenlijk niet aan onze Agree-II, geen goed uitgewerkte richtlijn (a, b, c, d, e, f)
Gedeeltelijk (zie pagina 106, Engelstalige richtlijn). Er wordt niet gezocht naar welke 'procedures at risk' zijn, wel wordt gezocht of profylactische AB een plaats heeft. (f)	Ja, conclusion p. 109, maar 'procedures at risk' wordt hier niet besproken (f)	ja, p. 110: 'balance between clinical benefits and harms' Echter wel: - duiding rond 'procedures at risk': over genomen uit ESC (f)	
Ja (table 29, Antibiotic prophylaxis in patients at (high) risk of infective endocarditis). Daarnaast ook tekst p.109. (g, h, i, j)	Nee, evidentie wordt niet in samenvatting opgenomen. In samenvatting wordt enkel gesproken over klinische vraag A (onze 1e en 2e vraag). p. 109 (g, h, i, j)	Ja, maar geen vermelding van sterkte van aanbeveling. Aanbeveling is direct gebaseerd op ESC. (g, h, i, j)	Eerder een clinical practice guidance ipv harde aanbeveling. Lijkt meer op een consensus/kopie, maar niet zo benoemd. Geen discussie over types AB, wel over harm/benefit van wel of geen AB (g, h, i, j)

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
NICE, Cahill (systematic review) meest omvangrijk van gebundelde evidentie, Khan, Pasquali.	Cochrane En Pubmed: 'infective endocarditis AND prophylaxis', systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 42 zoekresultaten, waarvan 4 geïncludeerd bij deze klinische vraag.	(endocarditis) AND (profylaxis)		Ja, Belgische richtlijn, opgesteld door KCE.	Iets beter onderbouwd dan overige klinische vragen, waar meer overname van ESC. Zelf in vraag gesteld en nazicht via verschillende studies.
Baseren zich op volgende guidelines: AHA (duidelijke onderbouwing/trationale) en ESC (a, b, c, d, e)	Cochrane En Pubmed: *infective endocarditis* AND risk groups, systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 48 zoekresultaten, waarvan 8 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (a, b, c, d, e)	(infectiveendocarditis) AND (risk groups) (endocarditis) AND (dental) - RCT & systematic reviews 2015-2022 (a, b, c, d, e, f)	Zeer brede (voorlopige?) zoekstrategie. Levert mogelijks geen antwoord op onze 2 vragen: 'patients at risk' en 'procedures at risk'. Dit wordt tot nu to steeds al als evidentie aangenomen. Voor ons nodig om hierin dan een nauwere zoekstrategie te formuleren? (a, b, c, d, e, f)	Ja, Belgische richtlijn over antibioticagebruik, rekening houdend met lokale resistentiepatronen. Nadeel: gaat enkel over tandheelkundige procedures, duodecim is daarentegen breder. Geen culturele conflicten. (a, b, c, d, e)	
Eigenlijk weinig onderbouwing waarom specifieke 'procedures at risk' (kopie uit ESC) —> Dit zelf volledig met PICO uit te zoeken? (f)	Cochrane En Pubmed: infective endocarditis AND dentals, infective endocarditis AND gynaecology OR urology OR gastroenterology OR respiratory OR ENT, en infective endocarditis en bronchoscopy OR gastroscopie', colonoscopy OR cystoscopy OR endoscopy OR FESS. Systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 38 zoekresultaten, waarvan 3 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (f)				
Hogere dosis amoxicilline; Zeng et al. 2019 Cahill et al; wel of geen AB (zie Effectiveness of prophylactic antibiotics, p. 106) (g, h, i, j)	Cochrane En Pubmed: 'infective endocarditis AND antibiotic prophylaxis', systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 23 zoekresultaten, waarvan 2 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (g, h, i, j)	Cochrane En Pubmed: 'infective endocarditis AND antibiotic prophylaxis', systematic reviews en meta-analyses vanaf 2015: 23 zoekresultaten, waarvan 2 geïncludeerd bij deze klinische vraag. (g, h, i, j)		Ja, Belgische richtlijn over antibioticagebruik. Gevonden info niet steeds uit Belgische studies, bij de externe experten was microbioloog betrokken. (g, h, i, j)	

		Stap 4.6 inhoud EBM-informatie	
	Welke Belgische bron?	Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bron	Welke adviezen dienen zeker meegenomen te worden bij adaptatie van de aanbeveling van Duodecim?
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Folia BCFI (2014)	De evidentie dat antibacteriële profylaxe het risico van endocarditis vermindert, is zeer zwak. Omwille van de ernstige gevolgen van infectieuze endocarditis, stellen de meeste richtlijnen dat bij een tandheelkundige ingreep antibioticaprofylaxe in een beperkt aantal gevallen toch aangewezen is. Het betreft enkel patiënten met hartafwijkingen geassocieerd aan een hoog risico van ongunstige prognose van endocarditis, en dit slechts bij een tandheelkundige ingreep die gepaard gaat met manipulatie van het tandvlees of weefsel in het periapicaal gebied, of met perforatie van de mondmucosa.	
	Bapcoc	Profylactische antibiotica kunnen overwogen worden bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan.	Voorzichtige manier van formuleren: 'kan overwogen worden'.
Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	Folia BCFI (2014)	Kunstkleppen (zowel biologische als mechanische, met inbegrip van homogreffen), en na heelkundig klepherstel. Vroegere infectieuze endocarditis. • De volgende congenitale afwijkingen: Niet-herstelde cyanogene congenitale hartafwijkingen, met inbegrip van palliatieve shunts en verbindingen • Volledig herstelde congenitale hartafwijkingen met behulp van prothetisch materiaal of toestel, hetzij chirurgisch geplaatst hetzij via endovasculaire interventie: enkel in de eerste 6 maanden na de procedure • Harttransplantatie met ontstaan van klepaantasting (sinds 2009 niet langer aanbevolen door de ESC)	Harttransplantatie?
	Bapcoc	Patiënten met een protheseklep of met prothetisch materiaal dat werd gebruikt voor het herstellen van een hartklep Patiënten met een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis • Patiënten met een aangeboren hartaandoening: Cyanotisch aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen • Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure • Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst.	Bij Bapcoc specifieke vermelding dat AB profylaxie niet aanbevolen is bij harttransplantpatiënten met kleplijden
Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Bapcoc	Invasieve tandheelkundige ingrepen zijn ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling).	
Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Folia BCFI (2014)	Patiënten niet allergisch aan penicillines: Amoxicilline oraal (alternatief ampicilline im of iv) Volwassene: 2g, Kind: 50 mg/kg (max 2g) • Patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie - Cefalexine oraal Volwassene: 2g, Kind: 50 mg/kg - Cefadroxil oraal Volwassene: 2g, Kind: 30 mg/kg • Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie - Clindamycine oraal Volwassene: 600 mg, Kind: 20 mg/kg (max 600 mg) - Clarithromycine of azithromycine oraal Volwassene 500 mg, Kind 15 mg/kg	Niet-IgE gemedieerde allergie meenemen?
	Bapcoc	• - Amoxicilline oraal (alternatief ampicilline im of iv) Volwassene: 2g, Kind: 50 mg/kg (max 2g) • Bij penicilline-allergie - Clindamycine oraal Volwassene: 600 mg, Kind: 20 mg/kg 30 tot 60 minuten voor de tandheelkundige ingreep	

STAP 5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Titel Duodecim richtlijn:	Preventie van bacteriële endocarditis
Internationale richtlijnen en Belgische informatie waarmee werd vergeleken:	1. Profylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (NICE) 2. KCE : Richtlijn voor het Rationeel Voorschrijven van Antibiotica in de Tandartspraktijk 3. Bapcoc 2022 4. Folia Pharmacotherapeutica (2014), Volume 41, nr 7
Algemene opmerkingen Duodecim-richtlijn die van belang zijn bij eventuele adaptatie:	

