

ABSTRACT

Sunde orale forhold eksisterer under en symbiotisk balance i det orale mikrobiom i sameksistens med det humane værtsforsvar. Først når der sker en forskydning fra symbiose til dysbiose, opstår mulighederne for, at en række orale sygdomme kan udvikles. Orale infektiøse tilstande formodes overvejende at kunne forårsage disseminerede infektioner ved hæmatogen spredning af opportunistiske mikroorganismer og deres virulensfaktorer. Men det er uklart, hvorfor, hvornår og hos hvem forøget risiko for infektionsspredning fra mundhulen er til stede. Denne narrative oversigtsartikel omhandler mulige baggrunde for udvikling af disseminerede infektioner og giver indsigt i risici ved kritisk infektionsspredning.

EMNEORD Bacteriamia | infections | microbiota | dysbiosis | oral health



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

MERETE MARKVART
mema@sund.ku.dk

Odontogene infektioner kan føre til kritisk infektionsspredning

MERETE MARKVART, lektor, ph.d., tandlæge, Fagområde Cariologi og Endodonti, Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

FREDERIK VIKTOR BANG JESPERSEN, ph.d.-studerende, tandlæge, Fagområde Oral Kirurgi, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

CHRISTIAN DAMGAARD, lektor, ph.d., tandlæge, Fagområde Parodontologi, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

SIMON STORGÅRD JENSEN, professor, overtandlæge, dr.odont., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Fagområde Oral Kirurgi, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, og Afdeling for Kæbekirurgi, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet

► Accepteret til publikation den 8. marts 2024

[Online før print]

ALLEREDE I SLUTNINGEN AF 1800-TALLET BLEV DET FREMFØRT, AT LOKALE ODONTOGENE INFektionER kunne medføre infektioner andre steder i kroppen (1-3). Denne teori vandt imidlertid ikke generel tilslutning, før finske forskere i 1989 påviste en signifikant dårligere tandstatus på patienter med akut myokardieinfarkt (4). Vi mangler dog stadig viden om, hvorfor, hvornår og hos hvem bakterier fra den orale mikrobiota forårsager disseminerede infektioner og systemisk forhøjede niveauer af inflammationsmediatorer. De sidste årtier har der været øget fokus på at forstå, hvorledes den kroniske inflammation lokalt i mundhulen kan forårsage eller påvirke systemiske inflammatoriske og infektiøse sygdomme, heriblandt inflammatorisk tarmsygdom, diabetes mellitus, cancer, Alzheimers sygdom, reumatoid arthritis, luftvejsinfektion, lever- og miltabsces, meningitis, cerebral absces og infektiøs endocarditis (5,6).

Orale infektiøse tilstande formodes overvejende at forårsage systemiske infektioner ved hæmatogen spredning af opportu-

