

Ernö Gutschik, gæsteprofessor, MD, Dr.Sci. Afdeling for oral mikrobiologi, Odontologisk institut, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, Danmark.

Profylaktisk anvendelse af antibakterielle midler i tandlægepraksis

▀▀▀ Det ligger i sagens natur at tandlægens stillingtagen til profylaktisk brug af antibiotica er empirisk. Forudsætningen for en korrekt beslutning er kendskab til sygdomsbillederne hos patienter i risikogruppen, samt til principperne for antimikrobiel profylakse. Ved at følge vejledningen sikres at komplikationer i forbindelse med tandlægearbejdet så vidt muligt undgås, heri beregnet de legale aspekter.

Vejledningen i denne artikel er udarbejdet på grundlag af internationale rekommandationer, særligt for tandlægearbejdet hos patienter med risiko for infektiøs endocarditis og hos patienter med nedsat immunforsvar. Alle blodige tandlægeindgreb kan udløse bakteriæmi, som er kortvarig og harmløs hos raske personer, men kan medføre livstruende infektion i form af endocarditis hos disponerede patienter. Enkeltdosis profylaktisk antibiotisk behandling gør det nemt og praktisk at efterkomme anbefalingerne. Situationen er mere kompleks hos patienter med nedsat immunforsvar, og en individuel stillingtagen er nødvendig på grundlag af de anamnesticke oplysninger.

Risikofaktorer beskrives, og der gives anbefalinger til tandlægens valg af profylaktisk regime eller eventuel henvisning af patienten til behandling i specialist-/sygehusregi.

Nyckelord: antibiotika, infektion, lækemedel, oral medicin

Den profylaktiske brug af de antimikrobielle midler, såvel som behandling af infektiøse komplikationer i tandlægepraksis sker som regel på empirisk grundlag. Det er ganske forståeligt, fordi en mikrobiologisk undersøgelse med dyrkning og resistensbestemmelse praktisk talt er umulig af flere grunde. Den normale mikroflora i mundhulen er kompleks og omfatter mere end 300 forskellige arter [1]. Det er vanskeligt at tage en repræsentativ prøve fra et infektionsfokus uden tilblending af uvedkommende mikroorganismer. Foruden langvarig venten på mikrobiologisk udredning ville man have store problemer med at fortolke svaret. Den antibiotiske profylakse og behandling bliver således empirisk. Forudsætningen for den korrekte stillingtagen er imidlertid at tandlægen har kendskab til de sygdomsbilleder som er knyttet til patienter i risikogruppen, samt til principperne for anvendelse af antimikrobielle midler til profylakseformål. Den værst tænkelige komplikation ved ingreb i mundhulen er infektiøs endocarditis hos særligt udsatte personer [2]. En anden problemstilling som tandlægen vil møde, vedrører patienter med nedsat immunforsvar pga. maligne sygdomme, cytostatikabehandling etc. Disse patienter får ofte akutte mundhuleinfektioner, til tider også ekstraorale infektioner med mundhulebakterier [3]. Denne vejledning vil fokusere på disse problemstillinger.

Infektiøs endocarditis og mundhulens bakterieflora

Udviklingen af infektiøs endocarditis kan relateres til tre forhold [4]:

- et infektiøst agens
- en indgangsport
- et *locus minoris resistentiae*.

Det infektiøse agens er oftest mundhulens streptokokker, som er ansvarlige for endocarditis i godt halvdelen af tilfældene. Indgangsporten er også defineret, fordi det drejer sig om orale strep-

tokokker, hovedsagelig streptokokker af viridans-typen. Et *locus minoris resistentiae* er de beskadigede hjerteklapper, hvorpå streptokokkerne kan hæfte sig og udløse en infektion. Der er således ingen tvivl om at den orale mikroflora er ansvarlig for et betydeligt antal tilfælde af denne alvorlige sygdom, som altid er dødelig uden behandling og har en mortalitet på 15–45% trods den bedste medicinske behandling. I Danmark forekommer ca. 60 tilfælde af infektiøs endocarditis per år, hvoraf 30 skyldes bakterier fra mundhulen [4]. Vi ved forsat ikke med sikkerhed hvor mange tilfælde af infektiøs endocarditis der skyldes ”spontan” bakteræmi, specielt hos patienter med dårlig mundhygiejne, og hvor mange tilfælde der opstår i forbindelse med tandlægearbejde udført på risikopatienter med *locus minoris resistentiae*.