		BESLUIT			
	Aanbeveling uit de Duodecim guideline	Aanbeveling adapteren ? ja / neen	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces [Vermeld hier de bronnen/referenties waarmee je rekening hebt gehouden bij je besluit om al dan niet te adapteren.]	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes	Geadapteerde aanbeveling
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen.	Ja	1. NICE 2. KCE 3. Bapcoc 4. Folia		AB profylaxe voor bacteriële endocarditis kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een risicovolle medische of tandheelkundige procedure ondergaan.
Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen bij patiënten met: • Hartkleprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepreparatie; (a) • Eerdere infectieuze endocarditis; (b) • Niet-herstelde cyanotische congenitale hartaandoening, met inbegrip van palliatieve shunts en kanalen; (c) • Gecorrigeerde congenitale hartaandoening met residuele afwijkingen op de plaats of grenzend aan de plaats van een prothesepatch of prothesemateriaal; (d) • Congenitale hartafwijking hersteld met prothesemateriaal, shunts en kanalen en patiënten met sluiting van het materiaal, ongeacht of deze operatief of d.m.v. katheterinterventie aangebracht werden, gedurende de eerste 6 maanden na de ingreep; (e) • Harttransplantatie die cardiale valvulopathie ontwikkelen. (f)	Ja (a, b, c, d, e, f)	1. NICE 2. KCE (a, b, c, d, e, f)	Terugvinden van zowel 'eerdere infectieuze endocarditis en prothesen' in al onze bronrichtlijnen. Onderbouwd in NICE en deel van de 'risk group' zoals ESC ze definieert en algemeen aanvaard is. (a, b) Congenitale aandoeningen: beschrijving van KCE is helderder dan van NICE (met grotendeels overlap van groepen). KCE, baseert zich op ESC, wat algemeen meest gebruikte richtlijn is. (belang zelfde formulering/homogeniteit onder richtlijnen). (c, d, e) Verworven klepafwijkingen: - Wordt algemeen beschouwd als moderate risk (AHA, ESC). NICE vermeld dit wel als hoogrisico (maar high risk of bias, beperkt aantal studies). AHA legt uit waarom wel hogere mortaliteit (namelijk voornamelijk andere micro-organismen, echter weinig gezondheidswinst, aangezien er een zeer grote groep extra AP zou krijgen, terwijl deze micro-organismen niet volledig onder dit spectrum. Harttransplantatiepatiënten met kleplijden: wordt doorgaans aanbevolen geen AP te geven. De wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is niet duidelijk. Wij bevelen aan deze groep geval per geval individueel te beoordelen en te overleggen met het behandelende (multidisciplinaire) team te overleggen wanneer prophylaxe nodig is bij ondergaan van risicovolle procedures (zie Swiss, ESC/KCE, AHA). (f)	Volgende patiënten worden gedefinieerd als hoogricisopatiënten. Bij deze patiënten kan toediening van antiobioticaprophylaxe overwogen worden: • Hartkleprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepherstel (a) • Eerdere infectieuze endocarditis; (b) • Patiënten met een aangeboren hartaandoening: o Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen; (c) • o Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure; (d) • o Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst. (e) • Harttransplantatiepatiënten (f)
Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Profylactische behandeling is aangewezen bij procedures waarbij scheuren in de slijmvliezen mogelijk of waarschijnlijk leiden tot bacteriëmie. Dergelijke interventies zijn b.v.: • Tand- of parodontale procedures die vaak gepaard gaan met bloedend tandvlees (tandextractie, curettage) of met periapicale manipulatie (wortelkanaalbehandeling, resectie); (g) • Reinigen van het dentale steunweefsel (verwijderen van subgingivale tandsteen, scaling) uitgevoerd door een tandarts of een tandheelkundig assistent; (h) • Drainage van maxillaire sinussen; (i) • Tonsillectomie, adenoïdectomie (j) • Bronchoscopie bij invasieve procedures. (k) Bij procedures op de urinaire of gastro-intestinale tractus moet een mogelijke infectie in het operatiegebied vóór de procedure behandeld worden (tenzij de procedure noodzakelijk is om de infectie te behandelen). (l) Antibioticaprofylaxe om infectieuze endocarditis te voorkomen is niet nodig bij volgende procedures: • Tandheelkundige ingrepen zonder bloeding (tandheelkundige vulling, wortelkanaalbehandeling zonder contact met het periapicale gebied); (m) • Lokale anesthesie in de mond; (n) • Aanbrengen van een gebitsprothese; (o) • Dentale reiniging met tandpasta; (p) • Gastroscopie; (q) • Coloscopie; (r) • TURP (transureterale resectie van de prostaat); (s) • Gynaecologische en verloskundige procedures; (t) • Arbeid en bevalling. (u)	Ja (g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u)	1. NICE 2. KCE (g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u)	Gebaseerd op aanbevelingen KCE/ESC, NICE doet geen onderverdeling van tandheelkundige ingrepen. Aanbevelingen op weinig evidentie, vaak verondersteld dat deze geassocieerd zijn met verhoogd risico op bacteriëmie, maar weinig evidentie dat bacteriëmie ook effectief leidt tot endocarditis. NICE doet geen onderverdeling van tandheelkundige ingrepen en betere evidentie hiervoor. Persoonlijke motivatie: door te benoemen waar AP wel geïndiceerd is, kan ook benoemd worden bij welke procedures geen nood is. Procedures waarbij geen AP geadviseerd wordt: we baseren ons op de ESC, vooral door gebrek aan andere degelijke richtlijnen. Nice heeft meer achtergrondonderbouwing, maar voornamelijk over weinig kwalitatief onderzoek. Geen aantonen van deze procedures dat ze effectief minder risicovol zijn op het ontwikkelen van endocarditis. (g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u)	Wanneer patiënten uit de hoogrisicogroep volgende procedures ondergaan, kan antibiotica profylaxe overwogen worden: • Invasieve tandheelkundige ingrepen: ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling). (g, h) Bij volgende procedures wordt antibiotica profylaxe niet aanbevolen: • Tandheelkundige procedures: lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies (m, n, o) • Niet-tandheelkundige procedures: o Huid en weke delen procedures o Respiratoire procedures: bronchoscopie, laryngoscopie, transnassale of endotracheal intubatie (k) o Gastrointestinale, urogenitale procedures of TEE: gatroscopie, coloroscopie, cystoscopie, vginale bevalling of bevalling via keizersnede, of TEE (q, r, s, t, u)

Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Oraal Eerstelijnsbehandeling • Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg. (v) Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w) • Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (x) • Azithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (y) • Roxithromycine: een enkele dosis van 300 mg, voor kinderen 10 mg/kg. (z) • Clarithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (1) Intraveneus Eerstelijnsbehandeling • Ampicilline: Infuus van 2 g, voor kinderen 50 mg/kg. (2) Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefuroxim: Infuus van 750 mg - 1,5 g, voor kinderen 60 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (3) • Clindamycine: Infuus van 600 - 900 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (4) De profylaxe moet altijd bescherming bieden tegen de viridans-streptokokkengroep. Indien een patiënt reeds vóór de procedure antibiotica kreeg, wordt het antibioticum voor endocarditisprofylaxe gekozen uit een andere farmacologische klasse dan deze die reeds in gebruik is. Zo kan bijvoorbeeld bij een patiënt die tot een risicogroep behoort en die reeds penicilline kreeg, indien nodig clindamycine of een macrolide gekozen worden bij een bloederige behandelingsprocedure. (5)	Nee (schrappen van enkele alternatieven en toevoeging van nuance in tijd) (v, w, x, y, z, 1, 2, 3, 4, 5)	1. NICE 2. KCE (+ESC) 3. Bapcoc 2022 4. Folia Pharmacotherapeutica (2014), Volume 41, nr 7 (v, w, x, y, z, 1, 2, 3, 4, 5)	Gebaseerd op KCE/Bapcoc Cefalexine extra toegevoegd, staat vermeld in ESC (wel enkel IV). Staat in Bapcoc/BCFI zeer vaak als alternatief vermeld voor amoxicilline in andere situaties. Reden van toevoegen: goed om alternatief te hebben voor amoxicilline, zonder meteen over te schakelen op clindamycine (waarvan in NICE vermelding van clostridium geassocieerde morbiditeit, met slechtere kosten/ baten verhouding. Pleiten tegen gebruik ervan, omwille van verhoogde mortaliteit p. 90) (w) Geen vermelding van IV profylaxe in onze eigen bronrichtlijnen (KCE en NICE), in KCE wordt enkel voor alternatief cephalexine IV vermeld. We kunnen hierdoor zelf geen uitspraken doen over IV antibiotica als alternatief voor per os. (2, 3, 4,) In de NICE en KCE wordt niets vermeld over patiënten die reeds op AB therapie staan (voor andere indicaties). We hebben onvoldoende informatie/ bronnen om een aanbeveling te doen over het beleid bij deze specifieke groep (welke AB er geassocieerd moet worden om ook endocarditis profylaxe te doen). (5)	Volwassenen: Eerste keus: • Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een halfuur tot uur voor de procedure, (v) Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een halfuur tot uur voor de procedure (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w) • Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg. (x) Kinderen: Eerste keus: • Amoxicilline: een enkele dosis van 50 mg/kg, een halfuur tot uur voor de procedure. (v) Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w) • Clindamycine: een enkele dosis van 20 mg/kg. (x)

STAP 7 Adaptatiefase (fase 2)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/ Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?
Klinische vraag 1: Zorgt AB profylaxe voor een verminderde incidentie van bacteriële endocarditis, in de patiëntengroep met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een medische of tandheelkundige procedure ondergaan die een verhoogd risico op bacteriële endocarditis heeft?	Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen bij patiënten	AB profylaxe voor bacteriële endocarditis kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis, die een risicovolle medische of tandheelkundige procedure ondergaan.	• NICE: nee KCE: weak strength of recommendation, very low level of evidence	• NICE: °Reducing incidence (effect 6a: over effectief endocarditis, verouderde studies): - Horskottte, 1987 (Retrospective cohort) - Lacassin, 1995 (Case-control) - Van der meer, 1992 (Case-controle) °Estimated cost-effectiveness: Dental procedures: - Agha et al, 2005 - NICE 2008 - Franklin et al (the 2015 Sheffield model) Non-dental procedures: - Caviness et al, 2004 ° Level and duration of bacteriaemia (vraag 7, over bacteriaemie: meer studies): p. 101: 19 studies were included in this review: 16 RCTs,1 meta-analysis, 1 systematic review and prospective cohort study. 12 studies examined antibiotic prophylaxis in those undergoing dental procedures; 2 of these were in children. One study examined antibiotic prophylaxis in children undergoing respiratory procedures. A further three studies looked at antibiotic prophylaxis in adults undergoing genito-urinary procedures and the remaining three studies examined antibiotics for adults undergoing gastrointestinal procedures. All studies examined the efficacy of antibiotics of different regimens compared to no antibiotic or placebo. • KCE: ° P. 106/ one evidence based guideline (NICE, 2015) and 6 systematic reviews on the efficacy of prophylactic antibiotics. The most comprehensive review of Cahill reviewed time-trend studies, case-control and cohort studies and RCTs (with bacteraemia as outcome).

Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI) - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
• NICE: °Reducing incidence: Overal quality: 'As only observational studies were identified, the quality rating began at 'low' and was further downgraded for potential sources of bias.' - p. 94: 'limited evidence because: high risk of bias and uncertain study designs, retrospective nature of all 3 studies, inconclusive findings observed in individual studies was due to lack of power.' ° Level and duration of bacteriaemia: p. 109: Small sample sizes, short follow-up time, … 'Overall, there was inconsistent evidence across the studies with some studies indicating that antibiotic prophylaxis reduces the incidence of bacteraemia post-procedure but does not eliminate it.' KCE: p. 109: 'Evidence of very low quality (from case-control studies) suggest that prophylactic antibiotics may be associated with a reduction in incidence of infective endocarditis, but the results remain inconclusive.' 'Evidence of moderate quality revealed that prophylactic antibiotics reduce the risk of bactaeremia after dental procedures. However, the relationship between detectable bacteraemia after dental procedures and te development of infective endocarditis remains unclear.'	Lage kwaliteit van bewijs: C	Is onzeker: onduidelijk effect op preventie met AP op bacteriële endocarditis, laag kwaliteit van bewijs. Nadelen: zeer weinig geweten over bv. AB bijwerking (anafylaxie, geen verdere studies naar resistentie, GI bijwerkingen, …) NICE p. 109: 'The committee noted the lack of data on side effects including anaphylaxis from prophylaxis and therefore the difficulty in establishing a balance between side effects and any potential benefit of prophylaxis in terms of preventing IE.	Niet vermeld.	NOG OP TE ZOEKEN	Ja, toepasbaar. Aanwezig en makkelijke interventie. Nood aan overleg tussen huisarts en tandarts? Is er bv. bij de tandarts zicht op voorgeschiedenis van de patiënt?	2C

Klinische vraag 2: Welke patiënten hebben nood aan AB profylaxe bij procedures met een verhoogd risico op bacteriële endocarditis?	Antibioticaprofylaxe vóór de hieronder vermelde procedures is aangewezen bij patiënten met: • Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepreparatie; (a)	Volgende patiënten worden gedefinieerd als hoogricisopatiënten. Bij deze patiënten kan toediening van antiobioticaprophylaxe overwogen worden: • Hartklepprothese of prothesemateriaal dat gebruikt wordt voor hartklepherstel; (a)	• NICE: nee KCE: Onduidelijk, niet zeker of dit van toepassing is op alle deze van de aanbeveling.	• NICE: *Increased incidence: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, OR 1.49 - 0.86- 2.59, high risk of bias) - Ammar, 2013 (Retrospective case-control study, OR 1.12, CI 0.70-1.80, high risk of bias) - Richet, 2008 (Case-control, multivariate analysis: OR 8.2, CI 5-13.3, low risk of bias) *Poorer outcomes: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, OR 0.73, CI 0.42-1.25, high risk of bias) - ALonso-Valle (Retrospective cohort study, RR (!) 0.9, CI 0.4-21 & RR 1.1, CI 0.5-2.4, high risk of bias) - Bannay, 2011 (long term prospective follow-up study, mortality: HR 1.09, CI 0.72- 1.67, low risk of bias) - **Da costa, 2007** (Retrospective observational study, OR 4.57, CI 1.89-11.07, low risk of bias) - Delahaye, 2007 (Population based survey, significant p value only, high risk of bias) - Erbay, 2010 (Retrospective cohort design, OR 0.73, CI 0.32-1.65, low risk of bias) - Fenandez-Guerrero, 2007 (Retrospective cohort study, mortality: OR 0.53, CI 0.21-1.37, high risk of bias) - **Galvez-Acebal, 2010** (Observational multi-centre study, OR 1.48, CI 1.17-1.87, adjusted OR 1.99, CI 1.26-3.14, low risk of bias) - **Murdoch, 2009** (Prospective cohort study, adjusted OR 1.47, CI 1.13-1.90, low risk of bias) - San Roman, 2007 (Prospective study, OR 0.96, CI 0.63-1.47, high risk of bias) - Smith, 2007 (Prospective cohort, OR 0.77, CI 0.16-3.80, low risk of bias) - **Ternhag, 2013** (Retrospective cohort, Standardised mortality ratio 2.3, CI 1.9-2.7, low risk of bias) - Thuny, 2012 (Observational cohort, OR 0.85, CI 0.52-1.37, low risk of bias) - **Wang, 2007** (Observational cohort, unadjusted OR 1.51, CI 1.2-1.91, low risk of bias) - Wong, 2009 (Retrospective review, low risk of bias) - Yoshinaga, 2008 (Retrospective observational review, OR not reported, high risk of bias) KCE / ESC: vermelding van 1 studie in ESC: Lalani 2013 (prospective cohort studie): Referentiestudie onderzoekt niet of mensen met kleplijden tot de high risk group behoren.
	• Eerdere infectieuze endocarditis; (b)	• Eerdere infectieuze endocarditis; (b)		• NICE: *Increased incidence: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, OR 2.8 - 1.5-5.1, high risk of bias) - Ammar, 2013 (Retrospective case-control study, OR 4.69, CI 0.998-22.03, high risk of bias) - Strom, 1998 (Population based case-control, adjusted OR 37,2, CI 4.4-317, low risk of bias) *Poorer outcomes: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, high risk of bias) - ALonso-Valle (Retrospective cohort study, RR (!) 1.7, CI 0.7-4.4, high risk of bias) - **Bannay, 2011** (long term prospective follow-up study, cardiac surgery: OR 1.49, CI 0.75- 2.96, low risk of bias) - **Erbay, 2010** (Retrospective cohort design, HR 3.5, CI 1.2-11.0, low risk of bias) - Murakami, 2012 (Retrospetive observational cohort, OR 0.67, CI 0.22-2.06, low risk of bias) - **Tleyjeh, 2007** (Retrospective/prospective study, OR 1.20, CI 0.66-2.21, high risk of bias) - **Yoshinaga, 2008** (Retrospective observational review, OR 3.46, CI 0.81-14.7, high risk of bias) People who have had previous infective endocarditis appear to have significantly increased odds of developing a further IE than people who have not had previous IE, based on three studies (one low and two high risk of bias). In people who have had IE previously, who get it again, there may be a significantly likelihood of death but the evidence is inconsistent (based on four studies, two with low and two with high risk of bias). There are no increased odds of further cardiac surgery (based on three studies, two with low and one with high risk of bias). KCE/ESC: Chu, V., Sexton, D., Cabell, C., Reller, L., Pappas, P., Singh, R., Fowler, V., Corey, R., Aksoy, O., & Woods1,2,5, C. (2005, June 14). Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. *Clinical Infectious Diseases 2005, 41:406–9.*: referentiestudie onderzoek niet of mensen met voorgaande infectieuze endocarditis verhoogd risico hebben om dit opnieuw door te maken.
	• Niet-herstelde cyanotische congenitale hartaandoening, met inbegrip van palliatieve shunts en kanalen; (c) • Gecorrigeerde congenitale hartaandoening met residuele afwijkingen op de plaats of grenzend aan de plaats van een prothesepatch of prothesemateriaal; (d) • Congenitale hartafwijking hersteld met prothesemateriaal, shunts en kanalen en patiënten met sluiting van het materiaal, ongeacht of deze operatief of d.m.v. katheterinterventie aangebracht werden, gedurende de eerste 6 maanden na de ingreep; (e)	• Patiënten met een aangeboren hartaandoening: o Cyanotische aangeboren hartziekte, zonder chirurgische interventie, of met restdefecten, palliatieve shunts of leidingen; (c) • o Aangeboren hartaandoening die volledig werd hersteld met prothetisch materiaal, chirurgisch of percutaan ingebracht, tot 6 maanden na de procedure; (d) • o Wanneer er een defect blijft bestaan op de plaats van inbrengen van prothetisch materiaal of van een toestel, dat door middel van hartchirurgie of een percutane techniek werd geplaatst. (e)		• NICE: *Increased incidence: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, OR 1.06 - 0.50- 2.22, high risk of bias) - Ammar, 2013 (Retrospective case-control study, OR 1.26, CI 0.58-2.73, high risk of bias) - Rushani, 2013 (Population based cohort, OR 6.38, CI 4.02-10.13, low risk of bias) - Strom, 1998 (Population based case-control, adjusted OR 6.7, CI 2.3-19.4, low risk of bias) *Poorer outcomes: - Alagna, 2014 (Prospective cohort, OR 1.49, CI 0.86-2.59, high risk of bias) - Aksoy, 2007 (Longitudinal cohort study, OR 11.61, CI 0.64-211.63, low risk of bias) - Erbay, 2010 (Retrospective cohort design, OR 1.08, CI 0.20-5.86, low risk of bias) - Lin, 2013 (Retrospective analysis, mortality OR 1.41, CI 0.42-4.66, high risk of bias) - Murakami, 2012 (Retrospetive observational cohort, OR 0.27, CI 0.11-0.65, low risk of bias) - Murdoch, 2009 (Prospective cohort study, adjusted OR 1.22, CI 0.74-2.02, low risk of bias) - Yoshinaga, 2008 (Retrospective observational review, OR 5.34, CI 1.66-17.2, high risk of bias) • NICE: *Increased incidence: - Rushani, 2013 (Population based cohort, OR 15.52, CI 8.08-29.80 adjusted OR 5.34, CI 2.49-11.43, low risk of bias) (d) • KCE/ESC: 1. verwijzing naar andere studie van ESC + Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children
	• Harttransplantatie die cardiale valvulopathie ontwikkelen. (f)	• Harttransplantatiepatiënten (f)		

