

POKYNY PRO PREVENCI BAKTERIÁLNÍ ENDOKARDITIDY

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika FN a LF, Olomouc

Bakteriální endokarditida může nečekaně vzniknout v důsledku poranění kůže či sliznic, častěji však vzniká při plánovaných krvácivých výkonech, kde jí lze zabránit preventivními opatřeními. Roční incidence bakteriální endokarditidy je pouze 2–5/100 000 obyvatel, ale mortalita se pohybuje v rozmezí 10–30 %. Riziko bakteriální endokarditidy se zvyšuje se závažností základního onemocnění, což ukazuje na nezbytnost prevence bakteriální endokarditidy. Onemocnění jsou rozdělena na onemocnění s vysokým, zvýšeným a zanedbatelným rizikem pro vznik bakteriální endokarditidy a je rozebrána problematika prolapsu mitrální chlopně. Jsou vyjmenovány výkony v dutině ústní, respiračním traktu, gastrointestinálním traktu, urogenitálním traktu i ostatní výkony, kde je prevence bakteriální endokarditidy doporučována, a naopak výkony, kde se prevence nevyžaduje. Jsou stanoveny všeobecné principy profylaxe a profylaktické antibiotické postupy, které se od sebe liší dle lokalizace potenciálního zdroje bakteriemie.

Klíčová slova: bakteriální endokarditida, závažnost srdečního onemocnění, riziko bakteriální endokarditidy, profylaktické postupy.

INSTRUCTION FOR PREVENTION OF BACTERIAL ENDOCARDITIS

Bacterial endocarditis unexpectedly develops in a case of bacteremia resulting from mucosal or skin surface damage but mostly it occurs due to injury during planned medical instrumentation. Year incidence of bacterial endocarditis is only 2–5/100 000 inhabitants but its mortality is about 10–30%. Risk of bacterial endocarditis increases with severity of the underlying heart disease and therefore the prophylaxis of bacterial endocarditis seems to be unavoidable. Patients with heart diseases are divided into groups associated with high, mild and negligible risk of bacterial endocarditis, with a special regard to mitral valve prolapse syndrome. Dental, respiratory, gastrointestinal, genitourinary and other procedures recommended for prophylaxis of bacterial endocarditis and procedures not recommended for prophylaxis are pointed out. General prophylactic regimens and specific antibiotics courses according to localization of potential source of bacteremia are postulated.

Key words: bacterial endocarditis, severity of heart disease, risk of bacterial endocarditis, methods of prevention.

Interní Med. 2006; 6: 270–273

Roční incidence bakteriální endokarditidy (BE) je pouze 2–5/100 000 obyvatel, ale mortalita se pohybuje v rozmezí 10–30% (1). Ke snížení incidence nedošlo ani díky zlepšené diagnostice ani antibiotické léčbě, proto je prevence BE stále velmi důležitá. BE se nejčastěji vyvíjí u nemocných, kde je již přítomno určité strukturální srdeční onemocnění a dojde ke vzniku bakteriemie. Tato bakteriemie může vzniknout spontánně, nebo komplikuje přítomnou fokální infekci. Některé chirurgické výkony, a to i drobné instrumentální výkony, narušující slizniční povrchy, způsobují přechodnou bakteriemii, která většinou nepřekračuje dobu 15 minut. Bakterie se uchycuje nejčastěji na poškozených chlopních, na poškozeném endokardu nebo na endotelu v blízkosti anatomických defektů.

Doposud neexistuje žádná randomizovaná studie, která by prokazovala, že antibiotická prevence poskytuje ochranu před vznikem endokarditidy u výkonů, které vedou k bakteriemii (10, 13, 14, 22). Nicméně výskyt BE narůstá se závažností základního srdečního onemocnění, což potvrzuje riziko vzniku BE a potřebu její prevence. Dále uvedené pokyny pro prevenci BE vycházejí z českých i amerických doporučení (1, 7). Pro racionální vedení prevence BE je třeba analyzovat a integrovat 4 okruhy problematiky prevence BE.

1. Závažnost srdečního onemocnění a riziko vzniku endokarditidy.
2. Druh výkonu a riziko vzniku bakteriemie.
3. Závažnost vedlejších účinků antibiotické prevence.
4. Poměr nákladnosti a efektivity doporučovaného preventivního postupu (8, 12).