Bakteræmi i forbindelse med tandlægearbejde

Som det er nævnt ovenfor, opstår infektiøs endocarditis ved at bakterier fra blodbanen hæfter sig på beskadigede hjerteklapper. Tandlægebehandling, specielt de blodige procedurer, medfører ofte overgang af bakterier i blodbanen. De moderne bloddyrkningssystemer er yderst effektive til at opformere og påvise bakterier i blodet, således at vi i dag kan påvise bakteræmi ved stort set alle slags procedurer [5, 6]. Risikoen for ekstraorale infektioner, i særdeleshed risikoen for udvikling af endocarditis, er associeret med varigheden af bakteræmi og antallet af bakterier (Colony Forming Units; CFU) per ml blod [6, 7]. Heimdahl et al [8] påviste således bakteræmi hos 100% af patienter i forbindelse med ekstraktion, hos 70% efter tandrensning, hos 55% efter 3. molar-kirurgi og hos 20% efter endodontisk behandling. Ti minutter efter indgrebet faldt både forekomst og bakterietal dramatisk. Streptokokker af viridans-typen var de hyppigst isolerede bakterier. Dette arbejde er såle-

Tabel 1. Tilgrundliggende sygdomme eller tilstande hos patienter med risiko for infektiøs endocarditis

Risiko for endocarditis	Ingen risiko for endocarditis
<ul style="list-style-type: none"> • Hjerteklapprotoser, inklusive bioprotoser og homografts • Tidligere endocarditis • Alle ikke opererede medfødte hjertesygdomme med undtagelse af atriumseptumdefekt af sekundumtype og isoleret valvulær pulmonalstenose • Erhvervede klaplidelser, herunder mitralklapprolaps med regurgitation og hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Koronar bypassoperation • Pacemaker eller implanteret defibrillator • Intrakoronar stent • Hjertetransplantation • Opererede medfødte hjertesygdomme uden residual insufficiens • Mitralklapprolaps uden regurgitation • Tidligere febris rheumatica uden dysfunktion af hjerteklapper • Funktionel hjertemislyd

des et indirekte bevis på at forudsætningerne for udvikling af infektiøs endocarditis er til stede ved tandlægearbejdet. Det direkte bevis er leveret af Fiehn et al. [9], som anvendte ribotypning til at påvise identitet mellem streptokokisolater fra henholdsvis mundhulen og fra blodet hos to patienter med infektiøs endocarditis. Der er nu god international konsensus [10–14] om hvilke grundlæggende hjertesygdomme der karakteriserer risikopatienter, og hvilke hjertesygdomme eller tilstande som ikke indebærer en sådan risiko (Tabel 1). Tidligere endocarditis og kunstige hjerteklapper betragtes i dag som højrisikotilstande [10]. De

forskellige typer af kunstige hjerteklapper fremgår af Tabel 2.

Er tandlægearbejdet ansvarlig for infektiøs endocarditis hos risikopatienter?

Talrige publikationer angiver at mellem 6 og 62% af infektiøs endocarditis skyldes tandlægearbejde eller et andet invasivt indgreb [15], men der er aldrig udført en klinisk kontrolleret undersøgelse stor nok til at kunne give et entydigt svar. En af de få prospektive, landsomfattende epidemiologiske undersøgelser er udført i Holland og viste at streptokok-endocarditis af viridans-typen forekommer 4,9 gange hyppigere hos patienter med forudgående tandlægebehandling, naturlige tænder og tilstedeværelsen af risikofaktor med hjerteklapsygdom, end hos dem som ikke havde disse forudsætninger. Den største case-control-undersøgelse udført for nyligt i USA [16] fandt intet sammenfald af tandlægearbejde og infektiøs endocarditis, selv ikke hos patienter med risikofaktorer. I denne undersøgelse deltog 54 hospitaler omfattende 287 patienter med infektiøs endocarditis og en kontrolgruppe med 273 patienter. Desværre, i dette arbejde foreligger mulighed for en statistisk type II fejl, og vi har fortsat ingen afklaring på problemstillingen.