• NICE: *Increased risk: - Studiedesign: one cohort study and one retrospective case-control study) of high risk of bias - Resultaten inconsistent: soms wel, soms niet - Indirect bewijs: - Onnauwkeurig: brede BI, omvatten vaak 1 - Publicatiebias: - Gemeten effect: kleine OR - Rechtstreeks verband tussen interventie en bewijs: *Poorer outcomes: - the odds of death are increased. Five studies of low risk of bias indicate a significantly increased odds of in-hospital death and 4 studies (3 of high and 1 of low risk of bias) suggest there is no difference.	Lage kwaliteit van bewijs: C	Niet van toepassing: gaat over classificeren van risicogroepen, niet over een interventie.	Niet van toepassing	Niet van toepassing (Globaal gezien wel zo dat door beperking van AB profylaxe bij enkel high risk groep, krijg je een beperking in algemene kosten, risico op resistentie, beperking risico op anafylaxe)	Niet van toepassing: geen interventie.	2C
• NICE: - Studiedesign: Slecht studiedesign: prospectief cohort, retrospectieve case-controle studies. - Resultaten consistent: meestal wel, vaak OR boven 1 - Indirect bewijs: - Onnauwkeurig: brede BI, omvatten vaak 1 - Publicatiebias: - Gemeten effect: - Rechtstreeks verband tussen interventie en bewijs: *Poorer outcomes: There may be a significantly increased likelihood of death but the evidence is inconsistent (based on four studies, two with low and two with high risk of bias). There are no increased odds of further cardiac surgery.	Matig: Slecht studiedesign, maar soms wel consistente resultaten, en met een groot gemeten effect.					
• NICE: *Increased incidence: - Studiedesign: Geen - Resultaten inconsistent: Eigenlijk wel consistent: alle OR boven 1 (aangetoond toegenomen risico op opnieuw IE) - Indirect bewijs: niet steeds duidelijk of ook 'cyanotisch' - Onnauwkeurig: Ja, vaak zowel beschermend als niet-beschermend effect, CI over 1) - Publicatiebias: - Gemeten effect: - Rechtstreeks verband tussen interventie en bewijs: *Poorer outcomes: - Studiedesign: observational studies - Inconsistent - Onnauwkeurig: Ja, vaak zowel beschermend als niet-beschermend effect, CI over 1) People with congenital heart disease appear to have significantly increased odds of getting IE than people without congenital heart disease, based on one study with low risk of bias, however this finding was not consistent across all studies. Particular types of congenital heart disease in children appear to significantly increase the odds of IE. These include cyanotic CHD, endocardial cushion defects and left sided lesions (based on one study with low risk of bias). • The evidence for risk of mortality in people with congenital heart disease is inconsistent. (Three studies indicating no increased risk, low and high risk of bias, one study indicating increased risk of in hospital death and one study indicating reduced risk of death at 5 years (high and low risk of bias). In people with CHD who get IE there is evidence of a reduced odds of cardiac surgery (based on one study with low risk of bias, but is unadjusted for other factors leading to surgery). In people with CHD who get IE, there is no evidence of a difference in IE recurrence (based on one study with high risk of bias).	Lage kwaliteit van bewijs: C					

Klinische vraag 3: Welke medische en tandheelkundige procedures hebben een verhoogd risico op bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep?	Profylactische behandeling is aangewezen bij procedures waarbij scheuren in de slijmvliezen mogelijk of waarschijnlijk leiden tot bacteriëmie. Dergelijke interventies zijn b.v.: • Tand- of parodontale procedures die vaak gepaard gaan met bloedend tandvlees (tandextractie, curettage) of met periapicale manipulatie (wortelkanaalbehandeling, resectie); (g)	Wanneer patiënten uit de hoogrisicogroep volgende procedures ondergaan, kan antibiotica profylaxe overwogen worden: • Invasieve tandheelkundige ingrepen: ingrepen waarbij de gingiva of de periapicale regio van tanden worden gemanipuleerd of waarbij de mucosa wordt geperforeerd (inclusief professionele gebitsreiniging en wortelkanaalbehandeling). (g, h)	• NICE: nee KCE: weak strength of recommendation, very low level of evidence	• NICE: °Increased incidence of IE: - Duval, 2006 (cross sectional study, estimated risk, high risk of bias) - Lacassin, 1995 (Case-control, OR 1.2 - 0.7-2.1, high risk of bias) °Level of bacteraemia: - Tuna, 2012 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) - DuVall, 2013 (RCT, Incidence of bacteraemia, HRB) - Lockhart, 2008 (RCT, Prevalence & duration of bacteraemia, LRB) - Assaf, 2007 (Split-mouth trial, Prevalence of bacteraemia, LRB) - Cherry, 2007 (RCT Prevalence of bacteraemia: 'overall, a positive bacteraemia of oral origin was found in 33% of the patients in the group', HRB) - Morozumi, 2010 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) - Pineiro, 2010 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) - Yagci, 2013 (Before-and after study, Prevalence of bacteraemia, HRB) - Sonbol, 2009 (RCT, Prevalence of bacteraemia, Intensity of bacteraemia, LRB & HRB) - Zhang, 2013 (Before-and after study, Prevalence of bacteraemia, magnitude of bacteraemia, HRB) - Lucas, 2002 (RCT, Prevalence of bacteraemia, intensity of bacteraemia, HRB) - Roberts, 2000 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) - Roberts, 2006 (RCT, Intensity of bacteraemia, 'The odds of having a positive culture were significantly greater in the post-extraction time than in the pre-extraction time (OR > 1) at each time point up to an including a post-procedure time of 7.5 min but not beyond this time) - Roberts, 1998 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) - Tomas, 2007 (RCT, Prevalence of bacteraemia, HRB) 5 RCTs (data from the control arm) and 2 before-and-after studies (N = range from 10 to 89) 6 with various degrees of risk of bias showed inconsistent evidence on the associations 7 between different recent dental procedures (extraction, scaling and root planning, implant 8 placement and orthodontic stripping) and bacteraemia in adults.
	• Reinigen van het dentale steunweefsel (verwijderen van subgingivale tandsteen, scaling) uitgevoerd door een tandarts of een tandheelkundig assistent; (h)			
	• Drainage van maxillaire sinussen; (i)			
	• Tonsillectomie, adenoïdectomie (j)			
	• Bronchoscopie bij invasieve procedures. (k)			
	• Bij procedures op de urinaire of gastro-intestinale tractus moet een mogelijke infectie in het operatiegebied vóór de procedure behandeld worden (tenzij de procedure noodzakelijk is om de infectie te behandelen). (l)			
	Antibioticaprofylaxe om infectieuze endocarditis te voorkomen is niet nodig bij volgende procedures: • Tandheelkundige ingrepen zonder bloeding (tandheelkundige vulling, wortelkanaalbehandeling zonder contact met het periapicale gebied); (m)	Bij volgende procedures wordt antibiotica profylaxe niet aanbevolen: • Tandheelkundige procedures: lokale anesthesie ter hoogte van zones die niet geïnfecteerd zijn, de behandeling van oppervlakkige cariës, de verwijdering van hechtingen, het nemen van intra-orale röntgenfoto's, het plaatsen of aanpassen van uitneembare protheses en orthodontische apparatuur, of het loskomen van melktanden, noch bij trauma aan lippen of mondslijmvlies (m, n, o)	• NICE: nee	• NICE: °Increased incidence of IE: - Chen, 2013 (Case-control, OR 0.8 - 0.6-1.01 & OR 0.6 - 0.5-0.8, low risk of bias) - Ammar, 2013 (Case-control, high risk of bias) - Lacassin, 1995 (Case-control, scaling OR 2.7 - 0.8-9.0, canal treatment OR 1.7, CI 0.5-5.2, high risk of bias)
	• Lokale anesthesie in de mond; (n)			
	• Aanbrengen van een gebitsprothese; (o)			
	• Dentale reiniging met tandpasta; (p)	• Niet-tandheelkundige procedures: ○ Huid en weke delen procedures		
		○ Respiratoire procedures: bronchoscopie, laryngoscopie, transnassale of endotracheal intubatie (k)		• NICE: °Increased incidence of IE: - Strom, 1998 (Case-control study, pulmonary procedures OR 0.27 - 0.01-5.46, high risk of bias) °Level of bacteraemia: - Sharif-Kashani, 2010 (Before-and-after study, Prevalence and duration of bacteraemia after bronchoscopy , HRB) - El Batrawy, 2014 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after bronchoscopy, HRB) - Saayman, 2009 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after single-stage percutaneous dilatational tracheostomy, HRB)
	• Gastroscopie; (q)	○ Gastrointestinale, urogenitale procedures of TEE: gatroscopie, colonoscopie, cystoscopie, vaginale bevalling of bevalling via keizersnede, of TEE (q, r, s, t, u)		• NICE: °Increased incidence of IE: - Mohee, 2014 (Case-control, multivariate analysis with enterococcal IC for urological procedures OR 8.56 - 3.69-19.85, low risk of bias) - Ammar, 2013 (Case-control, odds of IE bij gynaecological procedures & urinary catheterization, high risk of bias) - Lacassin, 1995 (Case-control, urological procedures OR 3.1 - 0.6-15.7, GI procedures OR 1.2 - 0.7-4.1, high risk of bias) - Strom, 1998 (Case-control study, barium enem OR 11.9 - 1.34-106, lower GI, upper GI endoscopy, urinary catheterization, gynaecological surgery, other genitourinary procedures: only barium enema remained significant, high risk of bias) °Level of bacteraemia: - Yokoyama, 2014 (RCT, Prevalence of bacteraemia after oesophagectomy, HRB) - Ho, 1991 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after emergency endoscopy, emergency EVS and elective EVS, HRB) - Melendez, 1991 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after TOE, HRB) - Roudaut, 1993 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after TOE, HRB) - Shyu, 1992 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after TOE, HRB) - Zuccaro, 1998 (Cohort, Prevalence of bacteraemia after esophageal stricture dilation, HRB) - Min, 2008 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after endoscopic mucosal resection of endoscopic submucosal dissection, HRB) - Chun, 2012 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after colorectal stent placement, HRB) - Weickert, 2006 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after conventional laparoscopy and mimi-laparoscopy, HRB) - Kullman, 1992 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after diagnostic and therapeutic ERCP, HRB) - London, 1986 (Before-and-after study, Prevalence of bacteraemia after colonoscopy, HRB)
	• Coloscopie; (r)			
	• TURP (transuretrale resectie van de prostaat); (s)			
	• Gynaecologische en verloskundige procedures; (t)			
	• Arbeid en bevalling. (u)			

Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? Voor 'Increased incidence', 2 observationele studies, voor 'level of bacteraemia', wel verschillende RCT's, maar met outcome bacteriëmie ipv IE, steeds aangeven van prevalencie, maar weinig verdere klinische betekenis. - zijn de resultaten inconsistent? Ja - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? Ja, vaak zowel beschermend als niet-beschermend effect, CI over 1) - is er vermoeden van publicatiebias? Niet van toepassing - is het gemeten effect groot of klein? Klein - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons? p. 70-71: Overall, the Committee agreed that the evidence was of poor quality, and the evidence does not contribute much into the investigation of the hypothesis: 'people at risk --> undertaking interventional procedures --> bacteraemia --> the development of IE'.	Lage kwaliteit van bewijs: C	Niet van toepassing: gaat over classificeren van risicoprocedures, niet over een interventie.	Niet van toepassing	Niet van toepassing (geen interventie).	Niet van toepassing: geen interventie.	2C

Klinische vraag 4: Welke antibioticabehandeling is het meest geschikt ter preventie van bacteriële endocarditis bij patiënten uit de risicogroep die een risicovolle procedure ondergaan?	Oraal Eerstelijnsbehandeling • Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg. (v)	Volwassenen: Eerste keus: • Amoxicilline: een enkele dosis van 2 g een halfuur tot uur voor de procedure, (v)	• NICE: nee KCE: nee	• NICE: p. 101: 19 studies were included in this review: 16 RCTs,1 meta-analysis, 1 systematic review and prospective cohort study. 12 studies examined antibiotic prophylaxis in those undergoing dental procedures; 2 of these were in children. One study examined antibiotic prophylaxis in children undergoing respiratory procedures. A further three studies looked at antibiotic prophylaxis in adults undergoing genito-urinary procedures and the remaining three studies examined antibiotics for adults undergoing gastrointestinal procedures. All studies examined the efficacy of antibiotics of different regimens compared to no antibiotic or placebo. KCE: - Zeng, 2019 (Systematic review, perfoming of a network meta-analysis)
	Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een uur voor de procedure, voor kinderen 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w)	Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 2 g een halfuur tot uur voor de procedure (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w)		KCE: overname uit ESC, niet van Zeng et al: daar wordt Moxifloxacine 400 mg, 1 dosis geadviseerd. 'Prevention of Postdental Procedure Bacteremia: A Network Meta-analysis' 'AmoxicillIn Is the Most Effective Oral Antibiotic Prophylaxis Regimen for Reducing Post-Invasive Dental Procedure Bacteremia' 'Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures'
	• Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (x)	• Clindamycine: een enkele dosis van 600 mg. (x)		
	• Azithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (y)			
	• Roxithromycine: een enkele dosis van 300 mg, voor kinderen 10 mg/kg. (z)	Kinderen: Eerste keus: • Amoxicilline: een enkele dosis van 50 mg/kg, een halfuur tot uur voor de procedure. (v)		
	• Clarithromycine: een enkele dosis van 500 mg, voor kinderen 15 mg/kg. (1)	Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefalexine: een enkele dosis van 50 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (w)		
		• Clindamycine: een enkele dosis van 20 mg/kg. (x)		
	Intraveneus Eerstelijnsbehandeling • Ampicilline: Infuus van 2 g, voor kinderen 50 mg/kg. (2)			
	Alternatieve behandelingen voor patiënten die allergisch zijn voor penicilline: • Cefuroxim: Infuus van 750 mg - 1,5 g, voor kinderen 60 mg/kg (alleen indien penicilline geen anafylactische reactie heeft veroorzaakt) . (3)			
	• Clindamycine: Infuus van 600 - 900 mg, voor kinderen 20 mg/kg. (4)			
	De profylaxe moet altijd bescherming bieden tegen de viridans-streptokokkengroep. Indien een patiënt reeds vóór de procedure antibiotica kreeg, wordt het antibioticum voor endocarditisprofylaxe gekozen uit een andere farmacologische klasse dan deze die reeds in gebruik is. Zo kan bijvoorbeeld bij een patiënt die tot een risicogroep behoort en die reeds penicilline kreeg, indien nodig clindamycine of een macrolide gekozen worden bij een bloederige behandelingsprocedure. (5)			

- Studiedesign: meta-analyses, - - Enkel tandheelkundige procedures	Laag: C (RCTs met beperkingen: voornamelijk dat het over een indirect bewijs gaat, postdental procedure bacteremia + geen participants met groot risico op IE).	Uit de studies lijken weinig, kleine bijwerkingen geraporteerd te zijn. Echter, geen participants met groot risico, alwaar vermoedelijk meer AB profylaxe toegediend wordt en dus het risico op resistentie groter wordt.	Onzeker	Wordt niet vermeld KCE. Zie NICE, kosten-effectiviteit wordt beïnvloed door voorgaand risisco.	ja, de per os profylaxe is toepasbaar, IV praktisch niet haalbaar/niet frequent voorkomend in de huisarts- of tandartsenpraktijk. We volgen het reeds aanbevolen regime. Hetgeen ook vermeld is in de Babcoc, wat meest gebruikt wordt in Belgische zorgcontext.	2C

4. Ethisch comité

Preventie van bacteriële endocarditis

Dossiernr.:	MP023413
Masterproef:	Masterproef I HAIO, 2021-2024
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2022-2023
Korte omschrijving / abstract:	Adaptatie van Duodecim-richtlijn: preventie van bacteriële endocarditis
Opmerkingen / praktische informatie:	Ik werk samen met Evelien Peeters aan deze masterproef.
Toegepaste technieken:	AGREE-II
Trefwoorden:	Endocarditis preventie duodecim Profylaxis Bacterieel
Gewenste taal van communicatie:	nl
Promotor:	Dr Nicolas Delvaux (u0099109)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, Campus Kulak Kortrijk
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Linde Zwaenepoel linde.zwaenepoel@student.kuleuven.be r0959077

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

5. Belangenvermenging



Algemene belangenverklaring – subtopic 'Preventie van bacteriële endocarditis'

De Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (hierna 'Werkgroep') is er zich van bewust dat een hoog wetenschappelijk expertiseniveau vaak samengaat met diverse belangen. Sommige van deze belangen zouden, intern of van buitenaf, beschouwd kunnen worden als mogelijk van invloed op de onpartijdigheid van de beslissingen van een groep van deskundigen. De Werkgroep streeft naar transparantie op dit vlak en wil hierin zijn verantwoordelijkheid opnemen. Daarom vraagt de Werkgroep u om elk **financieel of ander belang** in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat de vereniging in staat is de procedures aangaande belangenconflicten toe te passen. Deze verklaring moet spontaan worden geüpdate bij iedere wijziging waarvoor het de moeite loont ze door te geven.

De beoordeling van elk potentieel belangenconflict gebeurt volgens de interne procedure.

Naam	**Werkgever(s)***
Boddez	1. NVT
Voornaam	**Functie(s)**
Michel	1. Tandarts -zelfstandig

* Huidige werkgever of evt. werkgevers indien meerdere. Eventueel aangeven dat u als zelfstandige werkt.

Maatregelen in geval van een onvolledige verklaring:

Wanneer een expert een bepaald belang niet heeft aangeven, kan de samenwerking met de Werkgroep onmiddellijk worden beëindigd of kunnen verdere acties ondernomen worden.

Hier speelt uiteraard het proportionaliteitsbeginsel. Het is niet de bedoeling dat de Werkgroep een heksenjacht ontketent omdat een expert vergeten is om een bepaald belang/ conflict in te vullen. De Werkgroep voelt zich tevens

niet geroepen om de rol van waakhond of politieagent op zich te nemen en om de ingediende belangenverklaringen te gaan controleren. Het behoort aan iedere expert toe om zelf, naar eer en geweten, dit document zo correct en volledig mogelijk in te vullen.

Alleen de rechtstreekse of onrechtstreekse belangen in ondernemingen, instellingen en groeperingen waarvan de producten, procedés, diensten of strategie een invloed kunnen hebben op de activiteitsdomeinen van de topic dienen te worden aangegeven.

■ **Het begrip ondernemingen** moet worden opgevat als "bedrijven met commercieel doel" (bijvoorbeeld commerciële privébedrijven en spin-offs).

■ Het begrip **instellingen** moet worden opgevat als "bedrijven zonder commercieel doel" (bijvoorbeeld openbare ziekenhuizen, vzw's en universiteiten).

■ Het begrip **groeperingen** moet worden opgevat als elke vereniging (beroepsverenigingen, werkgevers- en werknemersverenigingen), liefdadigheidsorganisatie, organisatie (bijvoorbeeld lobbygroepen, consumenten- en patiëntenorganisaties) en netwerken.

