

Antibiotika zur Prophylaxe hämatogener Spätinfektionen von Gelenkprothesen

M. Rossi^a, W. Zimmerli^b, H. Furrer^c, G. Zanetti^d, K. Mühlemann^c, M. G. Täuber^c für die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie

In Analogie zur Endokarditisprophylaxe werden bei Patienten mit Gelenkprothesen vor invasiven Eingriffen und vor Zahnbehandlungen oft Antibiotika verabreicht. Dieser Analogieschluss ist nicht gerechtfertigt: Infektionen von Kunstgelenken haben eine andere Pathogenese und ein anderes Keimspektrum als Endokarditiden. Die Wirksamkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei Gelenkprothesen konnte nie wissenschaftlich belegt werden. Deshalb besteht keine generelle Indikation für eine solche Prophylaxe. Hingegen sollen Infektionen an anderen Körperstellen aktiv gesucht und prompt behandelt werden. Bei Patienten, die im Falle einer Bakteriämie ein erhöhtes Risiko einer hämatogenen Protheseninfektion tragen, kann im Einzelfall während eines Risikoeingriffs eine prophylaktische Antibiotikagabe vertretbar sein. Für Operationen, die routinemässig unter einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, wird dieselbe Prophylaxe auch bei Patienten mit Gelenkprothesen eingesetzt.

Einleitung

Im klinischen Alltag wird von Hausärzten, Orthopäden und von Zahnärzten immer wieder die Frage gestellt, ob bei Patienten mit Kunstgelenken in Analogie zur Endokarditisprophylaxe bei invasiven Eingriffen eine prophylaktische Antibiotikagabe notwendig sei. Aufgrund solcher Anfragen an Infektiologen gehen wir davon aus, dass viele Patienten eine solche Prophylaxe erhalten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die verfügbare Evidenz für oder gegen eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Patienten mit Kunstgelenken zu sichten und praktische Empfehlungen zu verfassen.

Methodik

Literatur zur Frage der Antibiotikaprophylaxe bei Kunstgelenksträgern wurde mittels MEDLINE-Suche und Durchsicht einschlägiger Buchkapitel und anderer Publikationen zusammengetragen. Eine systematische Sicht der verfügbaren Daten führte zum Schluss, dass das Gewicht der Evidenz wegen Fehlens von kontrollierten Studien ungenügend war, um offizielle Richtlinien (sogenannte Guidelines) ableiten zu können [1]. Es wurde deshalb beschlossen, die vorliegende Publikation im Sinne von «Empfehlungen» zu verfassen, um dem Praktiker zu helfen, bei Entscheiden für oder gegen eine Antibiotikagabe

die verfügbare Evidenz mit einzubeziehen [2]. Das Manuskript wurde Vertretern der infektiologischen Abteilungen der schweizerischen Universitätskliniken zur Durchsicht unterbreitet und entsprechend angepasst.

Infektionen bei Kunstgelenksträgern

Für viele Patienten bedeutet die Implantation einer Gelenkprothese eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität. Die Infektion eines solchen Implantates ist eine zwar seltene, jedoch die schwerwiegendste Komplikation dieser Eingriffe. Nach dem zeitlichen Auftreten wird zwischen Frühinfektionen (je nach Definition innert dreier Monate nach Implantation), verzögerten Infektionen (zwischen drei Monaten und zwei Jahren) und Spätinfektionen unterschieden (Tab. 1). Während bei den früh auftretenden Infektionen ursächlich meist eine exogene (vor allem mit Hautkeimen des Patienten) perioperative Inokulation vorliegt, wird bei den spät auftretenden Infektionen von einer hämatogenen Besiedelung der Prothese ausgegangen [3]. Die verzögert diagnostizierten Infektionen entstehen ebenfalls perioperativ, werden aber infolge der geringen Virulenz der Keime (koagulasenegative Staphylokokken, *Corynebacterium spp* usw.) erst verzögert klinisch manifest.