Závažnost srdečního onemocnění

Některé strukturální srdeční onemocnění je spojeno s náchylností ke vzniku BE více než jiné a závažnost BE je u jednotlivých onemocnění rozdílná. Prevence by tedy měla být doporučována nemocným, kde riziko pro vznik endokarditidy je vyšší než u běžné populace, a zvláště důležitá je u nemocných, kde endokarditida je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Z tohoto praktického důvodu jsou strukturální srdeční onemocnění rozdělena na onemocnění s vysokým rizikem, mírným rizikem a rizikem nepřevyšujícím riziko zdravých je-

dinců (19, 20, tabulky 1, 2). Z praktického hlediska je vhodné riziko považovat za vyšší než mírné v případech, kdy je předem známo, že výkon se bude provádět v již primárně infikované tkáni, nebo pokud jde o pacienta, který má významnou poruchu imunity (1). Podobně je třeba nahlížet i na nemocné po orgánových transplantacích, kteří jsou na trvalé medikaci imunosupresiv, kde možnost vzniku infekce je vyšší. Nemocní s transplantovaným srdcem mají navíc vyšší riziko vzniku získané chlopněvé dysfunkce v důsledku případné rejekce, proto je racionální na-

Tabulka 1. Onemocnění s vysokým rizikem vzniku bakteriální endokarditidy

- nemocní s umělou náhradou chlopně
- nemocní s již prodělanou endokarditidou (i bez přítomnosti srdečního onemocnění)
- nemocní s komplexní cyanotickou kongenitální srdeční vadou
- nemocní s rekonstruovanými systémovými plicními shunty nebo konduity

Tabulka 2. Onemocnění s mírným rizikem vzniku bakteriální endokarditidy

Kongenitální vady bez korekce	Získané vady
• otevřená Botalova dučej	• porevmatická chlopněvá dysfunkce
• defekt komorového septa	• chlopněvá dysfunkce v důsledku systémového onemocnění
• defekt septa síní	• hypertrofická kardiomyopatie
• koarktace aorty	
• dvojčipá aortální chlopeč	

Tabulka 3. Výkony v dutině ústní, respiračním traktu a v oblasti jícnu

Výkony s doporučenou prevencí BE	Výkony, které nevyžadují prevenci BE
<ul style="list-style-type: none"> • zubní extrakce • periodontální výkony, sondování zubního kořene • implantace a reimplantace zubu • odstraňování zubního kamene • odstranění zubního nervu • čištění zubních kanálků či jiná chirurgie zasahující přes kořen zubu • výkony v okolí zubního kořene • umístění antibiotických stripů subgingiválně • primární nasazení ortodontických můstků • intraligamentární lokální injekční anestezie • čištění zubů nebo implantátů, kdy lze očekávat krvácení • tonsilektomie a/nebo adenoidektomie • operace narušující respirační sliznici • bronchoskopie s rigidním bronchoskopem • biopsie u vysoce rizikových nemocných • sklerotizace jícnových varixů • dilatace striktury jícnu 	<ul style="list-style-type: none"> • záchovná stomatologie včetně používání retrakčních kroužků • lokální anestezie (neintraaligamentární) • výkony uvnitř zubních kanálků • oddělení tkáně od okolí umělohmotnými proužky • odstraňování stehů po operaci • nasazování nebo sejmutí ortodontických pomůcek • nabírání zubních otisků • lokální léčba fluoridem sodným • RTG snímkování • úprava zubních rovnátek • vypadávací mléčných zubů • endotracheální intubace • bronchoskopie flexibilním bronchoskopem včetně biopsie (s výjimkou vysoce rizikových) • zavedení tympanostomické trubice • transesofageální echokardiografie • endoskopie jícnu včetně biopsie (s výjimkou vysoce rizikových) • podvaz jícnových varixů

Tabulka 4. Výkony v oblasti urogenitálního a gastrointestinálního traktu s výjimkou výkonů na jícnu