De algemene activiteitsdomeinen van de Werkgroep omvatten onder andere:

De ontwikkeling van kwaliteitsvolle door CEBAM gevalideerde Belgische mono en multidisciplinaire richtlijnen en het uitwerken en up to date houden van een gedeelde methodologie voor alle richtlijnontwikkelaars in België. De richtlijnen worden herwerkt naar eenzelfde herkenbaar formaat en gedissemineerd door EBMPracticeNet.

De specifieke topic omvat:

Preventie van bacteriële endocarditis

Indien u meer ruimte nodig heeft, mag u een blad aan dit document bijvoegen (noteer duidelijk de betreffende rubriek)

Ik verbind me er toe om spontaan elk nieuw belang te melden, wanneer er een auteurs of richtlijnontwikkelingsgroep wordt samengesteld of wanneer er een specifiek dossier wordt bestudeerd (ad-hocverklaring).

1. Tewerkstelling en/of functie binnen een structuur die verband houdt met de activiteitsdomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Zowel voltijds, deeltijds, als zelfstandige in opdracht, enz.
- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 5 jaar
- bij ondernemingen , instellingen of groeperingen zoals beschreven op blz. 2 of als zelfstandige
- onder "Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering" wordt verstaan: zelfstandige, eigenaar, manager, partner, werknemer, mandaat als lid van een beslissingsorgaan zoals raad van bestuur.

Naam Onderneming / Instelling / Groepering	Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering	Aard contract	Startdatum Jaar	Einddatum Jaar
Bv.1 Ziekenhuis X Bv.2 Adviesorgaan	Diensthoofd Radiologie Voorzitter	Bediende, onbepaalde duur Mandaat	2008 2010	- 2015

☒ Geen

2. Persoonlijke financiële belangen i.v.m. de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Financiële belangen (bv. Aandeelhouderschap in de onderneming) inzake een product of een procedé van een concrete onderneming maar ook van een concurrent ervan op dit ogenblik, voor wat uzelf betreft.
- voor zover u weet, elk financieel belang: maatschappelijk kapitaal, obligaties, aandelen, stock-opties e.a. in een onderneming zoals beschreven op blz. 2 (kader),
- met uitzondering van investeringsfondsen voor collectieve producten, waarop u geen toezicht heeft op het beheer noch op de samenstelling

Onderneming
Bv. Firma X

☒ Geen

3. Expertise, adviesverlening en congressen i.v.m. ondernemingen met commercieel doel die onder de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic vallen

Hieronder worden ook de permanente of regelmatige nevenwerkzaamheden bedoeld die u voor ondernemingen zou verrichten, zoals deelname aan adviesraden van ondernemingen.

3.1. *Expertiserapporten en adviesverlening voor ondernemingen met commercieel doel*

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- opstellen van een expertiserapport, consultant, deelname aan werkgroepen/reflectiegroepen, audit, enz.

Onderneming met commercieel doel	Kader rapport /onderwerp/naam product	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Geneesmiddelen, product Y	☐ Geen ☒ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2012
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☒ **Geen**

3.2. *Organisatie van congressen, conferenties, colloquia, andere bijeenkomsten voor één of een beperkt aantal ondernemingen met commercieel doel*

- tijdens de afgelopen 3 jaar
- niet aan te geven ingeval meer dan 3 bedrijven samen het evenement organiseren.

Onderneming met commercieel doel	Plaats en naam bijeenkomst / onderwerp / naam product	Jaar
Bv. Firma X	Symposium Z / Product Y / Brussel	2010

☒ **Geen**

Opmerking: voor elk advies zal een ad-hoc-verklaring over de vergoede deelname aan congressen, conferenties, colloquia, enz. betreffende het product of de specifieke onderneming waarvan sprake in het dossier vereist worden.

4. Intellectuele eigendom

- patenthouder
- uitvinder van een product, procedé
- andere vormen van intellectuele eigendom: informaticapakketten, trademarks, copyrights, enz.

Persoonlijk / Onderneming / Instelling / Groepering	Aard van de activiteit/Naam product	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Universiteit X / Dienst Y	Uitvinder van het procedé Z: patent N° XXXXXXXX	2009	2029

☒ **Geen**

5. Deelname aan studies (wetenschappelijke studies, (pre)klinische proeven, enz.) voor ondernemingen met commercieel doel

Het volstaat hier de ondernemingen op te sommen voor wie u heeft meegewerkt aan studies; het is niet de bedoeling hier een in extenso lijst te verschaffen van alle studies over producten of procedés waaraan u heeft meegewerkt. Het gaat hier immers om een algemene belangenverklaring en specifieke gevallen kunnen in de ad-hocverklaring worden aangegeven.

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- deelname aan de uitvoering van niet-klinische, pre-klinische, klinische, epidemiologische, observationele studies, HTA (Health Technology Assessment), enz.
- in de hoedanigheid van hoofdonderzoeker, lokale coördinator of medewerker aan het onderzoek

Onderneming	Naam (Sector/ Typeproduct)	Uw rol (hoofdonderzoeker, lokale coördinator, medewerker)	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Vb. 1: Product Y (geneesmiddel /griepvaccin) Vb. 2: Product Y (biocide /pyrethrine) Vb. 3: Product Y (voeding/vetten)	☒ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2011
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☒ **Geen**

6. Bevoorrechte of permanente relaties tussen een afdeling/instelling waarvoor u een van de verantwoordelijken bent, en ondernemingen

- voor zover u weet, op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- vallen onder deze rubriek: personen verantwoordelijk voor een onderzoeksentiteit, instelling, afdeling, dienst, onderzoeksvereniging, beroepsvereniging
- bevoorrechte relaties in de vorm van bijdragen, subsidies, beurzen, peterschap, betaling in natura of contant, materiaal, ter beschikking stellen van personeel, *fellowship*, leerstoel, lopende contracten met een onderneming, belangrijke dotaties (zelfs eenmalig), enz.

Onderneming of Instelling	Reden van betaling	Begunstigde instelling	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Beurs	Dienst Y van de universiteit Z	2009	2011

☒ **Geen**

7. *Andere persoonlijke activiteiten die een invloed kunnen hebben op uw objectieve beoordeling van een product of procedure*

Op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar. Bijvoorbeeld:

- werkzaamheden als deskundige en/of adviesverlener voor ondernemingen met niet-commercieel doel, organisaties en groeperingen (nationaal, Europees, enz.)
- lidmaatschap van een (belangen)vereniging, netwerk
- gerechtelijke procedures
- medewerker op een ministerieel kabinet
- lidmaatschap van groeperingen, vooral als deze gefinancierd zijn door de industrie
- andere feiten of belangen die door buitenstaanders als belangenconflict zouden kunnen opgevat worden

Activiteit / Onderneming / Groepering	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Werk voor de Europese Unie over X	2010	2012

☒ **Geen**

Met dit document verklaar ik, Boddez Michel ……., naar eer en geweten, dat hierboven alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld worden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die in verband staan met de activiteiten van de Werkgroep. In geval van wijziging verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de Werkgroep.

Deze verklaring sluit de noodzaak niet uit van een ad-hocverklaring bij deelname aan een werkgroep of bij het bestuderen van een specifiek dossier.

Datum: 06/12/2023

Handtekening

Michel Boddez (Signature)
Digitally signed by Michel Boddez (Signature)
Date: 2023.12.06 20:01:29 +01'00'

ebpracticenet
Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn

Algemene belangenverklaring – subtopic 'Preventie van bacteriële endocarditis'

De Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (hierna 'Werkgroep') is er zich van bewust dat een hoog wetenschappelijk expertiseniveau vaak samengaat met diverse belangen. Sommige van deze belangen zouden, intern of van buitenaf, beschouwd kunnen worden als mogelijk van invloed op de onpartijdigheid van de beslissingen van een groep van deskundigen. De Werkgroep streeft naar transparantie op dit vlak en wil hierin zijn verantwoordelijkheid opnemen. Daarom vraagt de Werkgroep u om elk **financieel of ander belang** in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat de vereniging in staat is de procedures aangaande belangenconflicten toe te passen. Deze verklaring moet spontaan worden geüpdate bij iedere wijziging waarvoor het de moeite loont ze door te geven.

De beoordeling van elk potentieel belangenconflict gebeurt volgens de interne procedure.

Naam	Werkgever(s)*
	1. AZ Sint Jan Brugge Ruddershove 10 8000 Brugge
Voornaam	**Functie(s)**
	1. arts stafl. (als zelfstandige)

* Huidige werkgever of evt. werkgevers indien meerdere. Eventueel aangeven dat u als zelfstandige werkt.

Maatregelen in geval van een onvolledige verklaring:

Wanneer een expert een bepaald belang niet heeft aangeven, kan de samenwerking met de Werkgroep onmiddellijk worden beëindigd of kunnen verdere acties ondernomen worden.

Hier speelt uiteraard het proportionaliteitsbeginsel. Het is niet de bedoeling dat de Werkgroep een heksenjacht ontketent omdat een expert vergeten is om een bepaald belang/ conflict in te vullen. De Werkgroep voelt zich tevens

niet geroepen om de rol van waakhond of politieagent op zich te nemen en om de ingediende belangenverklaringen te gaan controleren. Het behoort aan iedere expert toe om zelf, naar eer en geweten, dit document zo correct en volledig mogelijk in te vullen.

Alleen de rechtstreekse of onrechtstreekse belangen in ondernemingen, instellingen en groeperingen waarvan de producten, procedés, diensten of strategie een invloed kunnen hebben op de activiteitsdomeinen van de topic dienen te worden aangegeven.