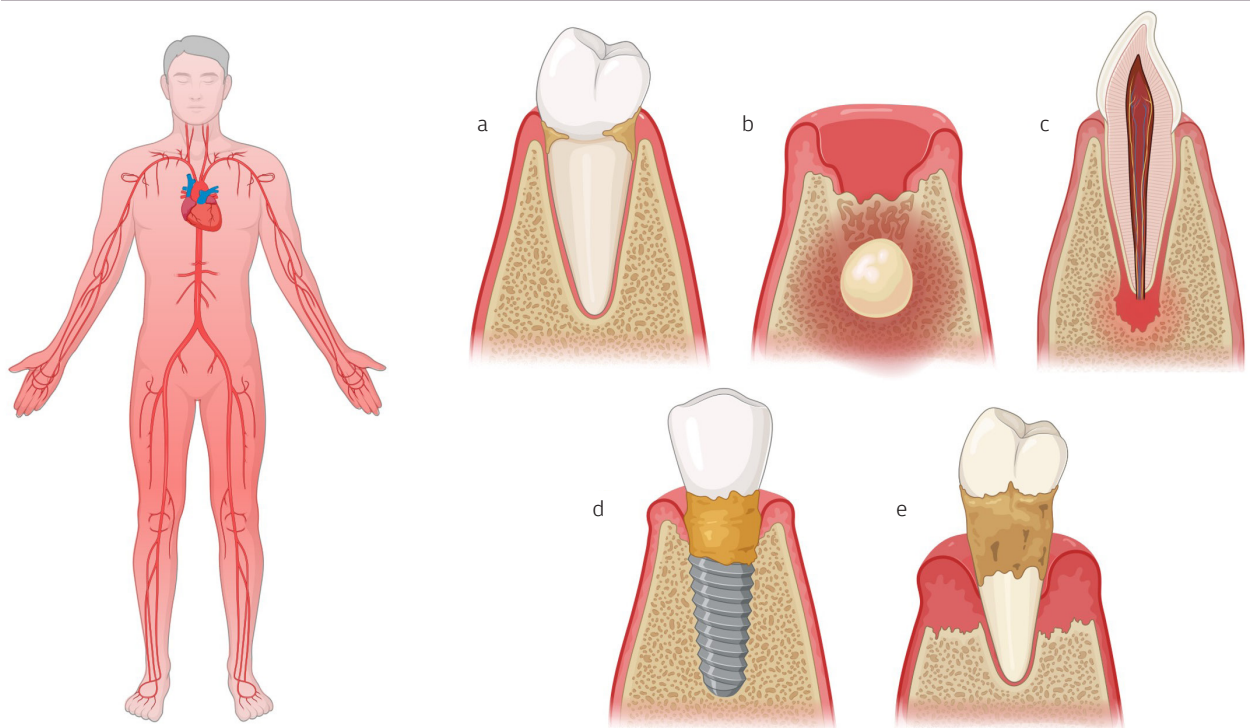


Fig. 1. Hæmatogen spredning af mikroorganismer fra patologiske orale tilstande a) gingivitis, b) postekstraktioninfektion, c) apikal parodontitis, d) periimplantitis, e) parodontitis. Udarbejdet i Biorender.com.

Fig. 1. Haematogenous spread of microorganisms from pathological oral conditions, a) gingivitis, b) post-extraction infection, c) apical periodontitis, d) peri-implantitis, e) periodontitis. Prepared in Biorender.com.

nistiske mikroorganismer (bakteriæmi) og deres virulensfaktorer (Fig. 1). Inflammationsmediatorer og cytokinproducerende leukocytter fra sygdom i mundhulen kan imidlertid også påvirke organer og sygdomme langt væk fra mundhulen (8).

I denne narrative oversigtsartikel beskrives mulige ophav til disseminerede infektioner samt sammenhængen mellem tilstedeværelsen af orale sygdomme og udviklingen af kritiske systemiske infektioner.

DEN ORALE MIKROBIOTA VED KRITISK INFektionSSPREDNING

Tænderne udgør organismens eneste naturlige overflade, der ikke løbende fornyes, hvilket giver unikke forhold for biofilmdannelse. Derudover udgør mundhulen et varmt og fugtigt reservoir med overflod af næringsstoffer. Samlet set tillader det udviklingen af en kompleks oral mikrobiota, og der er til dato isoleret mere end 700 forskellige mikroorganismer, der koloniserer overflader af henholdsvis tandvæv og blødtvæv i mundhulen (6), hvoraf tænderne hos det fuldt betandede individ udgør 20 % af overfladearealet i mundhulen (7).

Det orale mikrobiom indeholder forskellige grupper af arkæer, svampe, virus og bakterier, hvis sammensætning er afhængig af de lokale anatomiske og fysiologiske forhold, som skaber unikke mikromiljøer og nicher. Den orale mikrobiota lever i

samspil med den menneskelige værts immunsystem og er afgørende for mundhulens sundhed, men også for systemisk sundhed (Faktaboks 1). Således er det orale mikrobiom karakteriseret ved en høj grad af diversitet og en kompleks økologi (8).