	Výkony s doporučenou prevencí BE	Výkony, které nevyžadují prevenci BE
gastrointestinální trakt	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopická retrográdní cholangiografie při biliární obstrukci • operace žlučových cest • operace narušující střevní sliznici • biopsie u vysoce rizikových nemocných 	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopie včetně biopsie (s výjimkou vysoce rizikových)
urogenitální trakt	<ul style="list-style-type: none"> • operace prostaty • cystoskopie • dilatace striktury močového či močové trubice • vaginální hysterektomie u vysoce rizikových 	<ul style="list-style-type: none"> • vaginální hysterektomie (s výjimkou vysoce rizikových) • vaginální porod • císařský řez <p>při neinfikované tkáni</p> <ul style="list-style-type: none"> • močová katetrizace • dilatace dělohy a kyretáž • léčebný potrat • sterilizační zákroky • zavedení či vyjmutí nitroděložních tělísek • obřízka
jiné všeobecné výkony		<ul style="list-style-type: none"> • srdeční katetrizace včetně balónkové angioplastiky • implantace kardiostimulátorů, defibrilátorů a koronárních stentů • incize nebo biopsie chirurgicky ošetřené kůže

tyto nemocné pohlížet jako na nemocné s vyšším rizikem vzniku BE.

Problematika prolapsu mitrální chlopně

S prolapsem mitrální chlopně se setkáváme poměrně často, nicméně řada prolapsů je jen intermitentních v důsledku hypovolemie, adrenergní reakce nebo v důsledku růstu a nejde o strukturální nebo funkční postižení chlopně. Jestliže nedochází při prolapsu chlopně k regurgitaci krve, pak riziko vzniku BE je stejné jako u normální populace (3, 5, 20). Naopak nemocní s prolapsem chlopně bez strukturálního postižení, ale s přítomnou regurgitací jsou v mírném riziku a doporučená prevence je u nich založena na analýzách poměru ceny a užítu (8). Stejná pravidla platí i o myxomatózní degeneraci mitrální chlopně, kde zvýšené riziko je dáno regurgitací a ne vlastní degenerací chlopně (15–17). Vzhledem

k tomu, že častější výskyt BE vzniká při myxomatózní degeneraci u mužů starších 45 let a regurgitace bývá často přítomna jen při námaze, doporučuje se u nich ATB profylaxe i bez klidové regurgitace (8, 9). Podezřelý poslechový nálezh všeobecně vyžaduje přesné dopplerometrické ultrazvukové vyšetření, které by mělo stanovit míru regurgitace se závažností vady a potřebu prevence BE.

Zanedbatelné riziko

Přestože endokarditida se může vyvinout i u zcela zdravých jedinců, existují určité srdeční poruchy, které mají zanedbatelné riziko BE, jelikož riziko vzniku BE u těchto nemocných není vyšší jak u normální populace. Především jde o jedince se slyšitelným šelestem. Jestliže echokardiografické vyšetření vyloučí strukturální onemocnění a závažnější regurgitace, pak tyto jedinci nevyžadují prevenci BE. Časté výkony, jako např. implantace kardiostimulátorů/de-

fibrilátorů nebo srdeční katetrizace, prevenci BE nevyžadují. Výčet výkonů, kde se nevyžaduje prevence BE, ukazují tabulky 3 a 4.

Riziko vzniku bakteriemie pro jednotlivé výkony

Bakteriemie se v běžném životě objevuje např. při čištění zubů nebo při žvýkání. S ohledem na možný vznik endokarditidy závažnější bakteriemie jsou pouze ty, které zahrnují organizmy, které nejčastěji vedou ke vzniku endokarditidy. Výkony, u nichž se doporučuje profylaxe, jsou pak ty, o kterých se ví, že indukují tuto závažnou bakteriemii. Invazivní výkony, kdy je kůže chirurgicky dezinfikována, nevyvolávají tuto závažnou bakteriemii, a nevyžadují tedy antibiotickou profylaxi. Mnohá centra provádějí profylaxi při transkatetrovém zavádění protetických materiálů, nicméně běžné srdeční katetrizace či plastiky tuto profylaxi nevyžadují.

Ve většině případů se neprovádí mikrobiální vyšetření inkriminované lokality ke zjištění přítomného agens a jeho maximální citlivost na jednotlivá antibiotika (ATB). Proto znalost rizika možného vzniku BE u jednotlivých onemocnění, v kombinaci se znalostí nejčastější mikrobiální flory pro výkon v určité lokalizaci, stanoví pro praxi asi nejsprávnější antibiotický postup v prevenci BE.

