

Bakteriæmi med orale bakterier

Tove Larsen, Nils-Erik Fiehn, Lone Andersen og Ernö Gutschik

En forudsætning for at der eksisterer en sammenhæng mellem sygdomstilstande i mundhulen og opståen af systemiske sygdomme, er at der foregår en direkte eller indirekte kommunikation mellem mundhulen og resten af kroppen. Den mest direkte forbindelse er overførsel af mikroorganismer fra mundhulen til blodbanen og efterfølgende spredning af disse til andre organer. Der har især været fokus på opståen af bakteriæmi efter forskellige tandlægelige indgreb, og de mulige skadelige følger heraf, specielt infektiøs endocarditis. Det har imidlertid vist sig at orale bakterier også kan overføres til blodbanen efter almindelige procedurer som tygning og tandbørstning, og at bakteriæmi af oral oprindelse altså kan være en dagligt forekommende begivenhed. Nærværende artikel omhandler opståen af bakteriæmi med orale bakterier, betydningen heraf, samt mulige forebyggende foranstaltninger.

En simpel kvalitativ forklaring på bakteriæmi er tilstedeværelse af bakterier i blodet, der under normale forhold er sterilt (1). Bakterierne påvises almindeligvis ved dyrkning af en blodprøve, og findes der vækst af bakterier på en agarplade, er bakteriæmien verificeret. Dvs. at bakteriæmi er ensbetydende med tilstedeværelse af levende bakterier i blodbanen. Overførsel af døde bakterier eller rester af bakterier til blodbanen er derimod ikke belyst i litteraturen, og betydningen heraf er derfor vanskelig at vurdere. En kortvarig bakteriæmi vil sædvanligvis ikke give kliniske symptomer, men der er risiko for at de cirkulerende bakterier kan kolonisere forskellige steder i kroppen, formere sig der og give anledning til lokaliserede infektioner eller systemiske lidelser. Sygdomme der typisk kan opstå som følge af en bakteriæmi, er infektiøs endocarditis, hjerneabscesser og cerebralt infarkt, infektioner ved endoprotoser, hæmatologiske infektioner og sepsis (1).

Årsager til bakteriæmi

Årsagen til at der opstår en bakteriæmi, kan være en vævslæsion et hvilket som helst sted på eller i kroppen. Via læsionen kan bakterier overføres til blodbanen og spredes rundt i hele organismen. Bakterierne kan enten være patogener der er den primære årsag til læsionen, eller sekundært har inficeret læsionen, eller det kan være organismens normalflora fra det pågældende område. Blandt de hyppigste udgangspunkter er luftvejene, urinvejene, mave-tarm-kanalen og intravaskulære katetre (2). Mundhulen er et typisk udgangspunkt for bakteriæmi, idet ethvert brud på overfladerne her kan medføre spredning af mundhulens mikroflora til blodbanen. Specielt i inflammerede parodontale pocher er der ulcerationer kombineret med rig vaskularisering, tillige mikrolæsioner i karvæggene, og dermed risiko for overførsel af mikroorganismer fra dette tæt koloniserede område til blodbanen (3).

Mundhulens mikroflora

Mundhulens mikroflora er en blandingsflora der langt overvejende består af bakterier, men gærsvampe forekommer også. Der er hidtil identificeret over 400 forskellige bakteriearter i mundhulen repræsenterende et bredt spektrum af bakterier mht. ilttolerance, morfologi, gramfarvbarhed og bevægelighed.

