

ΠΕΝΗΝΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ. ΤΙ ΕΧΕΙ ΑΛΛΑΞΕΙ ΑΠΟ ΤΟ 1997.

Α. ΠΑΤΡΙΚΙΟΥ*, Ι. ΜΕΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προσέγγιση της πρόληψης της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, σπάνιας αλλά απειλητικής για τη ζωή νόσου, με δύσκολη θεραπεία, γινόταν πάντα με βάση το βαθμό κινδύνου ανάπτυξής της, το βαθμό πρόκλησης βακτηριαιμίας στις διάφορες επεμβάσεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες του αντιμικροβιακού φαρμάκου και τη σχέση κόστους ωφέλειας. Για την πρόληψή της, είχαν δημοσιευθεί οδηγίες πριν 53 χρόνια από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, που αφορούσαν στην προληπτική αντιμικροβιακή αγωγή, τις ενδείξεις χορήγησης και τις επεμβάσεις στις οποίες κρίνονταν απαραίτητα. Μέχρι το 1997 είχαν γίνει 9 αναθεωρήσεις, με αλλαγές κυρίως του είδους και του σχήματος του αντιβιοτικού και λιγότερο των ενδείξεων χορήγησης. Δέκα χρόνια μετά την τελευταία δημοσίευση του 1997, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσε οδηγίες, με στόχο κυρίως τη μείωση των ενδείξεων χορήγησης. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση των αλλαγών που έχουν γίνει την τελευταία δεκαετία, δηλαδή από τις οδηγίες του 1997 μέχρι το 2007, σε σχέση με τις οδοντιατρικές επεμβάσεις, καθώς και των λόγων που τις προκάλεσαν.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη (ΑΧ), είναι η χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων πριν από τις διάφορες οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις για την πρόληψη λοίμωξης στον ασθενή.

Για την πρόληψη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας* (ΛΕ) ακολουθούνται οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΑΗΑ) που δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά στο περιοδικό *Circulation* το 1955¹. Μέχρι το 2007² είχαν μεσοβαθμώσει 10 τροποποιήσεις. Το συμβούλιο επιστημονικών υποθέσεων της Αμερικανικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας (ΑΔΑ) μελετά τις οδη-

γίες που αφορούν στις οδοντιατρικές πράξεις και αναδημοσιεύονται στο JADA, η πιο πρόσφατη το 2008³. Ανάλογες δημοσιεύσεις, που σε γενικές γραμμές εναρμονίζονταν με αυτές της ΑΗΑ, έγιναν στον ευρωπαϊκό χώρο με πρωτοπόρο τη Μεγάλη Βρετανία⁴, αλλά με μεγάλη καθυστέρηση.

Καθώς η έρευνα η σχετική με το θέμα προχωρούσε, προέκυπταν νέα επιστημονικά δεδομένα που καθιστούσαν αναγκαίες τις αναθεωρήσεις. Οι αλλαγές που επέρχονται κάθε φορά δεν είναι δραματικές και τις διαφορές που προέκυψαν την τελευταία δεκαετία, καθώς και τους λόγους που τις προκάλεσαν, στοχεύει να επισημάνει αυτό το άρθρο.

* Αναπληρώτρια Καθηγήτρια.

** Διδάκτορας Ιατρικής, Στοματικής και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός.

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, Οδοντιατρικές επεμβάσεις.

* Ο όρος «λοιμώδης», αντί του καθιερωμένου «βακτηριακή», προτιμήθηκε, γιατί ανταποκρίνεται καλύτερα στη φύση της νόσου.

**ΟΙ ΛΟΓΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΗΣΑΝ
ΣΤΙΣ ΝΕΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΤΟ 2007**

Η πηληθώρα των μελετών των τελευταίων ετών δίνει αντιφατικά ευρήματα για την αποτελεσματικότητα της ΑΧ με συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, καθώς και για τη μείωση της βακτηριαιμίας από την τοπική χρήση αντισηπτικού στοματοπλύματος. Αντίθετα, παρατηρείται σύγκλιση απόψεων στο γεγονός, ότι ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό περιπτώσεων ΛΕ που προκαλούνται από οδοντιατρικές επεμβάσεις μπορεί να αποφευχθεί με την ΑΧ, ακόμα και αν η αποτελεσματικότητά της είναι 100%.