Det balancerede sunde orale mikrobiom domineres af aerobe og fakultative bakteriearter, men trods det høje antal forskellige mikroorganismer er det kun ca. halvdelen, som er navngivet, og en tredjedel kan end ikke dyrkes. Af Gram-positive bakterieslægter, der koloniserer den sunde mundhule, er henholdsvis kokker og stave, herunder *Abiotrophia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* og *Stomatococcus* samt *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Pseudoramibacter*, *Rothia*. Af Gram-negative bakterieslægter koloniserer tilsvarende både kokker og stave mundhulen, henholdsvis *Moraxella*, *Neisseria*, *Veillonella* samt *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Desulfobacter*, *Desulfovibrio*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Hemophilus* og *Leptotrichia* (9).

Patienter med parodontitis associeres på bakterielt speciesniveau traditionelt med særligt høje niveauer af *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Filifactor alocis*, *Parvimonas micra*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, hvorimod patienter med dental caries associeres med dominans af primært *Streptococcus mutans* og *Lactobacillus* species (10). Disse associerede mikroorganismer er også til stede ▶

FAKTABOKS 1

Definitioner

Biofilm

En klæbrig hinde af mikroorganismer karakteriseret ved intercellulær adhærence samt adhærence til overflader, hvor organismene er indlejret i en matrix af ekstracellulære substanser (6).

Dysbiose

Tilstand, under hvilken det normale orale mikrobioms struktur forstyrres af eksterne påvirkninger som adfærd, medicin eller sygdom (6).

Symbiose

Tilstand, hvor to eller flere levende organismer lever tæt sammen i et gensidigt balanceret forhold (6).

Det orale mikrobiom

Summen af orale mikroorganismer, deres genetiske informationer og omgivelserne, de interagerer med (6)

Den orale mikrobiota

Alle levende mikrobielle organismer i mundhulen er indeholdt i den orale mikrobiota (6).

FAKTABOKS 2

Miljømæssige forhold, der kan forstyrre den orale mikrobiota og medføre dysbiotiske forhold, som relaterer sig til:

Tænder, tandstilling, aftagelige proteser, ortodontisk apparatur

Mundhygiejne

Kostsammensætning og spisefrekvens

Nikotinprodukter og rygning

Medicinske faktorer, der kan forstyrre den orale mikrobiota og medføre dysbiotiske forhold, som relaterer sig til:

Medicinindtag:

Psykofarmaka

Antibiotika

Binyrebarkhormon

Biologisk medicin

Sygdomme:

Diabetes mellitus

Autoimmune sygdomme

hos det raske individ, men i langt mindre omfang og i en symbiotisk balance mellem den orale mikrobiota og værten. Ved sunde forhold lever den humane vært i symbiose med den orale mikrobiota, og tilstedeværelsen af mikroorganismer i mundhulen er også en forudsætning for opretholdelse af oral sundhed (Faktaboks 1). Hvis den symbiotiske relation mellem vært og mikrobiota forstyrres af miljømæssige eller medicinske forhold, kan det føre til dysbiose (Faktaboks 2). Den dysbiotiske mikrobiota er karakteriseret ved (i) tab af gavnlige mikroorganismer, (ii) øget antal af patogene mikroorganismer og (iii) tab af overordnet mikrobiel diversitet (11). Ultimativt driver dysbiosen i den orale mikrobiota udvikling og forværring af sygdomme i mundhulen (6). Det betyder, at der i langt de fleste tilfælde indgår orale mikroorganismer harmløst og balanceret som en del af den orale mikrobiota, når symbiotiske forhold er til stede, men i tilfælde af dysbiose kan mikroorganismene medføre udvikling af orale sygdomme. Økologiske forskydninger kan således føre til orale sygdomme som dental caries, gingivitis, parodontitis, pericoronitis og apikal parodontitis.

Orale sygdomme som dental caries, gingivitis, parodontitis og apikal parodontitis forekommer ofte i befolkningen. En dansk undersøgelse har vist en stigende forekomst af apikal parodontitis på ikke-rodbehandlede tænder (12), og et andet

dansk studie har vist, at mere end 20 % af patienterne i privat praksis modtager parodontalbehandling (13). Trods dette er det dog kun få individer, der på baggrund af orale infektioner udvikler kritiske infektioner.

