
Dental fokal infektion – bakteriæmi med orale bakterier

TOVE LARSEN

Dental fokal infektion, dvs. at mikroorganismer fra mundhulen forårsager patologiske tilstande andre steder i kroppen, er et begreb, der med vekslende intensitet har været på banen i mere end 100 år¹. De seneste år er der igen kommet øget fokus på mundhulens betydning for den almene sundheds-/sygdomstilstand. Dette skyldes nok flere faktorer. Dels har en række epidemiologiske undersøgelser vist sammenhæng mellem sygdomsprocesser i mundhulen og forskellige systemiske lidelser, især iskæmisk hjerte-karsygdom². Dels er det med moderne undersøgelsesmetoder i højere grad blevet muligt at spore og nøjagtigt identificere mikroorganismer. Og endelig bliver der flere og flere potentielle risikopatienter i befolkningen, dvs. ældre og immunsvækkede personer, der på grund af fx generelle sygdomme eller medicinsk behandling kan udvikle sygdomme som følge af selv mindre mikrobielle stimuli. Et velkendt eksempel herpå er, at mundhuleinfektioner er en hyppig infektionskilde for systemiske infektioner hos hæmatologiske og immunsupprimerede patienter.

Der er to principielt forskellige måder, hvorpå mundhulens mikroflora kan påvirke øvrige dele af organismen. For det første kan orale bakterier (eller muligvis bakterielle produkter) spredes til andre dele af kroppen enten ved aspiration eller via blodbanen. Herefter kan bakterierne adhærere til forskellige væv og organer, multiplicere sig her og medføre infektion og vævsskade. For det andet kan en infektion i mundhulen udløse et inflamma-

torisk respons og aktivere immunsystemet. Herpå kan cirkulerende inflammationsceller og -mediatorer påvirke hele organismen, specielt områder med prædisponerende lokale defekter eller igangværende sygdomsprocesser³.

Den mest veldokumenterede sammenhæng mellem mundhulens mikroflora og sygdomme andre steder i kroppen eksisterer for infektiøs endocarditis, hvor omkring halvdelen af sygdomstilfældene skyldes orale streptokokker. En række andre systemiske sygdomme kan dog også sættes i forbindelse med mundhulen. Her har været særlig fokus på så forskellige sygdomme som iskæmisk hjerte-karsygdom, respirationsvejsinfektioner, diabetes mellitus og for tidlig fødsel⁴. For respirationsvejsinfektionerne er sammenhængen til mundhulen væsentligst via en direkte aspiration af mikroorganismer fra mundhulen til luftvejene. Dels kan der være tale om typiske anaerobe plaquebakterier, der kan forårsage infektioner i luftvejene. Dels kan det dreje sig om typiske luftvejspatogener, der er vist at kunne kolonisere dental plaque, muligvis især hos patienter med dårlig mundhygiejne. For diabetes mellitus og for tidlige fødsler er påvirkning via inflammatoriske processer nok mere sandsynlig end en direkte infektiøs effekt. En enkelt undersøgelse har dog rapporteret, at *Fusobacterium nucleatum* var det hyppigste bakterielle fund i amnionvæsken hos for tidligt fødende kvinder med intakte fosterhinder. For iskæmisk hjerte-karsygdomme er såvel den inflammatoriske som den direkte infektiøse sammenhæng blevet debatteret og undersøgt. Tilsvarende gælder i den medicinske litteratur, hvor infektion med en række ikke-orale mikroorganismer er blevet sat i forbindelse med sygdomsudvikling i karrene⁵. De inflammatoriske processers mulige bidrag til de systemiske sygdomme blev behandlet af Bjørn Klinge i »Odontologi 2000«⁶. I det efterfølgende skal der derfor lægges vægt på den direkte overførsel af mundhulens bakterier til blodbanen og deres mulige skadelige virkninger rundt om i kroppen.

Bakteriæmi

Bakteriæmi betyder tilstedeværelse af levende bakterier i blodbanen. Overførsel af døde bakterier eller dele af bakterier til blodbanen er derimod ikke omfattet af begrebet. Betydningen af sidstnævnte er svær at bedømme, da området er dårligt belyst i litteraturen. Det er dog muligt, at fx cirkulerende lipopolysakkarid (LPS, endotoksin) fra gramnegative bakteriers cellevæg kan udøve skadelige effekter rundt om i kroppen. En bakteriæmi med orale eller andre organismer er som regel af kort varighed, da bakterierne bliver identificeret og elimineret fra blodbanen af organismens forsvarssystemer, oftest i løbet af 10-15 minutter. Sædvanligvis medfører en bakteriæmi ikke nogen form for kliniske symptomer. Der er dog en risiko for, at de cirkulerende bakterier kan kolonisere forskellige steder i kroppen, hvor de kan give anledning til lokaliserede eller systemiske sygdomme. Dette kan typisk ske ved sygdomme som infektiøs endocarditis, hjerneabscesser og cerebralt infarkt, hæmatologiske infektioner og sepsis³. De seneste år er der endvidere kommet fokus på denne mekanisme som mulig medvirkende infektiøs baggrund for udvikling af iskæmisk hjerte-karsygdom. Flere bakterier og virus som *Clamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* og cytomegalovirus er blevet inddraget som mulige kilder, og blandt disse samler den største interesse sig i øjeblikket om førstnævnte bakterie⁵. Derudover er det blevet foreslået, at også forskellige orale bakterier kan være involveret i udvikling af atheromatøse plaques i karrene.