Wegen der erheblichen Morbidität, Letalität und den grossen Kosten ist die Frage der Prophylaxe solcher Infektionen bedeutend. Während sich die perioperative Antibiotikaprophylaxe zur Vorbeugung von Frühinfektionen weitgehend durchgesetzt hat [4], ist die Vorbeugung von Spätinfektionen durch prophylaktische Antibiotikagabe bei Risikosituationen umstritten. So bestehen bei Patienten mit einer Hüftprothese, die sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen, grosse Differenzen in der Indikationsstellung zwischen orthopädischen Chirurgen (Antibiotikagabe in 77%) und Kieferchirurgen (Antibiotikagabe in 29%) [5]. Bei weitgehend fehlenden klinischen Daten wurde meist in Analogie zur Endokarditisprophylaxe gehandelt [6]. Gegen diesen Analogieschluss sprechen die Unterschiede in Anatomie, Blutversorgung, Keimspektrum, Mechanismus und

a Kantonsspital Luzern

b Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

c Klinik und Poliklinik für Infektiologie, Universitätsspital Insel, Bern

d Service des maladies infectieuses, Université de Lausanne

Korrespondenz:
Dr. med. Marco Rossi
Kantonsspital
Infektiologie
CH-6000 Luzern 16
Tel. 041 205 11 11

E-Mail: marco.rossi@ksl.ch

Tabelle 1

Zeit des Auftretens der Infektion in Korrelation zu Pathogenese und Keimspektrum.

	Frühinfektion	verzögerte Infektion	Spätinfektion
Zeit nach Operation	<3 Monate	3 Monate–2 Jahre	>2 Jahre
mutmassliche Pathogenese	perioperative Inokulation	perioperative Inokulation	hämatogene Streuung
Keimspektrum	Hautkeime: <i>S. aureus</i>	Hautkeime: – koagulase-neg. Staphylokokken – <i>Corynebacterium</i> spp – <i>Propionibacterium</i> spp	diverse Keime (<i>S. aureus</i> am häufigsten)

Inzidenz der Gelenkprotheseninfektionen. Die Argumente für und gegen eine Antibiotikaprophylaxe sollen im folgenden dargelegt werden. Die Übersicht beschränkt sich auf die Prophylaxe von hämatogenen Spätinfektionen, sowohl bei immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Patienten.

Pathogenetische Überlegungen

Die selektive hämatogene Besiedelung von extravaskulären Implantaten wurde experimentell bereits 1985 beschrieben [7]. Das Risiko einer solchen Besiedelung ist früh postoperativ nach Gelenkeinsatz am grössten, bedingt unter anderem durch die Infektionsquellen Operationshämatom, intravenöse Katheter, postoperatives Harnverhalten und Harnwegsinfektion [3]. Das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit dentalen und anderen invasiven Eingriffen dürfte insgesamt gering sein, die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang stammt lediglich aus Fallbeschreibungen und von Tiermodellen [8]. Gegen ein grosses Risiko von invasiven Eingriffen im Zahn-Kiefer-Bereich sprechen das Keimspektrum von hämatogenen Protheseninfektionen, das geringe Ausmass der Bakteriämie während den meisten Operationen, und die Resultate grosser Kohortenstudien. Vergrünende Streptokokken (Viridans-Gruppe) dominieren in der oralen Flora, verursachen dentalinduzierte Bakteriämien und stellen die wichtigsten Erreger der subakuten Endokarditis dar [9]. Protheseninfektionen sind aber nur in 2% durch Streptokokken der Viridans-Gruppe bedingt [10]. Vielmehr dominieren hier die Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* mit 38%). Diese bilden aber nur 0,005% der oralen Flora und werden kaum bei dentalbedingten Bakteriämien gefunden. Ferner sind Bakteriämien bei Zahn- und anderen invasiven Eingriffen nur kurzdauernd und weisen geringe Keimzahlen auf [10, 11]. Für die hämatogene Implantatbesiede-

lung sind jedoch hohe Keimdichten (≥ 100 Kolonien *Staphylococcus aureus* pro ml Blut) und eine protrahierte Bakteriämie notwendig [5].