I et nyere svensk studie blev den mikrobielle sammensætning ved kritisk odontogen infektionsspredning undersøgt i en retrospektiv kohorte fra 2010 til 2020. De bagvedliggende tilstande inkluderede primært dentoalveolære abscesser (56 %), men også tilfælde af osteomyelitis, osteonekrose, odontogen sinusitis, periapikal og parodontal sygdom var blevet diagnosticeret. De mikroorganismer, som oftest blev isoleret, var *Streptococcus spp.* samt *Prevotella spp.* (14), der også indgår i den orale mikrobiota under symbiotiske forhold. Et andet nyere studie viste tilsvarende dominans af *Streptococcus spp.* samt *Prevotella spp.* ved såvel dyrkning som molekylærbiologisk påvisning. Disse infektioner er dog ofte karakteriseret ved en multispecies mikrobiota, og ved molekylærbiologisk påvisning var såvel *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, som *Mogibacterium* dominerende slægter (15).

Tilsvarende er det dokumenteret, at de samme orale mikroorganismer kan isoleres fra såvel pusmateriale som i etableret biofilm fra disseminerede infektioner, fx cerebrale abscesser, nekrotiserende faciitis og infektiøs endocarditis (16-19). Den

hyppige påvisning af orale mikroorganismer ved ekstraorale infektioner har medført en øget opmærksomhed på disseminerende orale mikroorganismer, herunder deres interaktioner samt måder at omgå immunresponset i kredsløbet.

BAKTERIÆMI MED ORALE MIKROORGANISMER

Orale bakterier er under sunde forhold forhindret i at translokere til kredsløbet, men inflammation i tændernes støttevæv medfører, at den epiteliale barriere, der normalt beskytter mod invasion af orale bakterier, mister sin integritet (20,21). Hvis orale bakterier passerer den epiteliale barriere, elimineres bakterierne oftest lokalt i vævene af fagocytter, men også i kredsløbet kan fagocytter og leverens Kupffer-celler stå for sikker eliminering af bakterier (22), som ellers i sjældne tilfælde kan forårsage disseminerende infektioner. Sammenhængen mellem orale sygdomme og udvikling af perifere infektioner menes i dag primært at være betinget af hæmatogen spredning af bakterier fra mundhulen. Bakterierne overlever i blodbanen ved hjælp af immunadhærence (23), hvor de under medvirken af komplementkomponenter, binder sig til erythrocytter og derved unddrager sig fagocytose (24). I takt med, at komplementkomponenterne nedbrydes enzymatisk, svækkes bindingen mellem bakterierne og erythrocytterne, hvilket tilsyneladende sker, mens bakterierne fortsat er levende (24). Bakterierne kan dermed via blodbanen inficere væv og organer langt fra mundhulen (25). Bakteriæmi er veldokumenteret i forbindelse med dagligdagsaktiviteter såsom tandbørstning, tygning og sågar anvendelse af tandtråd (22,25-27) og i forbindelse med invasive tandlægebehandlinger såsom oral kirurgi og depuration (25,26). Et dansk studie har dokumenteret, at parodontitis øger hyppigheden og omfanget af bakteriæmi efter depuration, når der sammenlignes med raske individer og gingivitispatienter (26). Den kliniske relevans heraf understreges af, at levedygtige bakterier er hyppigt forekommende i bloddonationer fra ellers raske donorer (≥ 50 år), samt at bloddonorer med parodontitis har en relativt højere risiko på 6,4 for at donere bakterieforurenet blod sammenlignet med parodontalt raske donorer (20). Forbigående bakteriæmi med orale mikroorganismer er dog i langt de fleste tilfælde harmløst og forekommer jævnligt hos også raske individer (26). Ved forbigående bakteriæmi er det karakteristisk, at den højeste koncentration af mikroorganismer i blodbanen registreres 5 minutter efter den udløsende orale procedure, hvorefter koncentrationen er dalende over tid og i de fleste tilfælde væk efter 20 minutter (25). Men hos nogle individer udvikles kritisk infektionsspredning, og det må formodes, at det i større grad afhænger af værtsforsvarets manglende evne til at eliminere bakteriæmi samt af epitelbarrierernes integritet. Baggrunden for spredning af orale mikroorganismer til hjernen er sandsynligvis systemisk lavgraderet inflammation forårsaget af parodontitis eller andre inflammations sygdomme i mundhulen, som kan føre til øget permeabilitet af blod-hjerne-barrieren, men orale spirokæter har imidlertid vist sig at kunne sprede sig til centralnervesystemet via de perifere nerver, såsom n. glossopharyngeus og n. trigeminus (28). Derudover er de ventrikulære væv ikke beskyttet af blod-hjerne-barrieren, hvorfor de potentielt også kan fungere som indgang