Οι πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η θεραπεία με αμοξικιλίνη έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας της φύσης και της διάρκειας της βακτηριαιμίας που προκαλείται από τις οδοντιατρικές επεμβάσεις, αλλά δεν μπορεί να την αποκλείσει⁵⁻⁷. Συνεπώς, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η προληπτική χορήγησή της μειώνει τον κίνδυνο ή προλαμβάνει τη ΛΕ. Σε έρευνα του Hall και των συνεργατών του το 1999 που γίνεται σύγκριση ασθενών με ή χωρίς χημειοπροφύλαξη, τα ποσοστά βακτηριαιμίας μετά από τις ίδιες οδοντιατρικές πράξεις δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά⁸.

Αναφορικά με τη χρήση στοματοπλύματος, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν την αποτελεσματικότητα της χλωρεξιδίνης και της προβιδόνης ιοδίνης στη μείωση της βακτηριαιμίας⁹, ενώ σε άλλες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος⁵.

Ένας ακόμη λόγος που είχε προκαλέσει σημαντικές αντιρρήσεις σχετικά με την αναγκαιότητα χορήγησης ΑΧ, είναι η γνώση ότι οι συνηθισμένες δραστηριότητες, όπως το βούρτσισμα των δοντιών ή η μάσηση τροφής, ενέχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο έκθεσης του ασθενούς σε βακτηριαιμία από εκείνη που προκαλείται από την εξαγωγή ενός δοντιού^{10,11}.

Από τις οδηγίες του 1997¹², αλλά και πριν, υπήρχε συγκλίνουσα πεποίθηση ότι ο κίνδυνος ΛΕ μεγιστοποιείται από την κακή στοματική υγεία, επομένως η διατήρηση της στοματικής υγείας και οι συστάσεις για καλή στοματική υγιεινή, μειώνουν τη βακτηριαιμία από τις καθημερινές δραστηριότητες και μπορούν να είναι αποτελεσματικότερα μέτρα από τη χορήγηση αντιβιοτικών.

Σημαντικός παράγοντας στην απόφαση για επανεξέταση των οδηγιών είναι και η επισήμανση του κινδύνου από τις δυσμενείς επιπτώσεις της συχνής χορήγησης αντιβιοτικών, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, εξανθήματα, αναφυλακτικές αντιδράσεις, που είναι πολύ μεγαλύτερος από το πιθανό όφελος της προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά¹³. Παρόλο που είναι γενικά αποδεκτό ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση μίας μόνο δόσης που απαιτείται για τη χημειοπροφύλαξη είναι χαμηλός¹⁴⁻¹⁷, δεν παύει να αμφισβητείται η ωφέλειά της. Όμως η εξαπλώση πολυανθεκτικών στελεχών στρεπτοκόκκων και εντεροκόκκων έχει αυξηθεί δραματικά τις δύο τελευταίες δεκαετίες και αυτό έπαιξε καθοριστικό ρόλο στη μείωση των ενδείξεων προληπτικής χορήγησης αντιβιοτικών στις οδηγίες του 2007. Είναι αδιαμφισβήτητο ότι για την ανάπτυξη των ανθεκτικών στελεχών ευθύνεται η ευρεία χρήση των αντιβιοτικών και τοιουτοτρόπως μειώνεται η δραστηριότητα ενός ικανού αριθμού αντιβιοτικών διαθέσιμων για τη θεραπεία της ΛΕ¹⁸.