Výkony v dutině ústní, v respiračním traktu a v oblasti jícnu

Zákroky v této lokalizaci předpokládají možnou produkci bakteriemie o podobných vlastnostech patologického agens, především pak s podobnou citlivostí na zvolené ATB. Špatná hygiena dutiny ústní a periodontální nebo periapikální infekce mohou vyvolat bakteriemii i bez lékařského zákroku v dutině ústní. Závažnost bakteriemie orálního původu je přímo úměrná stadiu zánětu a infekce (4, 18). Proto jedinci, kteří mají vyšší riziko vzniku BE, by měli dbát na co možná nejlepší hygienu dutiny ústní. Je prokázáno, že domácí čištění zubů způsobuje daleko menší riziko bakteriemie u zdravých jedinců proti jedincům se závažným onemocněním dutiny ústní, nicméně není doposud jasný vztah mezi bakteriemii a vznikem BE (18). Všeobecně lze říci, že profylaxe je doporučovaná pro výkony spojené s významnějším krvácením ať už tvrdých či měkkých tkání. Bylo prokázáno, že podání ATB do 2 hodin po krvácivém zákroku poskytuje ještě efektivní profylaxi, zatímco podání ATB až po 4 hodinách již tento profylaktický účinek nemá (10). Tohoto poznatku lze využít v případech, že při určitém výkonu dojde k nepředpokládanému krvácení.

Všechny výkony, které porušují respirační sliznici, mohou vést k bakteriemii. V dnešní době se používají flexibilní bronchoskopy, kde se nepředpokládá krvácivé poranění sliznice. Podobně je tomu při en-

dotracheální intubaci, proto se u těchto výkonů prevence BE nevyžaduje. Výkony, kde se u nemocných s vysokým a mírným rizikem doporučuje podat antibiotickou prevenci BE, a výkony, kde se tato prevence nevyžaduje, ukazuje tabulka 3.

Výkony v urogenitálním a gastrointestinálním traktu s výjimkou jícnu a dutiny ústní

U některých výkonů v gastrointestinální (tabulka 4) oblasti dochází k častějšímu výskytu přechodné bakteriémie, proto u těchto výkonů je prevence BE doporučovaná, zvláště u rizikovější skupiny nemocných. V případě, že k přechodné bakteriemii většinou nedochází, pak se prevence BE nedoporučuje.

U chirurgických nebo diagnostických výkonů v urogenitální oblasti je většinou výhoda, že můžeme moč bakteriálně vyšetřit a v prevenci pak postupovat cíleně dle citlivosti detekovaného mikrobiálního agens. Zásadou je, že urogenitální trakt by měl být cíleně přeléčen před plánovaným instrumentálním výkonem a i případnou prevenci BE provádíme u rizikových pacientů již ATB, o němž víme, že má největší účinnost na mikrobiální floru v dané oblasti.

Výskyt BE po normálním vaginálním porodu je neobvyklý (21) a bakteriémie se vyskytuje v 1–5% nekomplikovaných porodů, proto se prevence BE u normálních porodů nevyžaduje. Výkony, u nichž se doporučuje nebo naopak nevyžaduje prevence BE, jsou uvedeny v tabulce 4.

Profylaktické postupy – všeobecná doporučení

Nejefektivnější profylaxe je ta, která je podávána během výkonu a po něm v dávce zaručující po celou dobu výkonu dostatečnou sérovou koncentraci ATB. Z důvodu snížení možné bakteriální rezistence je vhodné, aby se ATB podávalo jen v perioperačním období. Podávání by tedy mělo započít těsně před začátkem výkonu a nemělo by trvat déle jak 6–8 hodin po skončení výkonu. Pouze v případě dlouhotrvajícího výkonu, při předpokladu komplikovaného hojení, nebo pokud výkon byl proveden na