In einer prospektiven Studie trat bei 14 von 1278 nasalen *Staphylococcus-aureus*-Trägern in der Folge eine Bakteriämie auf. Die Typisierung zeigte, dass bei 12/14 (86%) derselbe Stamm in der Blutkultur und nasal vorhanden war [12]. Daraus kann geschlossen werden, dass ein erheblicher Anteil der *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämien von endogenen Keimen ausgehen. Eine prophylaktische Strategie im Sinne eines Screenings mit nachfolgender Dekolonisierung kann aus diesen Daten hingegen nicht abgeleitet werden [13].

Epidemiologische Daten

Eine prospektive Kohortenstudie [14] fand eine Inzidenz von Protheseninfektionen von drei von 1000 Patienten innert 6 Jahren (das entspricht 50/100 000 person-years). Im Vergleich dazu ist die Inzidenz 1,7–3,8/100 000 person-years für eine Nativklappenendokarditis [15] und 40–400/100 000 person-years für eine Kunstklappenendokarditis [16]. Als Ursache für eine Protheseninfektion schienen Hautinfekte wichtiger zu sein als invasive Eingriffe. Hautinfektionen wurden auch in einer prospektiven Studie als Risikofaktor für septische Arthritiden erkannt, mit einer «odds ratio» von 27,2 (Vertrauensintervall 7,6–97,1) [17].

Eine Zusammenfassung von 67 Fällen dokumentierter hämatogener Spätinfektionen von Gelenkprothesen (nach mehr als einem Jahr aufgetreten) ergab die folgenden mutmasslichen Streuherde:

Tabelle 2

Häufigkeit von vermuteten Streuherden bei hämatogenen Protheseinfektionen [31].

Mutmasslicher Streuherd	Relative Häufigkeit %
Haut und Weichteile	46
dental	15
Harnwegsinfekte	13
Atemwege	16

Eine prospektive Untersuchung von 80 Patienten mit dokumentierter *S.-aureus*-Bakteriämie ergab hämatogene Infektionen von 15/44 (34%) Kunstgelenken sowie von 1/15 (7%) anderen orthopädischen Implantaten [18]. Bei 25% der Implantatinfektionen konnte kein Fokus für die *S.-aureus*-Bakteriämie gefunden werden, bei 31% lagen Haut- oder Weichteilinfektionen vor, bei 25% andere muskuloskelettäre Herde und bei

Tabelle 3

Massnahmen zur Reduktion möglicher Quellen für Bakteriämie.

Klinisches Problem	Beispiele	Massnahme
Infektionsherde (vor geplantem Eingriff)	kariöse Zähne, Parodontitis bei geplantem kieferchirurgischem Eingriff; Harnwegsinfektion vor Zystoskopie	Sanierung der Infektion vor dem Eingriff
Infektionen	Hautinfektionen, Dekubitalulzera, Harnwegsinfektionen, Parodontitis	Suchen und gezielt behandeln
Fremdkörper	Blasenkatheter, vaskuläre Katheter	raschmöglichst entfernen
Wahleingriffe mit erhöhtem Bakteriämierisiko	TUR-Prostata, Tonsillektomie	Verschiebung auf >1 Jahr nach Prothesenimplantation

19% ein infizierter intravasaler Katheter. Unter den Kunstgelenken waren tendenziell mehr Knie- als Hüftprothesen betroffen (50% vs 26%, ns).