Princippet for antibiotica-profylakse er validt

Siden 1960–70 har der eksisteret et internationalt accepteret princip for antibiotica-profylakse [10–17]. De sidste 10 år har vi dog, væsentligt på grundlag af den dyreeksperimentelle model af endocarditis, fået ny viden, som også har medført visse ændringer. Vi ved nu at antibiotica ikke kan eliminere bakterierne fra blodbanen (totaldrab) som man mente tidligere [17, 18]. Man kan heller ikke forhindre bakteriel adhæsion til beskadiget endotel [19–23], men antibiotica kan forhindre at bakterier som har hæftet sig på de beskadigede hjerteklapper, får lov til at multiplicere sig. Leuko-

Tabel 2. Forskellige kunstige hjerteklapyper

1. *Mekanisk klap*: materialet er en metallegering, som er langtidsholdbar. Alle opererede patienter er i livsvarigt AK-behandling (INR; 2,0-3,0) [33]. Benyttes til både unge og ældre patienter.
2. *Biologisk klap*: materialet er som regel pericardium fra dyr. Der er begrænset holdbarhed (10-15 år). Egnat til ældre patienter. Ingen AK-behandling (kun de første tre mdr. i tilslutning til hjerteoperationen).
3. *Stentløs aortaklap*: som biologisk klap, men lidt bedre holdbar. Ingen AK-behandling, kun magnytabletter de første tre mdr. efter operation.
4. *Homograaft*: humant materiale opbevaret i dybfryser indtil brug. Som regel aortavæg med klapper, som bruges til vanskelige rekonstruktionsoperationer i aortaposition.
5. *Ross-operation (autograaft)*: hele pulmonalostiet med kar og klapper flyttes til aortaposition – og – erstattes af homograaft. Forbeholdt yngre personer, også børn. Fordelen er at autograften er levende og kan vokse hos børn og unge. Ingen AK-behandling.

Tabel 3. Antibiotisk profylakse. Farmakokinetiske og farmakodynamiske betingelser for effekt

I de nordiske lande anbefales det at give enkelt-dosis-antibiotica. Følgende betingelser må opfyldes for at undgå gentagne doseringer:

- Høj koncentration af antibiotica under hele perioden af det orale indgreb.
- Koncentrationen af β -laktam antibiotica (penicillin, ampicillin eller ceftriaxon), clindamycin og vancomycin, må ligge over MIC¹ (for orale streptokokker) mindst 10 timer efter indgrebets afslutning.
- If. nye forskningsresultater kan profylaktisk antibiotica gives op til to timer² efter indgrebets start.
- Ingen virkning af antibiotica to timer efter indgrebets start.

¹ MIC = Minimal Inhibitory Concentration

² Effektiv antibiotica-koncentration med perorale antibiotica opnås først en time efter indgiften.

cytter spiller formentlig ingen rolle i fjernelse af de antibiotica-påvirkede bakterier fra overfladen af klapperne, men muligvis spiller trombocytterne en rolle [24, 25]. Lige efter adhæsionen er bakterierne i en slags dvaletilstand før deres multiplikation tager fart, men antibiotica kan medvirke til at eliminere bakterierne i denne periode. Det er således en vigtig forudsætning for en effektiv profylakse, at man har vedvarende høj antibiotica-koncentration (b-laktam antibiotica, clindamycin eller vancomycin) i blodet i 10 timer efter afslutning af det bakterieæmfremkaldende indgreb (Tabel 3). En anden vigtig forudsætning er at antibiotica skal gives kort tid før tandlægeindgrebet (Tabel 4). Tandlægen har dog, undtagelsesvis, mulighed for at give effektiv profylakse 1–2 timer efter at

tandlægearbejdet er påbegyndt [7, 26] (Tabel 3). Det er en ”nødbremssituation”, som kan bruges før processen med multiplikation af bakterierne sætter ind og fører til ”point of no return” [26].

Vi har således gode holdepunkter for at principet for antibiotica-profylakse i tandlægepraksis er validt. Det forventes at de fremtidige justeringer først og fremmest vil tage sigte på en korrekt udpegning af risikopatienter (Tabel 5).

Dosering og valg af antimikrobielle midler

Retningslinierne i Tabel 4 er udarbejdet på baggrund af internationale anbefalinger [10–15]. Det er kun få antibiotica som opfylder kravet om effektive serumkoncentrationer i mindst 10 timer efter enkeltdosis-antibiotica. Det er bl.a. derfor at