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

Μέχρι το 1997, οι ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα που έπρεπε να πάρουν χημειοπροφύλαξη χωρίζονταν σε τρεις ομάδες: υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου. Χημειοπροφύλαξη ήταν αναγκαία στις δύο πρώτες, με το σκεπτικό ότι η χορήγηση αντιβιοτικών πριν από την οδοντιατρική επέμβαση θα προλάβει τη ΛΕ. Στις οδηγίες του 2007, έγινε αλλαγή της φιλοσοφίας και η διαμόρφωσή τους αντί να βασίζεται στον κίνδυνο εμφάνισης ΛΕ, που όπως ήδη αναφέρθηκε είναι μεγαλύτερος από καθημερινές δραστηριότητες, βασίζεται στο μέγεθος του κινδύνου, δηλαδή ποια ομάδα ασθενών θα έχει τη χειρότερη έκβαση εάν μολυνθεί¹.

Στην ομάδα αυτή ανήκουν ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες όλων των τύπων, ή προσθετικά υλικά για διόρθωση των βαλβίδων, ιστορικό προηγούμενης ενδοκαρδίτιδας και συγκεκριμένες συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως μη διορθωμένη συγγενής καρδιοπάθεια που προκαλεί κυάνωση. Επίσης συμπεριλαμβάνονται όσοι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε ανακουφιστικές τεχνικές (shunts και conduits).

Πίνακας 1. Καρδιακές παθήσεις υψηλού κινδύνου, στις οποίες απαιτείται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη κατά τις οδοντιατρικές επεμβάσεις

- ☞ Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες όλων των τύπων, ή προσθετικά υλικά για διόρθωση των βαλβίδων.
- ☞ Ιστορικό προηγούμενης ενδοκαρδίτιδας.
- ☞ Συγγενής καρδιοπάθεια (μη διορθωμένη) που προκαλεί κυάνωση. Συμπεριλαμβάνονται ανακουφιστικά αγγειακά μοσχεύματα (shunts και conduits). Τους έξι πρώτους μήνες μετά την με οποιονδήποτε τρόπο διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας, με προσθετικό υλικό ή συσκευή, είτε αυτό τοποθετήθηκε με ανοικτή επέμβαση, είτε με καθετηριασμό.
- ☞ Μετά τους έξι μήνες από τη διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας, εάν η διόρθωση είναι ατελής στην περιοχή του μοσχεύματος ή σε παρακείμενη περιοχή.
- ☞ Σε μεταμόσχευση καρδιάς, όπου αναπτύχθηκε βαλβιδοπάθεια.

Πίνακας 2. Οδοντιατρικές εργασίες ή συμβάντα, που δεν συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη

- ☞ Τοπική αναισθησία σε ιστούς που δεν φλεγμαίνουν.
- ☞ Λήψη ακτινογραφιών.
- ☞ Τοποθέτηση κινητών ορθοδοντικών ή προσθετικών μηχανημάτων.
- ☞ Τοποθέτηση ορθοδοντικών brackets.
- ☞ Ρύθμιση ορθοδοντικών μηχανημάτων.
- ☞ Αιμορραγία από τραύμα στα χείλη ή το βλεννογόνο του στόματος.
- ☞ Απόπτωση νεογιτών δοντιών.

Ακόμη επιβάλλεται χημειοπροφύλαξη τους έξι πρώτους μήνες μετά την με οποιονδήποτε τρόπο διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας με προσθετικό υλικό ή συσκευή, είτε αυτό τοποθετήθηκε με ανοικτή επέμβαση, είτε με καθετηριασμό. Μετά τους έξι μήνες δεν απαιτείται χημειοπροφύλαξη, καθώς επιτυγχάνεται ενδοθηλιοποίηση του προσθετικού υλικού. Μετά τους έξι μήνες από τη διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας, επιβάλλεται η χορήγηση ΑΧ εφόσον παρατηρηθεί υπολειπόμενη ή παράπλευρη δυσλειτουργία στο σημείο του προθέματος, που εμποδίζει την ενδοθηλιοποίηση.

Εκτός από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, σε καμία άλλη συγγενή καρδιοπάθεια δεν συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών.

Ακόμη, ΑΧ πρέπει να χορηγείται σε μεταμόσχευση καρδιάς, εφόσον αναπτυχθεί βαλβιδοπάθεια (πίνακας 1).