La Porte analysierte retrospektiv 2973 Hüftprothesen. Drei von 52 Spätinfektionen (6%) waren mit Zahneingriffen assoziiert. Zwei dieser drei Patienten hatten Grundkrankheiten (Diabetes, rheumatoide Arthritis), bei allen dreien dauerte der Zahneingriff über 45 Minuten und keiner erhielt eine Antibiotikaphylaxe [19].

Prädisponierende Faktoren

Als prädisponierende Faktoren für eine Gelenkprotheseninfektion wurden folgende Zustände identifiziert [20]: rheumatoide Arthritis (Risikoerhöhung für Hüft-TP 1,8fach, für Knie-TP 2,4fach), Hämophilie, Diabetes mellitus, Steroid- oder Methotrexattherapie, krankheits- oder therapiebedingte Immunsuppression. Keine Häufung von Spätinfektionen wurde bei HIV-Patienten dokumentiert.

In einer anderen Arbeit (Fallkontrollstudie) wurden bei 462 Infekzepisoden durch multivariate Analyse folgende Risikofaktoren identifiziert [21]: das Vorliegen einer oberflächlichen Wundinfektion (odds ratio [OR] 35,9, confidence interval [CI] 8,3–154,6); ein chirurgischer Risikoscore (beinhaltend Operationsdauer, Anästhesierisiken und Wundklassifikation [22]) von 1 (OR 1,7, CI 1,2–2,3) oder 2 (OR 3,9, CI 2,0–7,5), sowie das Vorliegen einer malignen Neoplasie (OR 3,1, CI 1,3–7,2). Nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigt wurden die Variablen rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus und Hämophilie.

Daten zur Wirksamkeit der Prophylaxe

Die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe konnte bisher nicht durch Studien belegt

werden. Versuche einer Risiko-Nutzen-Analyse sprechen gegen den generellen Einsatz prophylaktischer Antibiotika: ausgehend von einer geschätzten Inzidenz von 30 hämatogenen Infektionen bei 100 000 Patienten (0,03%) erwartet Norden 40 Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit vier letalen Verläufen auf die prophylaktisch verabreichten Antibiotika [23]. Kosten-Nutzen-Analysen wurden anhand von Entscheidungsmodellen erstellt: Jacobson [24] berechnete unter oraler prophylaktischer Gabe eines Cephalosporins Kosten von 500 000 US-Dollars für ein gewonnenes Lebensjahr und 480 000 US-Dollars für eine verhinderte Protheseninfektion. Eine weitere Kosten-Nutzen-Analyse errechnete für prophylaktische Gabe von Erythromycin eine marginale Kosteneffektivität (12 900 US-Dollar pro gewonnenes Lebensjahr) [25].

Empfehlungen

Da weder bezüglich Indikationsstellung noch bezüglich Antibiotikaauswahl von der Endokarditisprophylaxe auf die Prophylaxe von Gelenkprotheseninfekten geschlossen werden kann, muss versucht werden, aus den spärlichen, teilweise widersprüchlichen Studienergebnissen und theoretischen Überlegungen einfache und praktikable Richtlinien abzuleiten [26, 27]. Vor diesem Hintergrund werden hier vier spezifische Empfehlungen formuliert.

1. Reduktion des Bakteriämierisikos

Da die überwiegende Mehrzahl der Spätinfektionen Folge von Bakteriämien ist, stellt die Erkennung, Behandlung und Verhütung von klinischen Bedingungen, welche das Auftreten von Bakteriämien begünstigen, die wichtigste Strategie zur Verhinderung von Spätinfektionen von Prothesen dar. Damit kommt der umfassenden und kompetenten medizinischen Betreuung von Patienten mit Gelenkprothesen eine grosse Bedeutung zu. Tabelle 3 gibt Beispiele, wie das

Tabelle 4

Patienten mit erhöhtem Risiko für eine hämatogene Protheseninfektion [27, 32].