Mikrofloraen i mundhulen

Mundhulen indeholder milliarder af bakterier, og desuden forekommer gærsvampe ofte. Mundhulens bakterieflora består af en blanding af mange forskellige arter, der udgør en bred vifte med hensyn til ilttolerance, morfologi, gramfarvbarhed og bevægelighed. Hidtil er der identificeret over 400 forskellige bakteriearter

fra forskellige lokalisationer i mundhulen; dog findes kun et mindre antal hos det enkelte individ. Den største mangfoldighed af bakterier findes i den subgingivale plaque i parodontale pøcher, men også mundhulens øvrige overflader er koloniseret af bakterier. Dette gælder for de glatte slimhindeoverflader, der dog kun huser en begrænset mikroflora, og især for tungeryggen og tænderne. Saliva indeholder ligeledes en kompleks bakterieflora. På tandoverfladerne i en klinisk sund mundhule findes en ret beskedne mikroflora, men ved sygdomsudvikling i tænder og især i de parodontale væv ses typisk en ophobning af bakterier, hvilket fører til en forøgelse af såvel den totale mængde af bakterier som antallet af forskellige bakteriearter. Således rummer en sund sulcus typisk 10^3 - 10^6 bakterier, mens dette tal kan stige op til 10.000 gange ved udvikling af marginal parodontitis.

De første bakteriearter, der koloniserer tandoverfladerne, er grampositive orale streptokokker som *Streptococcus sanguis*, *S. mitis* og *S. oralis*, nogenlunde de samme arter som findes på de glatte slimhinder. Ved ophobning af bakterier i sulcus og efterfølgende subgingivalt ses et stigende antal bakteriearter. Hvis udviklingen forsætter uforstyrret, resulterer dette i en kompleks mikroflora med dominans af anaerobe bakterier, hovedsageligt gramnegative stave og også mange bevægelige organismer. Blandt de betydeligste bakterieslægter i subgingival plaque er de gramnegative, anaerobe stave *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* og *Bacteroides*, de fakultative CO_2 -krævende *Actinobacillus* og de bevægelige *Campylobacter* og spirokæter, fx *Treponema denticola*, men også grampositive, anaerobe slægter som *Peptostreptococcus* og *Eubacterium* forekommer. De samme slægter, og også andre som fx *Propionibacterium*, isoleres desuden ofte fra endodontiske infektioner¹.

Virulensfaktorer hos orale bakterier

Ovennævnte subgingivale bakterieslægter besidder en række virulensfaktorer i form af fx adhæsiner, enzymer og toksiner, der gør dem i stand til at adhærere til tænder og parodontale væv, multiplicere sig der, undgå værtens forsvarsmekanismer og medføre destruktion af de parodontale væv. Besiddelse af disse egenskaber gør altså bakterierne til potentielle parodontale patogener. Hos visse af de orale bakterier er der endvidere påvist egenskaber, der kan udgøre virulensfaktorer i forhold til systemiske sygdomme⁴. Det gælder fx de orale streptokokker, der besidder adhæsionsmekanismer til fibrinogen, der udfældes på hjerteklappernes endotel forud for udvikling af infektiøs endocarditis, og de ekstracellulære matriksproteiner som fibronektin og laminin. Tilsvarende er der påvist mulige virulensfaktorer for udvikling af iskæmisk hjerte-karsygdom ved in vitro undersøgelser af orale bakterier. Således kan *Streptococcus sanguis* og *Porphyromonas gingivalis* inducere trombocyttaggregering og dermed trombedannelse. Betydningen heraf understøttes af, at infektion med streptokokker med denne egenskab forårsagede større vegetationer på hjerteklapper og højere mortalitet i en eksperimentel dyremodel end stammer uden denne egenskab. Endvidere er flere af de parodontale patogener som *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* og *Eikenella corrodens* vist at kunne invadere endotelceller og glatte muskelceller fra koronarkar og formere sig i disse. I de nyeste undersøgelser er *Porphyromonas gingivalis* tillige vist at kunne inducere proteaseaktivitet fra makrofager samt skumcelledannelse i monocytter og makrofager, et af de vigtige karakteristika ved iskæmisk hjerte-karsygdom. Skumcelledannelsen sås også ved påvirkning med andre bakterier som *Bacteroides forsythus* og forskellige orale streptokokarter.