Hos det enkelte individ er dog kun en mindre del af disse organismer til stede. Dette gælder især i en klinisk sund mundhule, mens der ved sygdomsudvikling i tænder og specielt i de parodontale væv ses en kraftig stigning, ikke alene i den totale mængde af bakterier, men også i antallet af forskellige bakteriearter. Bakterierne koloniserer alle over-

flader i mundhulen, men mængden og sammensætningen af mikrofloraen varierer mellem de forskellige lokalisationer. Således vil de glatte slimhinder kun huse en beskedent mikroflora, mens tungeryggen er sæde for en langt større og mere varieret andel af mundhulens totale mikroflora. På tandoverflader og langs gingiva er der som bekendt mulighed for store individuelle variationer i bakteriemængden, og mundhulens største bakterietæthed og -mangfoldighed findes i den subgingivale plak i parodontale pocher. En sund sulcus rummer således typisk 10^3 - 10^6 bakterier. Ved udvikling af gingivitis og marginal parodontitis forøges denne mængde henholdsvis 10-20 gange og op til 10.000 gange. Endelig repræsenterer saliva en blanding af mikroorganismer afstødt fra alle mundhulens overflader og indeholder gennemsnitligt 10^{8-9} bakterier per ml (4).

De første bakteriearter der koloniserer mundhulen, er grampositive orale streptokokker (fx *Streptococcus sanguis*, *S. mitis* og *S. oralis*), og disse er altid dominerende på de glatte slimhinder. På tandoverflader og langs/under gingiva, og også på tungeryggen, ses derimod en større kompleksitet i mikrofloraen, der efterhånden som den udvikles bliver domineret af anaerobe bakterier, især gramnegative stave og også bevægelige organismer. Blandt de betydende bakterieslægter i subgingival plak er de grampositive, anaerobe *Peptostreptococcus* og *Eubacterium*, de gramnegative, anaerobe stave *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* og *Bacteroides*, de fakultative CO_2 -krævende *Actinobacillus*, samt de bevægelige *Campylobacter* og spirokæter. De samme slægter, og også andre som *Propionibacterium*, isoleres tillige hyppigt fra endodontiske infektioner (4).

Bakteriæmi efter indgreb i mundhulen

Bakteriæmi med orale bakteriearter er påvist hos både børn og voksne efter en række forskellige tandlægelige behandlinger, som kirurgiske indgreb, depuration, endodontisk behandling og især ekstraktioner. Mindre indgreb i mundhulen som pochemåling og suturfjernelse kan dog også forårsage bakteriæmi. Derudover kan bakteriæmi forekomme efter almindelige, dagligdags procedurer som tygning og tandbørstning (5,6). Det er sandsynligvis disse forhold der afspejler sig i *baseline*-undersøgelser, hvor der er fundet orale bakterier i blodet hos nogle af de undersøgte personer uden forudgående tandlægelige indgreb (6,7).

Der er stor forskel i den rapporterede incidens af bakteriæmi i forskellige undersøgelser, hvilket både beror på de udførte indgreb og patientudvælgelsen og på de blodtagnings- og dyrkningsmetoder der er anvendt i de enkelte undersøgelser (8). Således har faktorer som tidspunktet for blodprøvetagningen, den undersøgte blodmængde, og især om

der er anvendt anaerobe dyrkningsteknikker, indflydelse på resultaterne. Sidstnævnte faktor betyder fx at mange ældre undersøgelser underestimerer andelen af de anaerobe bakterier, som udgør hovedparten af mundhulens bakterier (1). Tabel 1 angiver eksempler på incidensen af bakteriæmi efter forskellige indgreb i mundhulen og viser fx en variation fra 18% til 100% efter ekstraktion. Sidstnævnte resultat er opnået ved anvendelse af en af de mest moderne metoder, den såkaldte »lysis-filtrationsmetode« der bl.a. indebærer lysering af blodcellerne og inaktivering af de antimikrobielle komponenter i blodet, og derpå anaerob dyrkning på berigede substrater (9). Samme undersøgelse angiver tillige koncentrationen af bakterier i blodet, der typisk kun er 1-10 bakterier per ml, altså i en helt anden størrelsesorden end i prøver fra mundhulen.

Varigheden af bakteriæmien er som regel kort, da bakterierne hurtigt bliver elimineret fra blodbanen af vores forsvarssystemer. Efter 10 min. vil de fleste patienters blod være bakteriefrit, og det gennemsnitlige celletal i blodet være reduceret til et minimum (3,9).