infikované tkáni, pak je indikované protrahované podávání ATB k likvidaci již přítomné infekce. V případě výkonu v oblasti infikované tkáně o známém patogenu by měla být antibiotická prevence provedena širokospektrým ATB dle citlivosti. Pokud nemocný již užívá ATB, které je doporučováno k prevenci BE, pak upřednostňujeme změnu ATB před zvýšením dávky tohoto ATB. Pokud výkon snese odkladu, pak je vhodné vyčkat 2 týdny od ukončení ATB léčby, kdy je předpoklad, že došlo k obnovení původní obvyklé flory. Pokud jde o nemocného, který preventivně bere ATB penicilinové řady jako prevenci recidivy revmatické horečky, pak jeho vlastní flora bude pravděpodobně rezistentní na tato ATB a v prevenci BE je třeba podat alternativní ATB, podobně jako u nemocných alergických na peniciliny. Nejsou vhodné v tomto případě ani cefalosporiny pro možnou zkříženou rezistenci. U nemocných s vysokým rizikem a současně prokázanou významnou poruchou imunity se doporučuje dávka antibiotik zvýšit o 50%. U všech doporučovaných postupů se při perorální profylaxi ATB podá 1 hodinu před výkonem, při intramuskulární profylaxi se aplikace provádí 15–30 min. před výkonem a při intravenózní profylaxi se ATB aplikuje bezprostředně před výkonem. V případě infúze vankomycinu se aplikace doporučuje 1–2 hodiny před výkonem s tím, že by celá infuze měla dokapat nejpozději do 30 minut po započítí výkonu. U vysoce rizikových nemocných se k vankomycinu přidává gentamycin, u mírně rizikových nemocných se gentamycin nevyžaduje.

Antibiotická prevence BE pro výkony v dutině ústní, respiračním traktu a v oblasti jícnu

Antibiotická prevence (tabulka 5) je společná těmto lokalitám proto, že tyto oblasti jsou kolonizovány obdobnou mikrobiální florou způsobující BE. Nejčastějšími agens jsou viridující streptokoky.

Proti dřívějším režimům se dnes na základě výzkumů doporučuje jednotlivá perorální dávka hodinu před výkonem bez 2. zajišťovací dávky. Vychází se z toho, že tato dávka vede k dostatečné hladině ATB po několik hodin a má minimum vedlejších gastrointestinálních účinků (6). Cefalosporiny je možno podat jen pokud není v anamnéze hypersenzitivní reakce na peniciliny ve formě kopřivky, angioedému či anafylaxe.

Antibiotická prevence BE pro urogenitální a gastrointestinální výkony s výjimkou výkonů na jícnu a v dutině ústní

Po instrumentálních výkonech v těchto lokalizacích může dojít ke vzniku BE, která je pak nejčastěji způsobena enterokoky (*Enterococcus faecalis*). Po těchto výkonech bývá častěji přítomna i bakteriémie způsobená gramnegativními tyčkami (urogenitální výkony), ale BE způsobená těmito patogeny je spíše ojedinelá. Antibiotická prevence (tabulka 6) pro výkony v těchto lokalizacích je proto dominantně zaměřena na enterokoky a doporučuje se přednostně použít parenterální formu podání ATB, zvláště u vysoce rizikových nemocných (11).

Tabulka 5. Antibiotická prevence BE pro výkony v dutině ústní, respiračním traktu a v oblasti jícnu

forma	perorální	parenterální
běžně	Amoxycilin 2 g (děti 40–50 mg/kg) = Amoxycilin 2 tbl. á 1 g	Ampicilin 2 g (děti 50 mg/kg) = Ampicilin 2 amp. á 1 g i.m. nebo i.v.
penicilinová/ampicilinová alergie	Klindamycin 450–600 mg (děti 15–20 mg/kg) = Klímicin 2 tbl. á 300 mg	Klindamycin 600 mg (děti 15 mg/kg) = Klímicin 2 amp. á 300 mg i.m. nebo i.v.
alternativní prevence	Azitromycin 500 mg (děti 15 mg/kg) = Sumamed 1 tbl. á 500 mg nebo Klaritromycin 500 mg (děti 15 mg/kg) = Lekoklar 1 tbl. á 500 mg	
alternativa u alergiků	Cefalexin nebo cefadroxil 2 g (děti 40–50 mg/kg) = Cefaklen 4 tbl. á 500 mg nebo Biodroxil 4 tbl. á 500 mg	Cefalexin 1 g (děti 25 mg/kg) = Cefaclen (4 amp. á 250 mg) i.m. nebo i.v.