- Implantation einer Gelenkprothese innerhalb der letzten 12 Monate
- Rheumatoide Arthritis unter Immunsuppression
- Rheumatoide Arthritis mit zusätzlichen Risiken (Diabetes mellitus, Wechsel einer Prothese)
- Hämophilie

Tabelle 5

Eingriffe mit erhöhtem Risiko einer Bakteriämie [27, 32].

- Zahneingriffe von >45 Minuten Dauer
- Zahneingriffe bei sehr schlechtem Zustand der Gingiva
- Notfalleingriffe bei (Verdacht auf) vorbestehende Infektion im Operationsgebiet (Haut, Harnwege, andere)

Tabelle 6

Wahl des Antibiotikums für Prophylaxe.

	Erste Wahl	Bei Penicillinallergie
1 Std. vor Eingriff	Amox/Clav (Augmentin®) 2 g p.o.	Clindamycin (Dalacin-C®) 600 mg p.o.
4 Std. nach Eingriff	Amox/Clav (Augmentin®) 1 g p.o.	Clindamycin (Dalacin-C®) 600 mg p.o.

Risiko einer Bakteriämie vermindert werden kann [28]. Die Verhütung von möglichen Streuherden beinhaltet auch die regelmässige Zahnpflege durch den Patienten selbst [29]. Bei einer floriden, abszedierenden Hautinfektion soll neben der chirurgischen Therapie (Inzision, ggf. Drainage) auch eine Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

2. Keine generelle Antibiotikaphylaxe

Ein routinemässiger Einsatz von Antibiotika ist bei immunkompetenten Patienten mehr als ein Jahr nach Implantation einer Gelenkprothese vor Zahneingriffen (ohne floride Infektionen), vor Zystoskopien (ohne Infekt der Harnwege) sowie vor Endoskopien nicht indiziert, da das Infektionsrisiko als extrem klein einzustufen ist und die Evidenz für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einem entsprechend breiten Einsatz von Antibiotika fehlt.

3. Ausnahmesituationen mit erhöhtem Infektionsrisiko

Auch bei besonders gefährdeten Patienten (Tab. 4) und bei Eingriffen mit sehr hohem Bakteriämierisiko (Tab. 5) besteht keine generelle Indikation zu einer Antibiotikaphylaxe. Falls Risikopatienten einem Risikoeingriff unterzogen werden und man sich im Einzelfall zu einer Prophylaxe entscheidet, richtet sich die Wahl

des Antibiotikums nach dem Erregerspektrum, das am wahrscheinlichsten für eine hämatogene Protheseninfektion verantwortlich ist (v.a. Staphylokokken, selten Streptokokken). Diesem Spektrum entspricht z.B. Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®), als Alternative Clindamycin (Dalacin-C®) oder ein 1. Generations-Cephalosporin: Cefazolin (Kefzol®).

4. Perioperative Antibiotika

Bei invasiven Eingriffen irgend welcher Art, für welche per se eine perioperative Antibiotikaphylaxe angezeigt ist, soll die etablierte Prophylaxe auch bei Patienten mit Gelenkprothesen eingesetzt werden.

Mit einer analogen Begründung hat sich die American Heart Association in einem Scientific Statement [30] klar gegen eine generelle Antibiotikaphylaxe bei Trägern von nicht-valvulären kardialen Implantaten ausgesprochen. Für immunkompromittierte Patienten gilt die gleiche Empfehlung wie für Immunkompetente.

Zusammenfassung

1. Zahnsanierung vor Implantation einer Prothese. Regelmässige Durchführung einer guten Zahnhygiene durch den Patienten.
2. Keine routinemässige Antibiotikaphylaxe bei Patienten mit Gelenkprothesen bei invasiven Eingriffen.
3. Prompte antibiotische Behandlung von Infektionen, welche durch Bakteriämien Implantate gefährden können (Tab. 2).
4. Suche und Sanierung von klinischen Bedingungen, welche eine Bakteriämie begünstigen bei allen Patienten mit Gelenkprothesen (siehe Tabelle 3).
5. Bei Operationen, die routinemässig unter einer perioperativen Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden, wird dieselbe Prophylaxe auch bei Patienten mit Gelenkprothesen eingesetzt.