Tabel 4. Valg af antibiotica-profylakse som engangsdosis

Oralt regime én time før indgrebet	Intravenøst regime til patienter i generel anæstesi, 15–30 min. før indgrebet
<i>Tåler penicillin</i>	<i>Tåler penicillin</i>
Voksne: Tbl. pivampicillin ¹ 3 g Børn: Pivampicillin ¹ 50 mg/kg (maksimum 2,25 g)	Voksne: Ampicillin ² 2 g, plus gentamicin 2 mg/kg Børn: Ampicillin 50 mg/kg, plus gentamicin 2 mg/kg
<i>Ved penicillinallergi</i>	<i>Ved penicillinallergi</i>
Voksne: Kaps. clindamycin 600 mg Børn: Clindamycin 15-20 mg/kg (maksimum 500 mg)	Voksne: Inj. ceftriaxon 2 g; alternativt inj. vancomycin 1 g Børn: Inj. ceftriaxon til nyfødte 20 mg/kg, andre 15 mg/kg, plus gentamicin 2 mg/kg. Alternativt inj. vancomycin 20 mg/kg, infunderes i løbet af 100 min.

¹Pivampicillin kan erstattes af amoxicillin i samme dosering.

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

Tabel 5. Stillingtagen til profylaktisk antibiotica-behandling ved tandlægearbejde hos risikopatienter

Endocarditis-profylakse anbefales	Endocarditis-profylakse ikke nødvendig
<ul style="list-style-type: none"> • Dentale ekstraktioner • Parodontale procedurer, herunder kirurgi og tandrensning • Implantation af kunstig tand og reimplantation af udslået tand • Rodkanalararbejde og/eller kirurgi under apex • Subgingival anbringelse af antibiotica-holdigt materiale • Initial anbringelse af ortodontiske bånd (men ikke brackets) • Lokalbedøvelse med intraligamentær injektion • Rensning af tænder og implantater med blødning til følge 	<ul style="list-style-type: none"> • Cariesbehandling og andet restaurerende arbejde uden blødning • Lokalbedøvelse som ikke er intraligamentær • Anbringelse af kofferdam • Postoperativ suturfjernelse • Anbringelse eller fjernelse af protetisk eller ortodontisk materiale • Oral radiografi eller oral aftrykning • Fluorbehandling • Normalt tandskifte hos børn

De procedurer som medfører blødning, kræver også profylakse. I tilfælde af uventet blødning er der fortsat mulighed at give antibiotisk profylakse (se Tabel 3).

Tabel 6. Patienter med nedsat immunforsvar. Risikofaktorer og beslutningsprocedure

Risikofaktorer	Tandlægens tiltag
<ul style="list-style-type: none"> • Cystostatica-behandling, inklusive steroider • Granulocytopeni, trombocytopeni • AK-behandling • H₂-receptor antagonist • Syrepumpehæmmerbehandling 	<ul style="list-style-type: none"> • Journalføring af patientens medicin • Forespørgsel til patientens stamafdeling mhp. rådgivning • Brug af antivirale midler, svampeprofylakse, plakfjernelse, chlorhexidin-mundskylninger • Valg af antibiotisk profylakse • Henvisning til hospitalstandlæge

pivampicillin (amoxicillin), og vancomycin er foretrukket, mens V-penicillin og erythromycin er udeladt. I de nordiske lande bør pivampicillin være første valg (kun markedsført i de nordiske lande og i Canada), vel vidende at de internationale anbefalinger peger på amoxicillin [10]. Der er flere og væsentlige fordele ved valget af pivampicillin i forhold til amoxicillin [27–30] (oral dosering):

- Bedre absorption af pivampicillin, hvilket medfører at pivampicillin og amoxicillin er equipotente i samme dosering [17].
- Maksimal serumkoncentration indtræder hurtigere med pivampicillin [17].
- Ringe eller ingen påvirkning af det orale og det intestinale økosystem [28–30], fordi pivampicillin er en såkaldt prodrug uden antibiotisk aktivitet før den hydrolyseres til ampicillin og hurtigt absorberes i tarmkanalen [28].
- Der ses kun ringe mængde af ampicillin i spyt efter indtagelse af pivampicillin, muligvis fordi ampicillin har sværere ved at penetrere biologiske membraner end amoxicillin [30].

Som supplerende profylaktisk behandling kan chlorhexidin lokalt, eller brugt som mundskylning, anbefales i en opløsning af 0,2% inden blodige orale indgreb, for at nedsætte antallet af bakterier der potentielt kan overføres til blodbanen [3].

I de nordiske lande er der et betydeligt antal personer, som vil være kandidater til antibiotisk profylakse i forbindelse med tandlægearbejde. I Danmark har vi skønsmæssigt 10–15 000 indbyggere med kunstige hjerteklapper og adskillige andre tusinde personer som har en eller anden form for hjerteklappelidelse, bl.a. dem som tidligere har haft endocarditis.