Από τη μελέτη του πίνακα διαπιστώνεται η απουσία παθολογικών καταστάσεων που στις οδηγίες του 1997 αποτελούσαν την ομάδα μέσου κινδύνου, όπως υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας με ανεπάρκεια της λειτουργίας κ.ά.¹². Έτσι, πολύ μικρότερος αριθ-

μός ασθενών έχει ένδειξη για ΑΧ κατά τις οδοντιατρικές επεμβάσεις.

Στους πιο πάνω ασθενείς, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2007, ΑΧ χορηγείται σε οδοντιατρικές πράξεις που περιλαμβάνουν χειρισμούς στα ούλη, στους περιοδοντικούς ιστούς, στην περιακρορριζική περιοχή, ή διάσχιση του στοματικού βλεννογόνου, π.χ. λήψη βιοψίας.

Σε βασικές γραμμές ισχύουν οι ενδείξεις για οδοντιατρικές επεμβάσεις που θεωρείτο ότι προκαλούσαν βακτηριαμία το 1997 και έχουν δημοσιευθεί στον ελληνικό επιστημονικό τύπο¹⁹, με την προσθήκη της αφαίρεσης των ραμμάτων.

Οι οδοντιατρικές πράξεις που εξαιρούνται από την προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών αναφέρονται στον πίνακα 2. Από τη μελέτη του πίνακα αίρεται η ασάφεια των προηγούμενων οδηγιών, που αναφερόταν σε οδοντιατρικές πράξεις με αναμενόμενη ή όχι αιμορραγία.

Στον πίνακα 3 καταγράφεται το είδος και η δοσολογία του αντιβιοτικού, ανάλογα με την οδό χορήγησης. Ο χρόνος λήψης του φαρμάκου, που πρέπει πάντοτε να προηγείται της οδοντιατρικής επέμβασης, εξαρτάται από την οδό χορήγησης και κα-

Πίνακας 3. Δοσολογικά σχήματα αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης κατά τις οδοντιατρικές επεμβάσεις. Αφορούν μία μόνο δόση, 30-60 λεπτά πριν την επέμβαση			
οδός χορήγησης	φάρμακο	δοσολογία	
		ενήλικες	παιδιά
Από το στόμα	αμοξικιλίνη	2g	50mg/kg
Σε αδυναμία λήψης από το στόμα	αμπικιλίνη	2g IM ή IV	50mg/kg IM ή IV
	ή κεφαζολίνη ή κεφτριαξόνη*	1g IM ή IV	50mg/kg IM ή IV
Αλλεργία στην πενικιλίνη από το στόμα	κεφαλεξίνη	2g	50mg/kg
	ή κλινδαμυκίνη	600mg	20mg/kg
	ή αζιθρομυκίνη ή κλιριθρομυκίνη	500mg	15mg/kg
Αλλεργία στην πενικιλίνη και αδυναμία λήψης από το στόμα	κεφαζολίνη ή κεφτριαξόνη	1g IM ή IV	50mg/kg IM ή IV
	ή κλινδαμυκίνη	600mg IM ή IV	20mg/kg IM ή IV
IM: ενδομυϊκά IV: ενδοφλέβια * Κεφαλοσπορίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος ή κνίδωσης στην πενικιλίνη ή την αμπικιλίνη.			

θορίζεται σε 1 ώρα πριν από την επέμβαση, εάν η λήψη γίνει από το στόμα, και 30 λεπτά, εάν δοθεί ενδοφλεβίως (IV) ή ενδομυϊκώς (IM).