Literatur

- 1 Kish MA. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:851-4.
- 2 Obrist R, Zenger C. Legitimation und Wirkung von Standards am Beispiel von Guidelines. Schweiz Ärztezeitung 2004;85(5):231-5.
- 3 Hanssen AD, Osmon DR, Nelson CL. Prevention of deep periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg (Am) 1996;78(3):458-71.
- 4 Norden CW. Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):S842-S846.

- 5 Sandhu SS, Reuben SF, Lowry JC, Morton ME. Who decides on the need for antibiotic prophylaxis in patients with major arthroplasties requiring dental treatment: is it a joint responsibility? *Am R Coll Surg Engl* 1997;79:143-7.
- 6 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. *JAMA* 1997;277(22):1794-801.
- 7 Zimmerli W, Zak O, Vosbeck K. Experimental hematogenous infection of subcutaneously implanted foreign bodies. *Scand J Infect Dis* 1985;17:303-10.
- 8 Blomgren G, Lindgren U. The susceptibility of total joint replacement to hematogenous infection in the early postoperative period: an experimental study in the rabbit. *Clin Orthop* 1980;151:308-12.
- 9 Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis in large community teaching hospital, 1980-1990. *Medicine* 1993;72(2):90-102.
- 10 Wahl MJ. Myths of dental-induced prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1420-5.
- 11 Little JW. Patients with prosthetic joints: are they at risk when receiving invasive dental procedures? *Spec Care Dentist* 1997;17(5):153-60.
- 12 von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of staphylococcal bacteremia. *N Engl J Med* 2001;344:11-6.
- 13 Archer GL, Climo MW. Staphylococcus aureus bacteremia - consider the source. *N Engl J Med* 2001;344:55-6.
- 14 Ainscow DAP, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg (Am)* 1984;66(4):580-2.
- 15 Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and Intravascular Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 857-902.
- 16 Karchmer AW. Infections of Prosthetic Heart Valves. In: Waldvogel FA, Bisno AL (eds.). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 3rd ed. Washington D.C.: ASM Press; 2000. p. 145-72.
- 17 Kaandorp CJE, van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema DJF, van de Laar MAFJ. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38(12):1819-25.
- 18 Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr. VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:647-9.
- 19 La Porte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999;81-B:56-9.
- 20 Deacon BA, Pagliaro AJ, Zelicof SB, Horowitz HW. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996;78(11):1755-70.
- 21 Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1247-54.
- 22 Surveillance. NNI. NNIS Report. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.
- 23 Norden CW. Prevention of bone and joint infections. *Am J Med* 1985;78(6B):229-32.
- 24 Jacobson JJ, Schweitzer S, DePorter DJ, Lee JJ. Antibiotic prophylaxis for dental patients with joint prostheses? A decision analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 1990;6(4):569-87.
- 25 Tsevat J, Durant-Zaleski I, Pauker SG. Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for dental procedures in patients with artificial joints. *Am J Public Health* 1989;79(6):739-43.
- 26 ADA, AAOS. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. American Dental Association, American Academy of Orthopedic Surgeons. *J Am Dent Assoc* 1997;128(7):1004-8.
- 27 Segreti J. Is antibiotic prophylaxis necessary for preventing prosthetic device infection? *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(4):871-7.
- 28 Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2000;75:98-109.
- 29 Seymour RA, Whitworth JM. Antibiotic prophylaxis for endocarditis, prosthetic joints, and surgery. *Dent Clin N Am* 2002;46:635-51.
- 30 Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015-31.
- 31 Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. *Clin Orthop* 1988;229:131-42.
- 32 Curry S, Philipps H. Joint Arthroplasty, Dental Treatment, and Antibiotics. A Review. *J Arthroplasty* 2002;17(1):111-3.