Klinisk relevans

Oral sundhed afspejler både den enkelte persons genetiske baggrund, livsstil, sundhedskompetencer og ofte også alder. Tænder er den eneste overflade i den menneskelige organisme, som ikke konstant udskiftes. Med det moderne menneskes livsstil koloniseres tændernes overflade ofte med mange bakterier, som er metabolisk aktive. Hvis antallet af bakterier begrænses ved hjælp af effektiv mundhygiejne, er hovedparten Gram-positive kokker og stave. Hvis mundhygiejnen er utilstrækkelig, bliver tændernes mikrobiota langt mere kompleks med en betydelig andel af Gram-negative, anaerobe stave og spirokæter. En del af de bakterier, der kommer til at dominere, har evnen til at inducere både infektion og inflammation både i og udenfor mundhulen. Mens disse orale mikroorganismer sjældent giver anledning til egentlige infektionssygdomme uden for mundhulen, har de evnen til at skabe kronisk inflammation, som på flere måder kan påvirke både den generelle og den orale sundhed. Forebyggelse og behandling af orale sygdomme vil derfor bidrage til at hindre sygdomme langt væk fra mundhulen.

for mikroorganismer til hjernen. Ligeledes har metagenomisk sekventering af placentaprøver fra gravide kvinder vist, at placentas mikrobiom overlapper mere det orale mikrobiom end mikrobiomet i vagina, tarmene og luftvejene (29). Orale mikroorganismers evne til at kolonisere placenta kan således bidrage til at inducere for tidlig fødsel (30).

Som udgangspunkt skal vi som tandlæger fokusere på strategier, der gør patienterne i stand til at opretholde sunde orale forhold, således at bakteriæmier reduceres mest muligt. Det være sig ved behandling af parodontitis, apikal parodontitis og pericoronitis, men også ved behandling af dental caries, hvor fx den cariogene bakterie *S. mutans* TW295 er en serologisk κ -type, der forekommer i mindre end 5 % af befolkningen, men er påfaldende mere almindelig hos patienter med infektiøs endocarditis end i resten af befolkningen (31). Det efterlader dog stadig et uafklaret spørgsmål: Hvem er i øget risiko for at udvikle kritisk infektionsspredning? Hvis vi kan besvare dette spørgsmål, kan det føre til forbedring af såvel forebyggelses- som behandlingsstrategier på individniveau, og ultimativt tilbyde en behandling målrettet personlig medicin.

KONKLUSION

Orale sygdomme er hyppige i befolkningen, men på populationsniveau er det relativt sjældent, at patienter på baggrund af odontogene infektioner udvikler kritisk infektionsspredning. Alligevel mangler vi i dag både viden om, hvilke individer der er i risiko for udvikling af kritisk infektionsspredning samt diagnostiske metoder, der kan understøtte identifikation af individer i risiko for udvikling af kritisk infektionsspredning. ♦ ▶

ABSTRACT (ENGLISH)

ODONTOGENIC INFECTIONS CAN LEAD TO CRITICAL SPREAD OF INFECTION

A symbiotic balance between the oral microbiome in coexistence with the human host defences is a prerequisite for oral health. When a shift from symbiotic to dysbiotic conditions progresses, oral diseases are prone to develop. Oral infectious conditions are thought to predominantly cause

disseminated infections through haematogenous spread of opportunistic microorganisms and their virulence factors. It is unclear, why, when and in whom an increased risk of infection spread from the oral cavity exists. This narrative review elucidates possible backgrounds for the development of disseminated infections and provides insight into the risks of critical infection spread.