Tandlægearbejdet hos patienter med nedsat immunforsvar

Det er ikke muligt at anbefale en standardmæssig profylaktisk antimikrobiel kemoterapi hos patienter med nedsat immunforsvar, fordi en behandling forudsætter individuel bedømmelse og stillingtagen. Af praktiske, men også af legale grunde, bør tandlægen journalføre patientens medicin-

ring og i særlige situationer søge rådgivning hos stamafdelingens læger (Tabel 6), eller henvise patienten til hospitalstandlægen. Det er særdeles aktuelt i forbindelse med intermitterende cystostatica-behandling, som vil medføre en granulocytopeniperiode (nadir) på 7.–14. dagen. I denne periode vil der være størst risiko for infektioner og blødninger, og større tandlægearbejde bør så vidt muligt undgås.

Vurderet ud fra kliniske og mikrobiologiske undersøgelser har man påvist at primærfokus for septikæmi er at finde i mundhulen hos 1/3 af patienterne med maligne hæmatologiske sygdomme [3]. De hyppigste typer af akut mundhuleinfektion er: akut svampeinfektion, akut gingivitis og inficerede mundsår. Mundhulens mikrobiologiske flora er også væsentligt ændret i disse situationer. Behandling med H₂-receptor-antagonister eller syrepumpehæmmere, hyppigst hos patienter i steroidbehandling (Tabel 6), kan bidrage hertil. Foruden slimhindelæsionerne, spiller xerostomien en væsentlig patogenetisk rolle med fordobling af mængden af mikroorganismer i saliva [3]. ”Mundfremmede” mikroorganismer vil ofte forekomme: *Enterobacteriaceae*, fx *Escherichia coli* og *Klebsiella*, og andre fx *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative stafylokokker, enterokokker og *Candida* spp.[3]. En ny og alvorlig problemstilling er septikæmi med viridans-streptokokker, også af penicillinresistente typer, som er rapporteret fra udlandet [31, 32], trods profylaktisk behandling med kinolon antibiotica og/eller penicillin.

Følgende generelle profylaktiske forholdsregler kan anbefales til patienter med nedsat immunforsvar:

- mekanisk plak- og tandstensfjernelse,
- daglige chlorhexidin-mundskylninger,
- brug af kunstigt spyt i perioder med svær xerostomi,
- svampeprofylakse med lokale midler i mundhulen eller (helst i specialist-/sygehusregi) systemisk behandling med fluconazol,
- antiviral behandling mod recidiverede herpesinfektioner med acyclovir eller penciclovir

lokalt, eller systemisk behandling (altid i specialist-/sygehusregi).

I forbindelse med tandbehandling:

- antibiotica-behandling gives som ved endocarditis-profylakse, men pga. risikoen for yderligere påvirkning af mundhulens flora, specielt selektering af penicillinresistente streptokokker, bør pivampicillin foretrækkes i stedet for amoxicillin (Tabel 3). Denne behandling kan evt. suppleres med et antibiotikum mod gramnegative stave, fx mecillinam 800 mg oralt som engangsdosis, til børn 20 mg/kg som engangsdosis. Kinolon-antibiotica bør undgås.

Patienter som er i antikoagulationsbehandling bør sædvanligvis henvises til egen læge mhp. regulering af denne behandling før blodige tandlægeindgreb [33], og i de sjældne situationer hvor antikoagulationsbehandlingen er kombineret med cytostatica-behandling, må tandlægearbejdet altid udføres i hospitalsregi.

English summary

Antimicrobial prophylaxis in dental practice

Ernö Gutschik

Tandläkartidningen 2002; 94 (2); 12–8

In almost all cases, the decision concerning antimicrobial prophylaxis will be empirical. The right decision is conditional upon proper knowledge of the clinical presentation of patients at risk and the general principles of selection and prophylactic use of antimicrobial agents. The purpose of this article is to update the existing recommendations for the Nordic and other countries in the light of the changing epidemiology and the availability of the most suitable drugs. During dental treatment, especially in case of bloody procedures, bacteraemia of short duration and without harm to healthy persons will frequently occur. Although there is no final proof that dental treatment is a risk factor for development of infectious endocarditis in susceptible patients, oral streptococci are still a major aetiology, and single-dose prophylactic treatment is recommended in patients at risk. Patients on immunosuppressive treatment are also at risk for local or generalised infections. Recommendations for identification of current risk factors in connection with dental work are presented, with proposals for prophylactic measures.