Indgangsport til blodbanen for mundhulens bakterier

Mundhulen udgør et rigt vaskulariseret område, hvor et hvert brud på overfladerne kan medføre bakteriæmi med mundhulebakterier. Specielt ved inflammation i de parodontale væv vil ulcerationer og mikrolæsioner i karvæggene indebære en mulig risiko for overførsel af den mangfoldige subgingivale mikroflora og dens produkter til blodbanen. Bakterierne her befinder sig i tæt kontakt med pocheepitelet, der let kan beskadiges og penetreres af LPS og andre vævsirriterende bakterieprodukter fra den overvejende gramnegative plaqueflora. Dernæst er pocheepitelet en potentiel indgangsport for de orale bakterier til blodbanen. Det samlede areal af pocheepitel ved marginal parodontitis er hidtil blevet anslået til at være på størrelse med en håndflade, ca. 70 cm². Nyere undersøgelser tyder dog på, at arealet er væsentligt mindre, 10-20 cm², i modsætning til ca. 5 cm² hos personer uden marginal parodontitis. Der er altså tale om op til en firedobling af indgangsportens areal ved udvikling af parodontal sygdom⁷.

Incidens af bakteriæmi med orale bakterier

Forekomst af bakteriæmi med orale bakterier efter indgreb i mundhulen er dokumenteret hos både børn og voksne i en lang række undersøgelser⁸. Især ved større behandlinger som ekstraktioner, kirurgiske indgreb og subgingival depuration er der rapporteret en incidens af bakteriæmi på op til 80-100%. Bakteriæmi er ligeledes rapporteret hos op til 40-50% af patienter efter endodontisk behandling, anlæggelse af matricebånd, pochemåling, suturfjernelse og lignende mindre indgreb. Derudover kan selv dagligdags procedurer som tandbørstning, brug af tandtråd og tygning forårsage bakteriæmi, og også her er der rapporteret incidenser på op til 50%. På baggrund af fundene er den kumulative månedlige varighed af bakteriæmi efter disse procedurer ble-

vet beregnet til at være ca. 1000 gange større end efter en ekstraktion. Dette er sandsynligvis også baggrunden for, at der hos visse patienter er fundet orale bakterier i blodet ved baselineundersøgelser forud for tandlægelige indgreb.

Flere undersøgelser har vist, at ikke alene typen af indgreb, men også den kliniske sundhedstilstand i mundhulen har betydning for forekomsten af bakteriæmi med orale bakterier, idet incidensen er forøget ved tilstedeværelse af inflammatoriske tilstande, specielt i det marginale parodontium. Således viste en undersøgelse større incidens efter ekstraktioner som følge af marginal og apikal parodontitis og pericoronitis end efter fjernelse af helretinerede tænder og tænder involveret i kæbefrakture. I flere andre undersøgelser fandtes tillige signifikant højere incidens af bakteriæmi efter depuration og tandbørstning hos patienter med marginal parodontitis og ved stigende gingivalindeks⁹.

Kun de færreste undersøgelser har opgjort antallet af bakterier i blodbanen, og antallet er ikke blevet korreleret til sundhedstilstanden i mundhulen. De foreliggende oplysninger angiver antal på 1-10 bakterier per ml med et fald til 10-50% heraf 10 minutter efter indgrebet. Dette er et beskedent antal, men måske nok til at fremkalde sygdom hos modtagelige, evt. immunsupprimerede patienter, fx via adhæsion af bakterierne til lokale defekter eller inflammære områder som det kendes fra infektiøs endocarditis.

Orale bakteriearter i blodbanen

De hyppigst isolerede orale bakterier ved bakteriæmi har været de fakultative grampositive orale streptokokker. Dette gælder især for ældre undersøgelser, mens nyere undersøgelser ofte finder dominans af anaerobe bakterier. Dette forhold kan sandsynligvis tilskrives de anvendte metoder, da de anaerobe dyrkningsteknikker er blevet væsentligt forbedrede gennem årene. Også metoderne til blodprøvetagning og behandling af blod-

prøven er blevet forbedrede, og anvendelse af de mest sensitive metoder kan medføre en forøgelse af både incidens af bakteriami efter et givent indgreb og isolering af et bredere spektrum af bakteriearter¹.