Η αμοξικιλίνη εξακολουθεί να είναι το αντιβιοτικό εκλογής για την προφύλαξη της ΛΕ, καθώς έχει πολύ καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα και έτσι επιτυγχάνονται υψηλά επίπεδα αντιβιοτικού, μία ώρα μετά τη λήψη από το στόμα, που είναι και το ζητούμενο. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν το αντιβιοτικό από το στόμα, συνιστάται η αμπικιλίνη 2g IV ή IM μισή ώρα πριν από την επέμβαση όπως και στις οδηγίες του 1997, αλλά εναλλακτικά προτείνονται η κεφαζολίνη ή η κεφτριαξόνη σε δόση 1g IV ή IM στον ίδιο χρόνο. Σημειώνεται ότι τα σχήματα αυτά αφορούν ενήλικες. Επίσης, υπενθυμίζεται ότι η ενδομυϊκή χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που βρί-

σκονται σε θεραπεία με αντιπηκτικά. Σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη ισχύουν οι οδηγίες του 1997, αλλά με αύξηση της δόσης της κεφαζολίνης και της κεφτριαξόνης για παιδιά σε 50mg/kg από 25mg/kg. Δίνεται ακόμη η δυνατότητα να αντικατασταθεί η κεφαλεξίνη από το στόμα με άλλη κεφαλοσπορίνη πρώτης ή δεύτερης γενιάς σε ισόποση δόση για ενήλικες ή παιδιά. Οι λεπτομέρειες δοσολογίας αναφέρονται στον πίνακα 3. Πρέπει ιδιαίτερα να τονιστεί ότι οι κεφαλοσπορίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας, κνίδωσης ή αγγειοοιδήματος στην πενικιλίνη ή την αμπικιλίνη. Πρακτικά δηλαδή, η χρήση των κεφαλοσπορινών σε αλλεργικούς στην πενικιλίνη ασθενείς είναι περιορισμένη. Πιο συνετή είναι η οδηγία της Βρετανικής Εταιρείας Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας, που συνιστά σε ασθε-

νείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη ως πρώτη επιλογή τη χορήγηση κλινταμυκίνης²⁰.

Μελέτες στο δοκιμαστικό σωλήνα²¹⁻²³, έδειξαν ανθεκτικά στελέχη πρασινίζοντος στρεπτόκοκκου, που είναι ο κατεξοχήν υπαίτιος για την ανάπτυξη ΛΕ, σε πολλά αντιβιοτικά από αυτά που συνιστώνται για την πρόληψή της. Ενδεικτικά, σε παλαιότερη μελέτη τα ποσοστά αντοχής του πρασινίζοντος στρεπτόκοκκου στην αμοξικιλίνη ήταν 15%, ενώ στην κεφαλεξίνη 96%²¹. Η κεφτριαξόνη βρέθηκε 2-4 φορές πιο δραστική από την κεφαζολίνη^{22,24}.

Εντούτοις, και στις νέες οδηγίες δεν θεωρείται ορθή πρακτική η σύσταση για προφυλακτική χορήγηση των πολύ δραστικών αντιβιοτικών in vitro για αυτούς τους μικροοργανισμούς, όπως είναι η φλουοροκινολόνη και η βανκομυκίνη. Καταρχήν δεν υπάρχει τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της ΛΕ και το πιθανότερο, θα έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών όχι μόνο της ομάδας του πρασινίζοντος στρεπτόκοκκου, αλλά και άλλων μικροβίων σε αυτά και άλλα αντιβιοτικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ενδείξεις για ΑΧ περιορίζονται μόνο στις καρδιακές παθήσεις οι οποίες θα έχουν τη χειρότερη έκβαση, εάν στο έδαφός τους αναπτυχθεί ΛΕ.

Εξαιρούνται από τις ενδείξεις οι ομάδες μέσου κινδύνου.

Διευρύνεται το φάσμα των οδοντιατρικών επεμβάσεων στις οποίες πρέπει να χορηγείται ΑΧ σε κάθε χειρισμό στα ούλα, στην περιακρορριζική περιοχή, σε διάτρηση του βλεννογόνου του στόματος και κατά την αφαίρεση ραμμάτων.

Αντιβιοτικό εκλογής παραμένει η αμοξικιλίνη.

SUMMARY

A. PATRIKIOU, I. MELAKOPOULOS

FIFTY YEARS OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY TO PREVENT INFECTIVE ENDOCARDITIS. WHAT IS NEW TO UPDATED GUIDELINES.