LITTERATUR

1. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *The Lancet* 1891;138:340-2.
2. Miller WD. International Medical Congress - Dental Section Dent Regist 1890;44:158-60.
3. William H. Oral sepsis as a cause of iritis. *The Lancet* [Internet]. 1905;166:219-20. (Set marts 2024). Tilgængelig fra: URL:https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600697842
4. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
5. Peng X, Cheng L, You Y et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci* 2022;14:14.
6. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016;221:657-66.
7. Collins LMC, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 1987;66:1300-2.
8. Baker JL, Mark Welch JL, Kaufman KM et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol* 2024;22:89-104.
9. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23:122-8.
10. Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems. *Microorganisms* 2020;8:308.
11. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-33.
12. Razdan A, Jungnickel L, Schropp L et al. Trends of endodontic and periapical status in adult Danish populations from 1997 to 2009: a repeated cross-sectional study. *Int Endod J* 2022;55:164-76.
13. Rosing K, Christensen LB, Damgaard C. Periodontal care attendance in Denmark in 2012-2016 – a nationwide register-based study. *Acta Odontol Scand* 2022;80:264-72.
14. Al-Manei K, Ghorbani M, Naud S et al. Clinical microbial identification of severe oral infections by MALDI-TOF mass spectrometry in Stockholm county: an 11-Year (2010 to 2020) epidemiological investigation. *Microbiol Spectr* 2022;10: e0248722.
15. Böttger S, Zechel-Gran S, Schermund D et al. Clinical relevance of the microbiome in odontogenic abscesses. *Biology (Basel)* 2021;10:916.
16. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D et al. Infective endocarditis: a focus on oral microbiota. *Vol. 9, Microorganisms* 2021;9:1218.
17. Kommedal Ø, Wilhelmsen MT, Skrede S et al. Massive parallel sequencing provides new perspectives on bacterial brain abscesses. *J Clin Microbiol* 2014;52:1990-7.
18. Jespersen FVB, Hansen SU, Jensen SS et al. Cerebral abscesses with odontogenic origin: a population-based cohort study. *Clin Oral Invest* 2023;27:3639-48.
19. Hansen SUB, Jespersen FVB, Markvart M et al. Characterization of patients with odontogenic necrotizing soft tissue infections in the head and neck area. a retrospective analysis. *Acta Odontol Scand* [Internet] 2024;82:40-7. (Set marts 2024). Tilgængelig fra: URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016357.2023.2254389
20. Damgaard C, Sækmose SG, Nilsson M et al. Periodontitis increases risk of viable bacteria in freshly drawn blood donations. *Blood Transfus* 2021;19:376-83.
21. Parahitayawa NB, Jin LJ, Leung WK et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:46-64.
22. Broadley SP, Plaumann A, Coletti R et al. Dual-track clearance of circulating bacteria balances rapid restoration of blood sterility with induction of adaptive immunity. *Cell Host Microbe* 2016;20:36-48.
23. Nelson RA. The Immune-adherence phenomenon; an immunologically specific reaction between microorganisms and erythrocytes leading to enhanced phagocytosis. *Science* 1953;118:733-7.
24. Belstrøm D, Holmstrup P, Damgaard C et al. The atherogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis* evades circulating phagocytes by adhering to erythrocytes. *Infect Immun* 2011;79:1559-65.
25. Martins CC, Lockhart PB, Firmino RT et al. Bacteremia following different oral procedures: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2023. doi; 10.1111/oid.14531 [Online ahead of print].
26. Forner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
27. Crasta K, Daly CG, Mitchell D et al. Bacteraemia due to dental flossing. *J Clin Periodontol* 2009;36:323-32.
28. Horowitz M, Horowitz M, Ochs M et al. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia two orofacial pain syndromes encountered by dentists. *J Am Dent Assoc* 2004;135:1427-33.
29. Fardini Y, Chung P, Dumm R et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun* 2010;78:1789-96.
30. Barak S, Oettinger Barak O, Machtei EE et al. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol* 2007;78:670-6.
31. Ito S, Misaki T, Naka S et al. Specific strains of *Streptococcus mutans*, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. *Sci Rep* 2019;9:20130.