Tabulka 6. Antibiotická prevence BE pro výkony v oblasti urogenitálního a gastrointestinálního traktu s výjimkou výkonů na jícnu

	Nemocný s vysokým rizikem perorálně	Nemocný s vysokým rizikem parenterálně	Nemocným s mírným rizikem perorálně	Nemocným s mírným rizikem parenterálně
běžně	nepodává se	Ampicilin 2 g (děti 50 mg/kg) s Gentamycinem 160 mg (děti 2 mg/kg) i.m. nebo i.v. + Ampicilinu 1 g (děti 25 mg/kg) i.v. za 6 hodin od podání 1. dávky – již bez Gentamycinu	amoxycilin 2 g (děti – 40 50 mg/kg) = Amoxycilin 2 tbl. á 1 g	ampicilin 2 g (děti – 50 mg/kg) = Ampicilin 2 amp. á 1 g i.m. nebo i.v.
alergie na penicilinové/ampicilinové preparáty	nepodává se	vankomycin 1 g (děti 20 mg/kg) = Edicin 1 amp. á 1 g) + Gentamycin 160 mg (děti 2 mg/kg) i.m. nebo i.v.	nepodává se	vankomycin 1 g (děti 20 mg/kg) = Edicin 1 amp. á 1 g) i.v.
alternativně při alergii na penicilinové/ampicilinové preparáty	nepodává se	teikoplanin 400 mg (děti 10 mg/kg) = Targocid 1 amp. á 400 mg i.m. nebo i.v.	nepodává se	teikoplanin 400 mg (děti 10 mg/kg) = Targocid 1 amp. á 400 mg i.m. nebo i.v.

Antibiotická prevence BE pro výkony v oblasti kůže a podkoží

Při výkonech v oblasti kůže a podkoží se doporučuje primárně podání Oxacilinu 2 g (u dětí 30–40 mg/kg = 8 kapslí á 250 mg nebo 2 amp. á 1 g) perorálně nebo parenterálně, při penicilinázové rezistenci se používají stejné postupy jako při výkonech v dutině ústní (tabulka 5).

Závěr

Prevence bakteriální endokarditidy je na zodpovědnosti všech lékařů, a to jak lékařů odesílajících rizikové nemocné k výkonům, tak i lékařů výkony provádějících, přitom optimální podávání ATB u jednotlivých vad i výkonů se stále hledá. Na prevenci se však podílí i sám nemocný, přinejmenším dodržováním či nedodržováním hygienických návyků. Proto znalosti z oblasti prevence bakteriální endokarditidy by měly být v povědomí nejen celé lékařské veřejnosti, ale také rizikových nemocných.

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika, LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc
e-mail: petr.heinc@fnol.cz

Literatura

1. Beneš J, Kvasnička J. Infekční endokarditida. *Cor Vasa* 2000; 42 (2): K21–K28
2. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis.* 1990; 161: 281–285.
3. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, et al. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult.* 5th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995: 1063–1086.
4. Cabell CHH, Abrutyn E, Karchmer AW. Bacterial endocarditis. The disease, treatment and prevention. *Circulation* 2003; 107: e185.
5. Carabello BA. Mitral valve disease. *Curr Probl Cardiol.* 1993; 7: 423–478.
6. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis.* 1994; 18: 157–160.
7. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation.* 1997; 96: 358–366.
8. Devereux RB, Fray CJ, Kramer-Fox R, Roberts RB, Ruchlin HS. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 1024–1029.
9. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kliffeld P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations and management. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 305–317.
10. Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis. *JAMA* 1983; 258: 2318–2322.
11. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med.* 1995; 332: 38–44.
12. Gould IM, Buckingham JK. Cost effectiveness of prophylaxis in dental practise to prevent infective endocarditis. *Br Heart J* 1993; 70: 79–83.
13. Imperiale TF, Horwitz GI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 88: 131–136.
14. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case-control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968–1974.
15. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1031–1036.
16. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. *Am J Med.* 1987; 82: 681–688.
17. Nishimura RA, McGoan MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1305–1309.
18. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol* 2000. 1996; 10: 107–138.
19. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr.* 1993; 122: 847–853.
20. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7: 9–19.
21. Sugrue D, Blake S, Troy P, MacDonald D. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis after normal delivery: is it necessary? *Br Heart J.* 1980; 44: 499–502.
22. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135–139.