Flere undersøgelser viser at ud over ovennævnte faktorer spiller den kliniske sundhedstilstand i mundhulen også en rolle for forekomsten af bakteriæmi med orale bakterier. Således er der fundet større incidens af bakteriæmi hos patienter der fik ekstraheret tænder pga. inflammatoriske tilstande som marginal og apikal parodontitis og pericoronitis, end hos patienter der fik fjernet helretinerede tænder eller tænder involveret i kæbefrakturer (1,10).

Tilsvarende er det påvist at mundhygiejnen og den gingivale og parodontale sundhedstilstand influerer på forekomsten af bakteriæmi efter indgreb som depuration og tandbørstning. En undersøgelse fandt fx signifikant højere incidens af bakteriæmi efter tandbørstning hos patienterne med stigende plak- og gingivalindeks, og samtidig isoleredes flere forskellige bakteriearter hos patienter med det højeste gingi-

Tabel 1. Gennemsnitlig incidens af bakteriæmi efter forskellige indgreb i mundhulen.

Ekstraktion	18–100%
Kirurgiske indgreb	32– 88%
Depuration og rodafglatning	8– 84%
Endodontisk behandling	20– 42%
Suturfjernelse	5%
Tandbørstning	0– 39%
Tygning	0– 51%

Efter (5, 6, 8, 9).

valindeks (11). Blandt de isolerede bakterier var orale streptokokker og en række anaerobe stave, bl.a. bevægelige stave, dominerende.

Generelt er der fundet dominans af de fakultative orale streptokokker, især i ældre undersøgelser af bakteriæmi efter indgreb i mundhulen (5,6), mens de anaerobe bakterier er i overtal i nyere undersøgelser (8,10). Blandt disse er en lang række af de formodede parodontale patogener som *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* og *Bacteroides*-arter. Endvidere er *Propionibacterium* isoleret fra blodbanen, bl.a. i forbindelse med endodontisk behandling, hvor der samtidig fandtes identiske isolater fra rodkanalen (1).

Dette er i overensstemmelse med en undersøgelse der isolerede identiske orale streptokokarter fra mundhulen og blodbanen hos patienter med infektiøs endocarditis, og hermed leverede det hidtil tydeligste bevis for sammenhængen mellem mundhulebakterier og denne alvorlige sygdom (12). Herudover er der fremkommet rapporter om identifikation af orale bakterier som *S. sanguis* og *Porphyromonas gingivalis* i aterosklerotiske plaques i arteria carotis (13) og i inficerede endoprotoser (14) samt ved bl.a. hjerneabscesser og sepsis (3).

Orale bakterier ved infektioner uden for mundhulen

Ovenstående fund understøtter den mulige betydning af mundhulens mikroflora for udvikling af infektioner andre steder i kroppen. Den klareste sammenhæng findes for infektiøs endocarditis, hvor op mod halvdelen af alle tilfælde skyldes orale streptokokker (15). Hos disse bakterier er der desuden påvist adhæsionsmekanismer til ekstracellulære matriksproteiner som fibronectin og laminin, samt fibrinogen, der er udfældet på hjerteklappernes endotel forud for bakteriernes adhæsion hertil (16, 17).

For de øvrige nævnte infektioner uden for mundhulen er der i højere grad tale om rapporter om enkeltstående tilfælde, hvor der er isoleret orale bakterier. Det gælder fx for infektioner i ledproteser, hvor opfattelsen af at tandbehandling kan give anledning til infektioner i endoprotoser, har hvilet på få patienttilfælde (14, 18). Der er endnu ikke fremkommet afgørende dokumentation herfor, og i modsætning til ved endocarditis spiller bakterier fra mundhulen ikke nogen afgørende rolle, idet hovedparten af infektioner i ledproteser skyldes *Staphylococcus aureus* og β -hæmolytiske streptokokker, der sjældent forekommer i mundhulen (18, 19). Tilmed er der rapporteret meget få tilfælde af sene infektioner i endoprotoser efter tandbehandling, hvorfor denne sammenhæng i bedste fald må betegnes som meget svag (18, 20).