Key words: antibiotics; prevention

Referanser

1. Marsh P, Martin MV. The mouth as a microbial habitat. In: Marsh P, Martin MV, editors. *Oral microbiology*. 4th ed. Oxford: Reed Educational

- and Professional Publishing Ltd, 1999. p. 5–33.
2. Gutschik E. Infektøs endocarditis: den værste tænkelige komplikation ved indgreb i mundhulen. *Tandlægebladet* 1999; 103: 820–4.
3. Bergman O. Oral infections in haematological patients (thesis). København: Lægeforeningens Forlag, 1991.
4. Gutschik E, Kjeldsen K, Egeblad H. Endocarditis infectiosa. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, red. *Medicinsk Kompendium*. 15 udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999. p. 1064–74.
5. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24–7.
6. Hall G, Heimdahl A. New trends in antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients undergoing surgery in the oral cavity. *Swed Dent J* 1989; 13: 193–200.
7. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1–8.
8. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Söder PO, Tuner K, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205–9.
9. Fiehn N-E, Gutschik E, Larsen T, Bangsborg JM. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399–401.
10. Moreillon P. Endocarditis prophylaxis revisited: experimental evidence of efficacy and new Swiss recommendations. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1013–26.
11. Leport C. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: S56–61.
12. Gutschik E. Update on infective endocarditis: diagnosis, treatment and prevention. *Everyday Problems Clin Cardiol* 1998; 8: 3–8.
13. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 358–66.
14. Leport C, Horstkotte D, Burckhardt D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis from an international group of experts towards a European consensus. Group of Experts of the International Society for Chemotherapy. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 126–31.
15. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Int Med* 1992; 152: 1869–73.
16. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761–9.
17. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 1142–51.
18. Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973; 52: 592–8.
19. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis

- with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982; 146: 806–10.
20. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568–75.
 21. Bernard JP, Francioli P, Glauser MP. Vancomycin prophylaxis of experimental *Streptococcus sanguis*. Inhibition of bacterial adherence rather than bacterial killing. *J Clin Invest* 1981; 68: 1113–6.
 22. Scheld WM, Zak O, Vosbeck K, Sande MA. Bacterial adhesion in the pathogenesis of infective endocarditis. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on streptococcal adhesion in vitro and the development of endocarditis in rabbits. *J Clin Invest* 1981; 68: 1381–4.
 23. Lowy FD, Chang DS, Neuhaus EG, Horne DS, Tomasz A, Steigbigel NH. Effect of penicillin on the adherence of *Streptococcus sanguis* in vitro and in the rabbit model of endocarditis. *J Clin Invest* 1983; 71: 668–75.
 24. Gutschik E. New development in the treatment of infective endocarditis and infective cardiovascularitis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 79–92.
 25. Dhawan VK, Bayer AS, Yeaman MR. Thrombin-induced platelet microbicidal protein susceptibility phenotype influences the outcome of oxacillin prophylaxis and therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3206–9.
 26. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161: 281–5.
 27. Verbist L. Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, pivampicillin, and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6: 588–93.
 28. Sjövall J, Huitfeldt B, Magni L, Nord CE. Effect of beta-lactam prodrugs on human intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1986; 49 (Suppl): 73–84.
 29. Grahn E, Holm SE. Penicillin concentration in saliva and its influence on bacterial interference. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 235–41.
 30. Jensen KR, Sørensen TM. Farmakokinetisk og -dynamisk undersøgelse af ampicillin, pivampicillin og amoxicillin i spyt (specialeafhandling). Danmarks Farmaceutiske Højskole, 1996.
 31. Krupova Y, Novotny J, Sabo A, Mateicka F, Kremery V Jr. Etiology, cost of antimicrobial therapy and outcome in neutropenic patients who developed bacteraemia during antimicrobial prophylaxis: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 313–6.
 32. Spanik S, Trupl J, Kunova A, Botek R, Sorkovska D, Grey E, et al. Viridans streptococcal bacteraemia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 245–9.
 33. Lippert S, Gutschik E. Heart valve prosthesis patients and their dentists' view on anticoagulation therapy. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 168–71.

Korrespondance:

Ernø Gutschik, Afdeling for oral mikrobiologi, Odontologisk institut, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Nørre Allé 20, DK-2200 København N, Danmark.
E-post: ernø-gutschik@inet.uni2.dk