STOMATOLOGIA 2008,65(3): 83-88

The aim of this paper is to review the guidelines concerning the prevention of infective

endocarditis published since 1955, to compare them to those which appeared in the Journal «Circulation» in 2007 and to refer the differences during the last ten years. After studying the literature the following conclusions can be made. Recommendation for antibiotic prophylaxis is restricted only to cardiac conditions associated with the highest risk of adverse outcome from endocarditis. The previous moderate risk patients are excluded. The spectrum of dental procedures to whom antibiotic prophylaxis is recommended is extended to every manipulation on gingival tissues or periapical region of teeth or perforation of oral mucosa. Amoxycillin remains the antibiotic of choice and first or second generation cephalosporines are added for allergic to penicillin or ampicillin patients.

KEY WORDS: Infective endocarditis, Prevention, Dental practice, Antibiotics.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WILSON W, TAUBERT KA, GEWITZ M et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the AHA. *Circulation* 2007, 116: 1736-1754
2. WILSON W, KATHRYN A, TAUBERT KA et al. An updated legal perspective on antibiotic prophylaxis. *ADA Division of Legal Affairs* 2008, 139: 11s-24s
3. WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1990, 335: 88-89
4. PALLASCH TJ, SLOTS J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol* 2000 1996, 10: 107-138
5. LOCKHART PB. An analysis of bacteremias during dental extractions: a double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996, 156: 513-520
6. LOCKHART PB, BRENNAN MT, KENT ML et al. Impact of amoxycillin prophylaxis on the incidence, nature and duration of bacteraemia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004, 109: 2878-2884
7. CONNER HD, HABERMAN S, COLLINGS CK, WINFORD TE. Bacteraemias following periodontal scaling in patients with healthy appearing gingival. *J Periodontol* 1967, 38: 466-472
8. HALL G, HEIMDAHL A, NORD CE. Bacteraemia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999, 29: 1-8

9. Mac FARLANE TW, FERGUSON MM, MULGREW CJ. Post-extraction bacteraemia: role of antiseptics and antibiotics. *Br Dent J* 1984,156: 179-181
10. GUNTHEROTH WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984,54: 797-801
11. ROBERTS GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteraemia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999,20: 317-325
12. DAJANI AS, TAUBERT KA, WILSON W et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendation by the American Heart Association. *JAMA* 1997,277: 1794-1801
13. AGHA Z, LAUFGREN RP, Van RUISWYK JV. Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making* 2005,25: 308-320
14. KELKAR PS, LI JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001,345: 804-809
15. GUAY DR, PATTERSON DR, SEIPMAN N, GRAFT JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf* 1993,8: 350-364
16. MAZUR N, GREENEBERGER PA, REGALADO J. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999,82: 443-445
17. BOMBASSARO AM, WETMORE SJ, JOHN MA. Clostridium difficile colitis following antibiotic prophylaxis for dental procedures. *J Can Dent Assoc* 2001,67: 20-22
18. PRABHU RM, PIPER KA, BADDUR LM et al. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004,48: 4463-4465
19. ΠΑΤΡΙΚΙΟΥ Α. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην χειρουργική του στόματος. *Στοματολογία* 1998,55: 77-86
20. GOULD FK, ELLIOTT TS, FOWERAKER J et al. Guidelines for the prevention of endocarditis report of the working party of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006,57: 1035-1042
21. DOERN GV, FERRARO MJ, BRUEGGERMANN AB, RUOFF KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996,40: 891-894
22. TUOHY M, WASHINGTON JA. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997,29: 277-280
23. GROppo FC, CASTRO FM, PACHECO AB et al. Antimicrobial resistance of staphylococcus aureus and oral streptococci strains from high risk endocarditis patients. *Gen Dent* 2005,53: 410-413
24. TAKEDA S, NAKANISHI T, NAKAZAWA M. A 28 year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005,47: 392-396

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Άννα Πατρικίου

Λαζαρίμου 8

115 24 ΑΘΗΝΑ