- **Het begrip ondernemingen** moet worden opgevat als "bedrijven met commercieel doel" (bijvoorbeeld commerciële privébedrijven en spin-offs).
- Het begrip **instellingen** moet worden opgevat als "bedrijven zonder commercieel doel" (bijvoorbeeld openbare ziekenhuizen, vzw's en universiteiten).
- Het begrip **groeperingen** moet worden opgevat als elke vereniging (beroepsverenigingen, werkgevers- en werknemersverenigingen), liefdadigheidsorganisatie, organisatie (bijvoorbeeld lobbygroepen, consumenten- en patiëntenorganisaties) en netwerken.

De algemene activiteitsdomeinen van de Werkgroep omvatten onder andere:

De ontwikkeling van kwaliteitsvolle door CEBAM gevalideerde Belgische mono en multidisciplinaire richtlijnen en het uitwerken en up to date houden van een gedeelde methodologie voor alle richtlijnontwikkelaars in België. De richtlijnen worden herwerkt naar eenzelfde herkenbaar formaat en gedissemineerd door EBMPracticeNet.

De specifieke topic omvat:

Preventie van bacteriële endocarditis

Indien u meer ruimte nodig heeft, mag u een blad aan dit document bijvoegen (noteer duidelijk de betreffende rubriek)

Ik verbind me er toe om spontaan elk nieuw belang te melden, wanneer er een auteurs of richtlijnontwikkelingsgroep wordt samengesteld of wanneer er een specifiek dossier wordt bestudeerd (ad-hocverklaring).

1. Tewerkstelling en/of functie binnen een structuur die verband houdt met de activiteitsdomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Zowel voltijds, deeltijds, als zelfstandige in opdracht, enz.
- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 5 jaar
- bij ondernemingen , instellingen of groeperingen zoals beschreven op blz. 2 of als zelfstandige
- onder "Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering" wordt verstaan: zelfstandige, eigenaar, manager, partner, werknemer, mandaat als lid van een beslissingsorgaan zoals raad van bestuur.

Naam Onderneming / Instelling / Groepering	Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering	Aard contract	Startdatum Jaar	Einddatum Jaar
Bv.1 Ziekenhuis X Bv.2 Adviesorgaan	Diensthoofd Radiologie Voorzitter	Bediende, onbepaalde duur Mandaat	2008 2010	- 2015
AZ Sint Jan:	Hoofd	onbepaalde duur	2014	

☐ Geen

2. Persoonlijke financiële belangen i.v.m. de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Financiële belangen (bv. Aandeelhouderschap in de onderneming) inzake een product of een procedé van een concrete onderneming maar ook van een concurrent ervan op dit ogenblik, voor wat uzelf betreft.
- voor zover u weet, elk financieel belang: maatschappelijk kapitaal, obligaties, aandelen, stock-opties e.a. in een onderneming zoals beschreven op blz. 2 (kader),
- met uitzondering van investeringsfondsen voor collectieve producten, waarop u geen toezicht heeft op het beheer noch op de samenstelling

Onderneming
Bv. Firma X

☒ Geen

3. Expertise, adviesverlening en congressen i.v.m. ondernemingen met commercieel doel die onder de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic vallen

Hieronder worden ook de permanente of regelmatige nevenwerkzaamheden bedoeld die u voor ondernemingen zou verrichten, zoals deelname aan adviesraden van ondernemingen.

3.1. *Expertiserapporten en adviesverlening voor ondernemingen met commercieel doel*

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- opstellen van een expertiserapport, consultant, deelname aan werkgroepen/reflectiegroepen, audit, enz.

Onderneming met commercieel doel	Kader rapport /onderwerp/naam product	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Geneesmiddelen, product Y	☐ Geen ☒ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2012
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☒ Geen

3.2. *Organisatie van congressen, conferenties, colloquia, andere bijeenkomsten voor één of een beperkt aantal ondernemingen met commercieel doel*

- tijdens de afgelopen 3 jaar
- niet aan te geven ingeval meer dan 3 bedrijven samen het evenement organiseren.

Onderneming met commercieel doel	Plaats en naam bijeenkomst / onderwerp / naam product	Jaar
Bv. Firma X	Symposium Z / Product Y / Brussel	2010

☒ Geen

Opmerking: voor elk advies zal een ad-hoc-verklaring over de vergoede deelname aan congressen, conferenties, colloquia, enz. betreffende het product of de specifieke onderneming waarvan sprake in het dossier vereist worden.

4. Intellectuele eigendom

- patenthouder
- uitvinder van een product, procedé
- andere vormen van intellectuele eigendom: informaticapakketten, trademarks, copyrights, enz.

Persoonlijk / Onderneming / Instelling / Groepering	Aard van de activiteit/Naam product	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Universiteit X / Dienst Y	Uitvinder van het procedé Z: patent N° XXXXXXXX	2009	2029

☒ Geen

5. Deelname aan studies (wetenschappelijke studies, (pre)klinische proeven, enz.) voor ondernemingen met commercieel doel

Het volstaat hier de ondernemingen op te sommen voor wie u heeft meegewerkt aan studies; het is niet de bedoeling hier een in extenso lijst te verschaffen van alle studies over producten of procedés waaraan u heeft meegewerkt. Het gaat hier immers om een algemene belangenverklaring en specifieke gevallen kunnen in de ad-hocverklaring worden aangegeven.

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- deelname aan de uitvoering van niet-klinische, pre-klinische, klinische, epidemiologische, observationele studies, HTA (Health Technology Assessment), enz.
- in de hoedanigheid van hoofdonderzoeker, lokale coördinator of medewerker aan het onderzoek

Onderneming	Naam (Sector/ Typeproduct)	Uw rol (hoofdonderzoeker, lokale coördinator, medewerker)	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Vb. 1: Product Y (geneesmiddel /griepvaccin) Vb. 2: Product Y (biocide /pyrethrine) Vb. 3: Product Y (voeding/vetten)	☒ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2011
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☒ Geen

6. Bevoorrechte of permanente relaties tussen een afdeling/instelling waarvoor u een van de verantwoordelijken bent, en ondernemingen

- voor zover u weet, op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- vallen onder deze rubriek: personen verantwoordelijk voor een onderzoeksentiteit, instelling, afdeling, dienst, onderzoeksvereniging, beroepsvereniging
- bevoorrechte relaties in de vorm van bijdragen, subsidies, beurzen, peterschap, betaling in natura of contant, materiaal, ter beschikking stellen van personeel, *fellowship*, leerstoel, lopende contracten met een onderneming, belangrijke dotaties (zelfs eenmalig), enz.

Onderneming of Instelling	Reden van betaling	Begunstigde instelling	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Beurs	Dienst Y van de universiteit Z	2009	2011

☒ Geen

7. *Andere persoonlijke activiteiten die een invloed kunnen hebben op uw objectieve beoordeling van een product of procedure*

Op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar. Bijvoorbeeld:

- werkzaamheden als deskundige en/of adviesverlener voor ondernemingen met niet-commercieel doel, organisaties en groeperingen (nationaal, Europees, enz.)
- lidmaatschap van een (belangen)vereniging, netwerk
- gerechtelijke procedures
- medewerker op een ministerieel kabinet
- lidmaatschap van groeperingen, vooral als deze gefinancierd zijn door de industrie
- andere feiten of belangen die door buitenstaanders als belangenconflict zouden kunnen opgevat worden

Activiteit / Onderneming / Groepering	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Werk voor de Europese Unie over X	2010	2012

☒ Geen

Dit model van belangenverklaring is een aanpassing van het model van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) CSS – HGR / SOP02_F01 / N / v120606

Met dit document verklaar ik, Van Praet Jens, naar eer en geweten, dat hierboven alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld worden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die in verband staan met de activiteiten van de Werkgroep. In geval van wijziging verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de Werkgroep.

Deze verklaring sluit de noodzaak niet uit van een ad-hocverklaring bij deelname aan een werkgroep of bij het bestuderen van een specifiek dossier.

Dr. Jens VAN PRAET
1/47778/50/590
Alg. Inwendige Ziekten
Nefrologie-Infectieziekten
az sint-jan

Datum: 11/12/2023

Handtekening



Dit model van belangenverklaring is een aanpassing van het model van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) CSS – HGR / SOP02_F01 / N / v120606

ebpracticenet
Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn

Algemene belangenverklaring – subtopic 'Preventie van bacteriële endocarditis'

De Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (hierna 'Werkgroep') is er zich van bewust dat een hoog wetenschappelijk expertiseniveau vaak samengaat met diverse belangen. Sommige van deze belangen zouden, intern of van buitenaf, beschouwd kunnen worden als mogelijk van invloed op de onpartijdigheid van de beslissingen van een groep van deskundigen. De Werkgroep streeft naar transparantie op dit vlak en wil hierin zijn verantwoordelijkheid opnemen. Daarom vraagt de Werkgroep u om elk **financieel of ander belang** in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat de vereniging in staat is de procedures aangaande belangenconflicten toe te passen. Deze verklaring moet spontaan worden geüpdate bij iedere wijziging waarvoor het de moeite loont ze door te geven.

De beoordeling van elk potentieel belangenconflict gebeurt volgens de interne procedure.

Naam	Werkgever(s)*
Truyen	1. AZ Sint-Jan Brugge
Voornaam	**Functie(s)**
Sander	1. Cardioloog

* Huidige werkgever of evt. werkgevers indien meerdere. Eventueel aangeven dat u als zelfstandige werkt.

Maatregelen in geval van een onvolledige verklaring:

Wanneer een expert een bepaald belang niet heeft aangeven, kan de samenwerking met de Werkgroep onmiddellijk worden beëindigd of kunnen verdere acties ondernomen worden.