Forebyggelse af bakteriæmi

Den mulige – og for endocarditis' vedkommende fastslåede –

sammenhæng mellem mundhulens bakterier og infektioner andre steder i kroppen rejser spørgsmålet om det er muligt at forebygge spredning af mikroorganismer fra mundhulen til blodbanen og de deraf følgende skadevirkninger.

Faste retningslinier foreligger kun i forbindelse med indgreb i mundhulen hos patienter med risiko for udvikling af infektiøs endocarditis (21), mens der for øvrige potentielle risikopatienter, fx immunsupprimerede patienter, må foretages et individuelt skøn (22). Hos patienter med risiko for udvikling af endocarditis administreres en stor dosis antibiotikum inden tandlægelige indgreb hvor det kan forventes at der opstår bakteriæmi. Undersøgelser har dog vist at selv høje blodkoncentrationer af det anbefalede amoxicillin samt penicillin ikke kan reducere forekomsten af bakteriæmi efter ekstraktioner (23). Tilsvarende gælder for de mest anvendte alternativer til penicillinerne erythromycin og clindamycin (24). Det er således ikke selve spredningen af mundhulens bakterier til blodbanen man forhindrer ved profylaktisk administration af antibiotika. Det er derimod følgevirkningerne heraf, idet tilstedeværelse af antibiotikum forhindrer vækst af bakterierne hvis de skulle adhærere til hjerteklapperne, og dermed forebygges udviklingen af endocarditis (21).

Et andet udbredt tiltag til at mindske opståen af bakteriæmi med orale bakterier er mundskylning med antimikrobielle midler, typisk chlorhexidin, inden gennemførelse af tandlægelige indgreb. Forskellige undersøgelser viser op til over 90% reduktion i antallet af bakterier i saliva efter chlorhexidinskyllinger (25). Disse tal skal dog ses i sammenhæng med den totale bakteriemængde i saliva, der som nævnt gennemsnitligt er 10^{8-9} bakterier/ml; dvs. at der stadig vil være 10^{7-8} bakterier/ml tilbage efter en sådan procedure.

Ydermere er det påvist at antimikrobielle midler anvendt til mundskylning ikke penetrerer mere end maksimalt 3 mm ned i pochterne. Det område hvor der er størst risiko for overførsel af bakterier til blodbanen, berøres altså ikke af mundskylning (3). I overensstemmelse med disse forudsætninger er der påvist samme forekomst af bakteriæmi efter ekstraktioner hos patienter henholdsvis med og uden præoperativ skylning med chlorhexidin (26). Der er således ikke evidens for at anbefale præoperativ skylning med antimikrobielle midler med det formål at reducere forekomsten af bakteriæmi.

Som anført ovenfor forekommer bakteriæmi med orale bakterier ikke kun efter tandlægelige indgreb, men også efter dagligdags procedurer som tygning og tandbørstning, især hos personer med en kompromitteret oral sundhed (27). Beregninger foretaget på grundlag af den rapporterede forekomst af bakteriæmi efter forskellige procedurer i mundhulen har således estimeret den kumulative månedlige varig-

hed af bakteræmi efter dagligdags procedurer til at være op mod 1.000 gange større end efter en ekstraktion (27,28).

Sådanne tal peger på at indsatsen i højere grad skal rettes mod at formindske risikoen for bakteræmi ved de dagligdags procedurer. På baggrund af den forøgede forekomst af bakteræmi ved inflammatoriske tilstande i mundhulen er der grund til at fokusere på opretholdelse af en god mundhygiejne samt sunde gingivale og parodontale forhold som en vigtig faktor til at forebygge bakteræmi med orale mikroorganismer (27).

På nuværende tidspunkt mangler der dog undersøgelser der kortlægger betydningen af disse forhold vha. de mest moderne metoder. Resultater af sådanne undersøgelser kunne lede frem til evidensbaserede rekommandationer for forebyggelse af bakteræmi med orale mikroorganismer og de mulige skadevirkninger heraf.