Blandt de hyppigt isolerede anaerobe orale bakterier fra blodbanen er en række af de formodede parodontale patogener som *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* og *Peptostreptococcus*. Desuden er *Propionibacterium* blevet isoleret fra blodbanen efter endodontisk behandling. Som dokumentation for at denne bakterie stammede fra mundhulen isoleredes samtidig identiske stammer fra rodkanalen. Dette er i overensstemmelse med en tidligere undersøgelse, der dokumenterede mundhulen som udgangspunkt for udvikling af infektiøs endocarditis ved at isolerede identiske stammer af orale streptokokker fra mundhulen og blodbanen hos patienter med infektiøs endocarditis. En enkelt rapport har tillige påvist identiske isolater af *Actinobacillus actinomycetemcomitans* i subgingival plaque og i blodet hos en patient med et inficeret aortaaneurisme og endarteritis³.

Også ved andre infektioner som fx hjerneabscesser og infektioner i ledproteser er der isoleret en række forskellige orale bakteriearter, dog uden samtidig undersøgelse af mundhulefloraen. For disse sygdomme drejer det sig dog væsentligst om kasuistiske meddelelser, og i modsætning til infektiøs endocarditis, hvor omkring 50% af tilfældene skyldes orale streptokokker, findes orale bakterier kun hos en beskedent andel af patienterne. De sidste år er der desuden fremkommet rapporter om identifikation af orale bakteriearter i ateromatøse plaques udtaget i forbindelse med kirurgiske indgreb på patienter med iskæmisk hjerte-karsygdom. Det drejer sig om *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* og *Treponema denticola*. Bakterierne er identificeret ved hjælp af molekylærbiologiske og immunkemiske metoder, der påviser dele af bakterier og ikke levende bakterier, så det vides ikke, om disse bakterier er aktivt involveret i sygdomsudviklingen^{10, 11}.

Konsekvenser for tandlægens arbejde

Som det fremgår af ovenstående peger en række undersøgelser på en mulig sammenhæng mellem sygdomme i mundhulen og sygdomsudvikling andre steder i kroppen. Betydningen af disse fund er dog meget vanskelig at vurdere. Der er stadig tale om et begrænset antal undersøgelser, og der resterer fortsat en lang række ubesvarede spørgsmål, som kun kan besvares ved gennemførelse af systematiske undersøgelser. Dette gælder både fastlæggelse og udredning af den mulige sammenhæng mellem mundhulens mikroflora og de forskellige systemiske sygdomme og – i givet fald – udvikling af effektive metoder til forebyggelse heraf.

For infektiøs endocarditis, hvor sammenhængen med mundhulens mikroflora er fastslået og hyppig, foreligger der faste retningslinier for administration af profylaktisk antibiotikum til risikopatienter forud for tandlægelige indgreb i mundhulen. Men for andre potentielle risikopatienter, fx immunsupprimerede patienter, må der foretages en individuel vurdering af behovet for profylaktiske tiltag i forbindelse med hver tandbehandling¹². Sådanne tiltag har traditionelt været overvejet i forbindelse med større, især invasive indgreb. Viden om, at selv mindre indgreb i mundhulen kan medføre bakteriæmi, rejser imidlertid spørgsmål om også mindre behandlinger og undersøgelsesprocedurer kræver profylaktiske tiltag. De eksisterende undersøgelser, som dog også behøver yderligere dokumentation, udpeger tillige dagligdags procedurer som tygning og tandbørstning som en væsentlig årsag til bakteriæmi, især hos personer med marginal parodontitis. Hermed flyttes fokus til vigtigheden af at opretholde en god mundhygiejne og sunde forhold i mundhulen, især sunde parodontale forhold, for at undgå bakteriæmi med orale bakterier og de mulige skadelige konsekvenser heraf.

LITTERATUR

- 1 Debilian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 1994;10:57-65.
- 2 Kolltveit KM, Eriksen HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* 2001;109:2-7.
- 3 Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L-F. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microb Infect* 2000;2:897-906.
- 4 Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol* 2000 1999;21:197-209.
- 5 Becker AE, de Boer OJ, van der Wal AC. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 2001;52:289-97.
- 6 Klinge B. Parodontit och allmänsjukdomar. I: Hjørting-Hansen E, red. *Odontologi 2000*. København: Munksgaard, 2000:183-200.
- 7 Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodont Res* 2001;36:48-55.
- 8 Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977;56:61-77.
- 9 Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977;4:92-9.
- 10 Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; S534-S536.
- 11 Okuda K, Ishihara D, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001;39:1114-7.
- 12 Longman LP, Martin MV. A practical guide to antibiotic prophylaxis in restorative dentistry. *Dent Update* 1999;26:7-14.

Ytterligare litteraturhänvisningar kan fås av författarna.