Hier speelt uiteraard het proportionaliteitsbeginsel. Het is niet de bedoeling dat de Werkgroep een heksenjacht ontketent omdat een expert vergeten is om een bepaald belang/ conflict in te vullen. De Werkgroep voelt zich tevens

niet geroepen om de rol van waakhond of politieagent op zich te nemen en om de ingediende belangenverklaringen te gaan controleren. Het behoort aan iedere expert toe om zelf, naar eer en geweten, dit document zo correct en volledig mogelijk in te vullen.

Alleen de rechtstreekse of onrechtstreekse belangen in ondernemingen, instellingen en groeperingen waarvan de producten, procedés, diensten of strategie een invloed kunnen hebben op de activiteitsdomeinen van de topic dienen te worden aangegeven.

- **Het begrip ondernemingen** moet worden opgevat als "bedrijven met commercieel doel" (bijvoorbeeld commerciële privébedrijven en spin-offs).
- Het begrip **instellingen** moet worden opgevat als "bedrijven zonder commercieel doel" (bijvoorbeeld openbare ziekenhuizen, vzw's en universiteiten).
- Het begrip **groeperingen** moet worden opgevat als elke vereniging (beroepsverenigingen, werkgevers- en werknemersverenigingen), liefdadigheidsorganisatie, organisatie (bijvoorbeeld lobbygroepen, consumenten- en patiëntenorganisaties) en netwerken.

De algemene activiteitsdomeinen van de Werkgroep omvatten onder andere:

De ontwikkeling van kwaliteitsvolle door CEBAM gevalideerde Belgische mono en multidisciplinaire richtlijnen en het uitwerken en up to date houden van een gedeelde methodologie voor alle richtlijnontwikkelaars in België. De richtlijnen worden herwerkt naar eenzelfde herkenbaar formaat en gedissemineerd door EBMPracticeNet.

De specifieke topic omvat:

Preventie van bacteriële endocarditis

Indien u meer ruimte nodig heeft, mag u een blad aan dit document bijvoegen (noteer duidelijk de betreffende rubriek)

Ik verbind me er toe om spontaan elk nieuw belang te melden, wanneer er een auteurs of richtlijnontwikkelingsgroep wordt samengesteld of wanneer er een specifiek dossier wordt bestudeerd (ad-hocverklaring).

1. Tewerkstelling en/of functie binnen een structuur die verband houdt met de activiteitsdomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Zowel voltijds, deeltijds, als zelfstandige in opdracht, enz.
- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 5 jaar
- bij ondernemingen , instellingen of groeperingen zoals beschreven op blz. 2 of als zelfstandige
- onder "Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering" wordt verstaan: zelfstandige, eigenaar, manager, partner, werknemer, mandaat als lid van een beslissingsorgaan zoals raad van bestuur.

Naam Onderneming / Instelling / Groepering	Functie in de Onderneming / Instelling / Groepering	Aard contract	Startdatum Jaar	Einddatum Jaar
Bv.1 Ziekenhuis X Bv.2 Adviesorgaan	Diensthoofd Radiologie Voorzitter	Bediende, onbepaalde duur Mandaat	2008 2010	- 2015
[illegible]	Cardiology	[illegible]	2011	...

☐ Geen

2. Persoonlijke financiële belangen i.v.m. de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic

- Financiële belangen (bv. Aandeelhouderschap in de onderneming) inzake een product of een procedé van een concrete onderneming maar ook van een concurrent ervan op dit ogenblik, voor wat uzelf betreft.
- voor zover u weet, elk financieel belang: maatschappelijk kapitaal, obligaties, aandelen, stock-opties e.a. in een onderneming zoals beschreven op blz. 2 (kader),
- met uitzondering van investeringsfondsen voor collectieve producten, waarop u geen toezicht heeft op het beheer noch op de samenstelling

Onderneming
Bv. Firma X

☒ Geen

Dit model van belangenverklaring is een aanpassing van het model van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) CSS – HGR / SOP02_F01 / N / v120606

– 3 –

3. Expertise, adviesverlening en congressen i.v.m. ondernemingen met commercieel doel die onder de actiedomeinen van de Werkgroep of de specifieke topic vallen

Hieronder worden ook de permanente of regelmatige nevenwerkzaamheden bedoeld die u voor ondernemingen zou verrichten, zoals deelname aan adviesraden van ondernemingen.

3.1. *Expertiserapporten en adviesverlening voor ondernemingen met commercieel doel*

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- opstellen van een expertiserapport, consultant, deelname aan werkgroepen/reflectiegroepen, audit, enz.

Onderneming met commercieel doel	Kader rapport /onderwerp/naam product	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Geneesmiddelen, product Y	☐ Geen ☒ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2012
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		
		☐ Geen ☐ voor uzelf ☐ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling		

☐ Geen

3.2. *Organisatie van congressen, conferenties, colloquia, andere bijeenkomsten voor één of een beperkt aantal ondernemingen met commercieel doel*

- tijdens de afgelopen 3 jaar
- niet aan te geven ingeval meer dan 3 bedrijven samen het evenement organiseren.

Onderneming met commercieel doel	Plaats en naam bijeenkomst / onderwerp / naam product	Jaar
Bv. Firma X	Symposium Z / Product Y / Brussel	2010

☐ Geen

Opmerking: voor elk advies zal een ad-hoc-verklaring over de vergoede deelname aan congressen, conferenties, colloquia, enz. betreffende het product of de specifieke onderneming waarvan sprake in het dossier vereist worden.

4. Intellectuele eigendom

- patenthouder
- uitvinder van een product, procedé
- andere vormen van intellectuele eigendom: informaticapakketten, trademarks, copyrights, enz.

Persoonlijk / Onderneming / Instelling / Groepering	Aard van de activiteit/Naam product	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Universiteit X / Dienst Y	Uitvinder van het procedé Z: patent N° XXXXXXXX	2009	2029

Geen

5. Deelname aan studies (wetenschappelijke studies, (pre)klinische proeven, enz.) voor ondernemingen met commercieel doel

Het volstaat hier de ondernemingen op te sommen voor wie u heeft meegewerkt aan studies; het is niet de bedoeling hier een in extenso lijst te verschaffen van alle studies over producten of procedés waaraan u heeft meegewerkt. Het gaat hier immers om een algemene belangenverklaring en specifieke gevallen kunnen in de ad-hocverklaring worden aangegeven.

- op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- deelname aan de uitvoering van niet-klinische, pre-klinische, klinische, epidemiologische, observationele studies, HTA (Health Technology Assessment), enz.
- in de hoedanigheid van hoofdonderzoeker, lokale coördinator of medewerker aan het onderzoek

Onderneming	Naam (Sector/ Typeproduct)	Uw rol (hoofdonderzoeker, lokale coördinator, medewerker)	Vergoeding	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Vb. 1: Product Y (geneesmiddel /griepvaccin) Vb. 2: Product Y (biocide /pyrethrine) Vb. 3: Product Y (voeding/vetten)	☒ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2011	2011
Ancora Heart	CardiaCHF CardiaCH EU devices	☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker ☒ sub investigator	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2019	ongoing
Cardiomems	Pilot study Stop ADHF study device	☐ Hoofdonderzoeker ☐ Lokale coördinator ☐ Medewerker ☒ sub investigator	☐ Geen ☐ voor uzelf ☒ voor uw instelling ☐ voor uzelf /uw instelling	2021	2023
Ionis Pharmaceutical	Transform trial Pharma	☒ medewerker	☒ voor de instelling	2020	ongoing ☐ Geen
Novo Nordisk	Zeus trial	☒ sub-investigator	☒ voor de instelling	2021	ongoing

6. Bevoorrechte of permanente relaties tussen een afdeling/instelling waarvoor u een van de verantwoordelijken bent, en ondernemingen

- voor zover u weet, op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar
- vallen onder deze rubriek: personen verantwoordelijk voor een onderzoeksentiteit, instelling, afdeling, dienst, onderzoeksvereniging, beroepsvereniging
- bevoorrechte relaties in de vorm van bijdragen, subsidies, beurzen, peterschap, betaling in natura of contant, materiaal, ter beschikking stellen van personeel, *fellowship*, leerstoel, lopende contracten met een onderneming, belangrijke dotaties (zelfs eenmalig), enz.

Onderneming of Instelling	Reden van betaling	Begunstigde instelling	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Firma X	Beurs	Dienst Y van de universiteit Z	2009	2011

☒ Geen

7. *Andere persoonlijke activiteiten die een invloed kunnen hebben op uw objectieve beoordeling van een product of procedure*

Op dit ogenblik of tijdens de afgelopen 3 jaar. Bijvoorbeeld:

- werkzaamheden als deskundige en/of adviesverlener voor ondernemingen met niet-commercieel doel, organisaties en groeperingen (nationaal, Europees, enz.)
- lidmaatschap van een (belangen)vereniging, netwerk
- gerechtelijke procedures
- medewerker op een ministerieel kabinet
- lidmaatschap van groeperingen, vooral als deze gefinancierd zijn door de industrie
- andere feiten of belangen die door buitenstaanders als belangenconflict zouden kunnen opgevat worden

Activiteit / Onderneming / Groepering	Start-datum Jaar	Eind-datum Jaar
Bv. Werk voor de Europese Unie over X	2010	2012

☒ Geen

Met dit document verklaar ik, ……, naar eer en geweten, dat hierboven alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld worden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die in verband staan met de activiteiten van de Werkgroep. In geval van wijziging verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de Werkgroep.

Deze verklaring sluit de noodzaak niet uit van een ad-hocverklaring bij deelname aan een werkgroep of bij het bestuderen van een specifiek dossier.

Datum: 12.12.2023

Handtekening



Dit model van belangenverklaring is een aanpassing van het model van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) CSS – HGR / SOP02_F01 / N / v120606

– 8 –