English summary

Bacteremia with oral microorganisms

Bacteremia may be caused by an injury to any tissue in the body, including the oral cavity. Dental treatment like scaling and extractions as well as everyday procedures like chewing and oral hygiene may cause the introduction of oral bacteria into the bloodstream and subsequent distribution in the body. The circulating bacteria may colonize various organs, leading to distant site infections (DSI) or systemic infections. The best documented DSI is infective endocarditis caused by oral streptococci, while other DSI are mainly documented by case reports. Whereas earlier studies on bacteremia with oral bacteria focused on oral streptococci, newer studies employing more advanced methods have revealed the dominance of anaerobic bacteria, including periodontal pathogens. Furthermore, several studies have correlated the occurrence of bacteremia to the presence and severity of inflammatory conditions in the oral cavity, like gingivitis and periodontitis.

Measures to prevent the occurrence of bacteremia with oral microorganisms have included the administration of antibiotics and antimicrobial mouthrinsing prior to dental treatment in risk patients. Whereas the prophylactic administration of antibiotics to patients at risk of endocarditis is internationally recommended, the evidence for the effect of mouthrinsing with chlorhexidine seems poor. In accordance with the increased occurrence of bacteremia in patients with inflammatory oral diseases, improvement of oral health also seems recommendable in order to prevent bacteremia with oral microorganisms.

Litteratur

1. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 1994; 10: 57-65.
2. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.
3. Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 833-50.
4. Marsh P, Martin MV. *Oral microbiology*. 4th ed. Oxford: Wright; 1999.
5. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977; 56: 61-77.
6. Roberts GJ, Holzel HS, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-27.
7. Loesche WJ. Association of the oral flora with important medical diseases. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 21-8.
8. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1-10.
9. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Söder P-Ö, Tunér K, et al. Detection and quantitation by lysisfiltration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205-9.
10. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 239-42.
11. 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.
12. Fiehn N-E, Gutschik E, Larsen T, Bangsborg JM. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1399-401.
13. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138: S534-S536.
14. Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ* 1994; 309: 506-8.
15. Gutschik E, Berning J, Pinholt EM. Fokussanering og forebyggelse hos patienter med risiko for infektiøs endocarditis. *Tandlægebladet* 1995; 99: 471-6.
16. Schou C, Bøgg-Hansen TC, Fiehn N-E. Bacterial binding to extracellular matrix proteins – in vitro study. *APMIS* 1999; 107: 493-504.
17. Courtney H, Li S, Dale JB, Hasty DL. Cloning, sequencing, and expression of a fibronectin/fibrinogen-binding protein from group A streptococci. *Infect Immun* 1994; 62: 3937-46.
18. Wahl MJ. Myths of dental-induced prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1420-5.
19. Barry JM. Current dental concepts in antibiotic prophylaxis for total joint replacement patients. *Gen Dent* 2000; 2: 170-2.
20. Ainscow DAP, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-B: 580-1.
21. Gutschik E. Infektiøs endocarditis: den værste tænkelige komplikation ved indgreb i mundhulen. *Tandlægebladet* 1999; 103: 820-4.
22. Longman LP, Martin MV. A practical guide to antibiotic prophylaxis in restorative dentistry. *Dent Update* 1999; 26: 7-14.
23. Hall G, Hedström SÅ, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic ad-

ministration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 188-94.

24. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 783-95.
25. Molinary JA, Molinary GE. Is mouthrinsing before dental procedures worthwhile? *J Am Dent Assoc* 1992; 123 (March): 75-80.
26. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. *Arch Intern Med* 1996; 156: 513-20.
27. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L-F. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infec* 2000; 2: 897-906.
28. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984; 54: 797-801.

Forfattere

Tove Larsen, lektor, ph.d., *Nils-Erik Fiehn*, lektor, dr. odont. og *Ernö Gutschik*, gæsteforsker, dr. med.

Afdeling for Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lone Andersen, tandlæge

Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet