

ABSTRACT

Mikroorganismer, der indgår i den orale mikrobiota, er længe blevet koblet til udviklingen af en lang række ekstraorale infektiøse sygdomme og sepsis. Oprindeligt har infektiøs endokarditis (IE) tiltrukket sig størst opmærksomhed, da mikroorganismer, der typisk påvises i mundhulen, i adskillige årtier er blevet isoleret fra hjerteklapperne hos patienter med IE. Men også opmærksomheden på patienter med cerebral absces (CA) er steget de senere år. Årsagen til dette kan muligvis forklares ved, at der i dag generelt er et større fokus på ekstraorale infektiøse sygdomme forårsaget af orale patologiske tilstande, men også at anvendelse af avancerede mikrobiologiske analysemetoder har ført til, at der i abscesmaterialet hyppigere påvises mikroorganismer, der indgår i den orale mikrobiota. Orale patologiske tilstande er hyppige blandt befolkningen, og i dag mangler vi indsigt i, hvorfor kun et fåtal af patienter med orale patologiske tilstande udvikler alvorlige ekstraorale infektioner og sepsis. Denne narrative oversigtsartikel giver et overblik over incidensen, ætiologien og patogenesen ved CA, IE og sepsis. Derudover fokuserer artiklen på de mulige sammenhænge med orale patologiske tilstande og de specifikke sygdomme.

EMNEORD Cerebral abscess | infective endocarditis | microbiology | Oral pathology | sepsis



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
FREDERIK VIKTOR BANG JESPERSEN
frederik.vb.jespersen@sund.ku.dk

Disseminerede odontogene infektioner

FREDERIK VIKTOR BANG JESPERSEN, tandlæge, ph.d.-studerende, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

CLAUS MOSER, professor, overlæge, ph.d., Afdelingen for Klinisk Mikrobiologi, Rigshospitalet, og Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Københavns Universitet

TOVE LARSEN, lektor, ph.d., Odontologisk Institut, Københavns Universitet

HENNING BUNDGÅRD, professor, overlæge, dr.med., Afdeling for Hjertesygdomme, Rigshospitalet

LARS HAUKALI OMLAND, afdelingslæge, dr.med., Afdeling for Infektionsmedicin, Rigshospitalet

MERETE MARKVART, lektor, ph.d., Odontologisk Institut, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 17. oktober 2023

Tandlægebladet 2024;128:850-4

MIKROORGANISMER, DER TYPISK INDGÅR I DEN ORALE MIKROBIOTA, er igennem tiden blevet koblet til udviklingen af en lang række ekstraorale infektiøse sygdomme, herunder lever-, lunge- og miltabsces, osteomyelitis, meningitis, cerebral absces (CA) og infektiøs endokarditis (IE) (1-4). Tilsvarende er der rapporteret flere tilfælde af patienter, der udvikler sepsis på baggrund af orale patologiske tilstande (5). Mikroorganismer passerer ofte fra mundslimhinden over i blodbanen, hvor de transporteres rundt i kroppen og forårsager forbigående bakteriæmi. Kun i sjældne tilfælde, og af ukendt årsag, etablerer og formerer de sig i ekstraoralt væv (4,6,7). Den hyppige påvisning af mikroorganismer fra den orale mikrobiota i ekstraorale infektioner har igennem tiden øget opmærksomheden på spredning af mikroorganismer fra orale patologiske tilstande (8). I patienter med CA bliver *Streptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., og *Aggregatibacter* spp. hyppigst isoleret fra abscesmaterialet (9), hvilket er de selvsamme bakterier, der ofte er involveret i orale patologiske tilstande (10). En lang række bakterier fra den orale mikrobiota bliver ligeledes hyppigt isoleret fra inficerede hjerteklapper ved IE (7,11,12). Flere af disse mikroorganismer kan dog også isoleres fra andre lokalisationer, herunder de øvre

luftveje, det gastrointestinale område, det urogenitale system samt huden (13,14). Det må derfor også erkendes, at der er patienttilfælde, hvor tilstedeværelsen af orale patologiske tilstande ikke nødvendigvis har haft betydning for udvikling af ekstraorale infektiøse sygdomme på trods af, at der herfra er isoleret mikroorganismer, der ofte påvises i mundhulen. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over incidensen, ætiologien og patogenesen ved CA, IE og sepsis. Derudover beskriver artiklen de mulige sammenhænge mellem sygdommene, de orale patologiske tilstande og mulig spredning heraf.

CEREBRAL ABSCESS

CA er defineret som en lokaliseret pusansamling i et ikke præformeret hulrum i hjerneparenkymet (15). Infektionen starter som cerebritis og udvikler sig gradvist til en egentlig pusansamling afgrænset af en velvaskulariseret kapsel (16,17). Tilstanden betragtes som en pyogenisk infektion, der almindeligvis er sekundær til en infektion et andet sted i organismen, men som også kan opstå på grund af traume eller efter neurokirurgi (18). Abscesserne er typisk lokaliseret i frontal-, temporal- eller parietallappen, hvorimod occipitallappen, cerebellum og dybere strukturer sjældnere er involveret (19). Mange af patienterne har hovedpine, feber og neurologiske udfald ved indlæggelse (20), men relativt få af patienterne har alle tre symptomer samtidigt (19). Den kliniske præsentation af sygdommen er altså varierende og afhængig af, hvor abscessen er lokaliseret, antallet af abscesser og størrelserne heraf (21). CA er en alvorlig infektionssygdom, og i perioden 2010-2016 lå dødeligheden i Danmark ét år efter sygdomsdebut på ca. 20 % (22). Dødeligheden før 1945 lå på 78 % (23) og er faldet markant takket være forbedret diagnostik, kirurgisk og medicinsk behandling, herunder tilgængeligheden af antibiotika (23). Incidensen af sygdommen er stigende i Danmark, især blandt ældre patienter, og er for nuværende på ca. 0,9 pr. 100.000 personår, dvs. ca. 55 pr. år (22). Behandlingen af CA omfatter oftest kirurgiske indgreb kombineret med intravenøs antibiotikumbehandling (23). En undersøgelse af patienter på Rigshospitalet over en 15-årig periode har vist, at næsten 90 % af patienterne fik foretaget et kirurgisk indgreb, og størstedelen modtog intravenøs antibiotikumbehandling i mere end seks uger i form af et beta-laktam kombineret med metronidazol (23).

Mikroorganismer

I pusmaterialet isoleres der bakterier i langt de fleste tilfælde, men især hos immunkompromitterede patienter kan der findes svampe eller parasitter (22). De mikroorganismer, der hyppigst isoleres, er Gram-positive bakterier herunder streptokokker og stafylokokker. Før 1960'erne var det oftest stafylokokker, der blev påvist, men i dag er andelen af CA forårsaget af streptokokker større (24). Et systematisk review og metaanalyse af 123 CA-studier fra 1970 til 2013 har vist, at streptokokker isoleres i 35 % af tilfældene, stafylokokker i 19 % af tilfældene og Gram-negative bakterier i ca. 15 % af tilfældene (20). Adskillige andre mikroorganismer er tidligere blevet isoleret fra abscesmaterialet, herunder bakterier såsom bl.a. *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Haemophilus* spp., og *Pseudomonas* spp.

(25). Mikroorganismer, der indgår i den orale mikrobiota, er i dag de hyppigst isolerede bakterier, og i Danmark isoleres de fra abscesmaterialet i over 50 % af alle CA-tilfælde (19). Anvendelse af klinisk-mikrobiologiske standardmetoder, herunder dyrkningsmetoder og konventionel Sanger sekventering, er dog ikke i stand til at påvise alle mikroorganismer i abscesmaterialet (26). I de senere år har anvendelsen af avancerede molekylærbiologiske analysemetoder ført til, at der i abscesmaterialet ofte er blevet identificeret en større diversitet af mikroorganismer. Nyere studier har således vist, at abscesmaterialet oftere indeholder mikroorganismer, der typisk indgår i den orale mikrobiota, og at en langt større andel af CA-patienterne har polymikrobielle infektioner indeholdende anaerobe og ikke dyrkbare bakterier, der typisk findes i mundhulen (26-29). Det er i særdeleshed *Streptococcus intermedius*, *Fusobacterium nucleatum* og *Actinomyces aphrophilus*, som ofte er involveret i processen hos patienter med CA (30). De streptokokker, der hyppigst påvises i abscesmaterialet, tilhører viridansgruppen (20), også kendt som orale streptokokker (31). Fra viridansgruppen isoleres ofte streptokokker fra undergruppen *Streptococcus anginosus*-gruppen (SAG) (tidl. *Streptococcus milleri*-gruppen), som omfatter *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus* (24). Bakterier fra SAG har længe været kendt for at kunne forårsage infektioner i centralnervesystemet (CNS) og er i den seneste årrække identificeret hyppigere i CA-læsioner (24). Bakterier fra SAG er en del af den orale mikrobiota, men kan også isoleres fra de øvre luftveje, det gastrointestinale område og det urogenitale system (13). De bliver tilmed ofte isoleret fra orale patologiske tilstande, herunder periapikale abscesser, parodontale abscesser og ved perikoronitis (10,32,33). Et nyere studie fra Sverige har derudover vist, at *S. anginosus* er involveret i mere end 20 % af alle orale infektioner (10). Et studie, der anvendte avancerede mikrobiologiske analysemetoder til påvisning af CA forårsaget af *S. constellatus* hos en patient med samtidig parodontitis, kunne ikke udelukke, at mikroorganismerne i pusmaterialet kom fra pocherne (34). Streptokokker fra SAG menes at kunne forårsage infektion som følge af opregulering af forskellige virulensfaktorer. Dette fører til, at bakterierne kan penetrere og inficere væv. Hvordan og hvorfor denne opregulering finder sted, er endnu ukendt (35).

Patogenese

Mikroorganismer kan primært få adgang intrakranielt ved direkte spredning fra en nærliggende infektion (fx sinusitis, otitis) eller ved hæmatogen spredning (fx fra orale patologiske tilstande, infektiøs endokarditis, lungeabscesser), hvor mikroorganismerne transporteres intrakranielt via blodbanen (17). Derudover kan mikroorganismer transporteres intrakranielt fra mundhulen ved venøs drænage til sinus cavernosus eller ved lymfatisk drænage (36). De mekanismer, der fører mikroorganismerne fra blodbanen til centralnervesystemet (CNS), er kun delvist kendte. I modsætning til infektionssygdomme som epidurale abscesser og subdurale empyemer skal mikroorganismer krydse blod-hjerne-barrieren (BBB) eller blod-cerebrospinalvæske-barrieren (BCSVB) for at få adgang til CNS. Dette menes at foregå ved transcellulær transport, paracellulær transport ▶

eller via inficerede leukocytter, der krydser BBB og BCSVB. *In vivo*- og *in vitro*-studier har vist, at nogle mikroorganismer, heriblandt visse typer af streptokokker, kan stimulere immunceller i BBB og BCSVB til produktion af proinflammatoriske molekyler. Dette mistænkes at kunne forringe barriereintegriteten og dermed øge permeabiliteten af BBB og BCSVB, hvorved mikroorganismer fra blodbanen kan få adgang til CNS (25).

Prædisponerende forhold

Prædisponerende forhold for udvikling af CA udgøres af infektioner, hovedtraume, neurokirurgi, medfødte hjertesygdomme og immunkompromitterende forhold (22). Identifikation af den underliggende prædisponerende infektion bør prioriteres hos alle CA-patienter under hospitalsindlæggelsen, da det er afgørende for forebyggelse af recidiv og kan forhindre yderligere spredning af mikroorganismer (21). Fokusjagt under indlæggelse er derfor en del af standardudredningen af patienter med CA i Danmark (37) og bør inkludere røntgenoptagelse af thorax for at udelukke lungeinfektion og en gennemgang af øre, næse, hals samt tænder for at udelukke potentielle hoved-hals-infektioner eller orale patologiske tilstande. I få patienttilfælde kan en positronemissionstomografi (PET)-optagelse være indiceret for at udelukke prædisponerende infektioner andetsteds (21). IE udgør $\leq 5\%$ af alle CA-tilfælde, og ekkokardiografi til at udelukke IE bør kun anvendes på patienter med særlig indikation (9). På Rigshospitalet i København får CA-patienter, hvor en underliggende infektion ikke er entydig, foretaget en ortopantomografi (OP). Men et nyere dansk studie (37) har ført til ændring af proceduren, hvorved tilstedeværelsen af mikroorganismer fra den orale mikrobiota i abscesmaterialet nu alene er afgørende for at sende patienterne direkte videre til fokusudredning på Afdeling for Kæbekirurgi.

Orale patologiske tilstande

De aktuelle orale patologiske tilstande hos CA-patienter er apikal parodontitis, parodontitis, gingivitis og perikoronitis. Fællesnævneren for disse sygdomme er deres inflammatoriske natur, som menes at kunne føre til øget risiko og større omfang af bakteriemæmi, da inflammatorisk væv har nedsat barriereintegritet overfor mikroorganismer (4,7). Tidligere studier har ikke kunnet finde en øget risiko for CA ved orale patologiske tilstande i henholdsvis over- eller underkæben (36,37), og der synes ikke at være en sammenhæng mellem lokalisationen af abscessen, og hvilken side i mundhulen de orale patologiske tilstande er lokaliseret i (36). De tænder, der oftest har orale patologiske tilstande i CA-patienter, er molarer, og flere patienter har multiple orale patologiske tilstande, hvilket kan være et tegn på dental neglect (37). Det er muligt, at den forbigående bakteriemæmi, der forekommer ved dagligdagsaktiviteter såsom tygning, tandbørstning og anvendelse af tandtråd, er af større betydning for udviklingen af CA end tidligere antaget. Et nyere dansk studie har undersøgt sammenhængen mellem invasiv tandlægebehandling, nyligt tandlægebesøg og risikoen for udvikling af CA mellem 1989 og 2016 uden at kunne finde en sådan sammenhæng (38). Dette fund argumenterer altså for, at der ikke skal gives profylaktisk antibiotikum præoperativt ved

blødende indgreb i mundhulen til tidligere CA-patienter. Orale patologiske tilstande kan ligeledes forårsage sinusitis, som er en hyppig prædisponerende tilstand for CA. Odontogen sinusitis er en underdiagnosticeret sygdom, som oftest skyldes apikal parodontitis ved tænder i overkæben eller iatrogen skade på de maksillære bihuler (39). Unilateral sinusitis og tilstedeværelse af orale patologiske tilstande i overkæben i CA-patienter bør derfor skærpe opmærksomheden på videre udredning i tandlægeregi (37). Ca. 30 % af alle CA-patienter indlagt på Rigshospitalet i perioden 1994-2009 havde en ukendt oprindelse, og antallet af patienter med ukendt oprindelse er stigende (23). Nyere studier har rapporteret, at CA med odontogen oprindelse forekommer hyppigere end tidligere antaget (22,37,40). Årsagen til dette kan muligvis være, at der generelt er større fokus på spredning af infektioner fra tænder, og at flere tænder bevares i længere tid (37). Gentagne beretninger om mikroorganismer fra den orale mikrobiota i pusmateriale har ligeledes ført til, at orale patologiske tilstande får tillagt større og større betydning (22). Et nyere studie har endvidere vist, at der kan være et større mørketal for CA af odontogen oprindelse, da orale patologiske tilstande ikke rutinemæssigt registreres hos alle patienter på hospitalerne (37).

INFEKTIØS ENDOKARDITIS

Infektiøs endokarditis (IE) er en endovaskulær infektion af kardielle strukturer eller infektion relateret til intrakardielle fremmedlegemer. Incidensen er stigende og antages at være mere end 10/100.000 pr. år i Danmark (41). IE anses som en af de alvorligste infektionssygdomme i den vestlige verden med en dødelighed på 5-30 % under den primære indlæggelse afhængigt af alder, komorbiditeter, lokalisation og mikrobiologisk ætiologi. Behandlingen omfatter længerevarende antibiotikumbehandling, og ca. 25 % af tilfældene er operationskrævende. IE manifesterer sig oftest som en subakut sygdom med langvarig feber, influenzalignende symptomer og kvalme, men IE kan også have et akut sygdomsbillede, som oftest er forbundet med komplikationer såsom akut septisk shock og hurtigt indsettende hjertesvigt (42). Diagnosen baseres primært på vedvarende bakteriemæmi og ekkokardiografisk påvisning af klappvegetationer (41).

Mikroorganismer

De mikroorganismer, der hyppigst er involveret i udvikling af IE, er Gram-positive bakterier. Fordelingen af mikroorganismer i IE-patienter er ca. 1/3 streptokokker, 1/3 stafylokokker og 1/6 enterokokker. I ca. 5 % af tilfældene isoleres der mikroorganismer fra HACEK-gruppen (42), der inkluderer slægterne *Aggregatibacter* og *Eikenella*, som også ofte isoleres fra mundhulen (8). Historisk har orale streptokokker (viridansgruppen) udgjort nogle af de dominerende IE-patogener (43), og der er tidligere isoleret identiske stammer af orale streptokokker i mundhulen og blodbanen hos IE-patienter (8).

Patogenese

De mekanismer, der fører til udvikling af IE, er kun delvist kendte, men bakteriemæmi kombineret med endotel-skader som følge

af turbulent blodstrømning er af afgørende betydning. Tilsvarende spiller immunologiske og hæmostatiske forhold en stor rolle (41). Ved endotelskader på hjerteklapperne blotlægges underliggende ekstracellulære matrixproteiner, hvilket stimulerer en helingsproces, herunder produktionen af vækstfaktorer og deponering af fibrin og trombocytter. Dette skaber ideelle forhold for bakteriel kolonisation og etablering af infektion, hvorved IE kan etableres ved bakteriæmi. Forbigående bakteriæmi med mikroorganismer fra mundhulen er hyppigt forekommende i alle individer, men af begrænset omfang og af kort varighed. Den årlige kumulative systemiske eksponering for orale mikroorganismer ved dagligdagsaktiviteter er tidligere blevet beregnet til at være > 100.000 gange større end den bakteriæmi, der opstår ved en enkeltstående tandekstraktion (44). Et studie har dertil vist, at den kritiske faktor for udvikling af eksperimental IE var cirkulerende bakterier over tid og ikke enkelte høje koncentrationer af bakterier i blodbanen (45). En hyppig lavdosis bakteriæmi synes derfor at være af større betydning for udvikling af IE end en sporadisk højdosis bakteriæmi (44).

Antibiotikaproylaks

Nuværende viden taler altså for, at det ikke primært er tandbehandling i sig selv, der udsætter patienten for en forøget risiko for udvikling af IE, men derimod dårlig mundhygiejne og parodontale sygdomme, der resulterer i øget forekomst af bakteriæmi over længere tid (11). Det anbefales dog i Danmark, at patienter med høj risiko for IE (tidligere IE, og patienter med hjerteklapprotoser og visse medfødte hjertesygdomme) gives profylaktisk antibiotikum præoperativt ved blødende indgreb i mundhulen (46). Disse anbefalinger svarer til de nuværende retningslinjer fra American Heart Association (AHA) og European Society for Cardiology (ESC), hvor patienter med moderat til høj risiko for IE anbefales profylaktisk antibiotikum. Anvendelse af profylaktisk antibiotikum er dog omdiskuteret, og siden 2008 har rutinemæssig antibiotikumproylaks i forbindelse med orale procedurer hos risikopatienter ikke været anbefalet i Storbritannien. En analyse af data fra Storbritannien mellem 2000 og 2013 har vist en stigning i forekomsten af IE hos både hørjrisiko- og lavrisikopatienter begyndende fra 2008. Dette kan dog ikke nødvendigvis tolkes som en konsekvens af de ændrede retningslinjer, da resultaterne kan være påvirket af en lang række andre forhold. Derudover har undersøgelser i Frankrig og USA ikke vist en stigning i forekomsten af IE, selv om retningslinjerne for anvendelse af antibiotikumproylaks er blevet indsnævret (12).

Prædisponerende forhold

Prædisponerende forhold omfatter bl.a. yderligere strukturelle og funktionelle hjerteklappelidelser, permanente pacemakere, intravenøst stofmisbrug, andre bakterielle infektioner, immunin-kompetence samt dialysebehandling. Prædisponerende forhold ses hos ca. halvdelen af alle patienter med IE på native klapper (41). Et prospektivt studie har vist en association mellem dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom og forekomsten af bakteriæmi med IE-relaterede mikroorganismer (47). Derfor anses især gingivitis og parodontitis som værende prædisponere-

Klinisk relevans

Viden om orale patologiske tilstande, der forårsager ekstraorale infektiøse sygdomme, er afgørende for at forstå, hvilke patienter der er i øget risiko for at udvikle disse sygdomme. Forebyggende behandling hos disse risikopatienter vil i så fald kunne prioriteres.

rende risikofaktorer for udvikling af IE (11). Derudover har et dansk studie vist, at patienter med parodontitis og gingivitis har øget risiko for bakteriæmi i forbindelse med depuration (48). Gingivitis og parodontitis er nogle af de hyppigste sygdomme blandt børn og voksne (49), og en større undersøgelse fra USA har konkluderet, at næsten 50 % af den voksne befolkning har parodontitis (50). En systematisk oversigtsartikel og metaanalyse har endvidere vist, at over 50 % af verdens befolkning har apikal parodontitis (51). Det er ikke belyst, hvorfor kun et fåtal af patienter udvikler IE på baggrund af ellers ofte upåfaldende orale patologiske tilstande.

Orale patologiske tilstande

Ledsagende foci bør altid eftersøges hos IE-patienter, og ofte identificeres et formodet fokus fra huden, tænderne, urinvejene, knoglerne eller fra mave-tarm-kanalen (42). Udredning for tandfokus bør indeholde en OP-optagelse, evt. fulgt op af en klinisk tandlægeundersøgelse (42). I ca. 20 % af IE-tilfældene formodes det, at der kan findes et odontogent fokus. I disse patienter kan der påvises mikroorganismer, der ofte isoleres i mundhulen, på hjerteklapper og/eller ved bloddyrkning. Derudover er der en tilstedeværelse af orale patologiske tilstande i disse patienter og ingen andre oplagte foci (52-54). De orale patologiske tilstande, der formodes associeret med IE, omfatter apikal parodontitis, perikoronitis, gingivitis samt parodontitis (52,55). Amerikanske retningslinjer anbefaler, at alle IE-patienter undersøges af en tandlæge under indlæggelse. Formålet med undersøgelsen er at identificere og eliminere orale patologiske tilstande, der er prædisponerende for bakteriæmi. Undersøgelsen bør altid fokusere på parodontal inflammation og dyb caries, hvor der er risiko for pulpainvolvering. Dertil bør undersøgelsen indeholde en grundig tandrensning og individuel forebyggende behandling (11). Der er altså international konsensus om, at orale patologiske tilstande, der prædisponerer for bakteriæmi, bør fjernes hos IE-patienter (11,12). I Danmark anbefaler Dansk Cardiologisk Selskab, at patienter indlagt med IE undersøges og saneres for infektiøse tandfoci (41,42). Evidensniveauet for effekten af odontologisk fokussanering er dog lavt, og der findes ikke internationale retningslinjer for, hvilke orale patologiske tilstande der bør elimineres hos IE-patienter (11,56,57). Et nyere retrospektivt studie har konkluderet, at den gavnlige effekt af odontologisk fokussanering kan være overestimeret (57). Ligeledes har en systematisk oversigtsartikel fra 2017 omhandlende odontologisk fokussanering forud for klappkirurgi konkluderet, at der er uenighed om, hvilke ▶

patienter der har gavn af odontologisk fokussanering, og at der mangler standardiserede retningslinjer herfor (58). Flere mindre studier har tilsvarende ikke kunnet dokumentere en ændret forekomst af IE efter odontologisk fokussanering ved hjerteklapintervention (59-61). Dansk Cardiologisk Selskab har formuleret retningslinjer for, hvilke tænder der bør saneres hos patienter med IE og inden hjerteklapintervention. Her anbefales kirurgisk fjernelse af tænder med infektion omkring rodspidsen, tænder med patologiske pocher med pus og/eller mobilitet af 3. grad, ikke bevaringsværdige tænder, semi-retinerede tænder med parodontal inflammation samt cyster. I retningslinjerne er det ligeledes anført, at der ingen evidens findes på området, men at der tilstræbes tandbevarende fokussanering (56).

SEPSIS

Sepsis er defineret som et dysreguleret systemisk immunrespons forårsaget af mikrobiel infektion, som fører til skade på vitale organer (62). Alle organsystemer kan potentielt blive påvirket, herunder det kardiovaskulære, respiratoriske, neurologiske, hæmatologiske og det hepatiske. Dette kan bl.a. føre til hypotension, hypoxæmi, oliguri og cerebral dysfunktion. Påvirkningen sker grundet frigivelse af en lang række inflammatoriske cytokiner, kemokiner og vækstfaktorer, som påvirker organerne (63). Sepsis kan udvikles til septisk shock, der er defineret som sepsis med hyperlaktatæmi og samtidig hypotension med behov for behandling heraf. Mortalitetssraten for sepsis ligger på 15-25 %, hvorimod mortaliteten stiger til op mod 50 % ved septisk shock (62). Sepsis som konsekvens af

odontogene infektioner er sjældent forekommende, men orale streptokokker (viridansgruppen) er i flere patienttilfælde mistænkt for at være involveret i udviklingen af sepsis (64). Et retrospektivt studie har vist, at 16 ud af 483 patienter (3 %), der var hospitalsindlagt på grund af odontogene infektioner, udviklede sepsis. I disse 16 patienter blev der oftest isoleret en polymikrobiel infektion af anaerobe og aerobe bakterier, herunder viridans streptokokker, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* og *Prevotella oris* (5). Risikopatienter for udvikling af sepsis på baggrund af orale patologiske tilstande inkluderer bl.a. immunsupprimerede patienter, ældre og stofmisbrugere (3).

PERSPEKTIVERING

Det er uvist, hvorfor nogle patienter udvikler alvorlige ekstraorale infektioner såsom CA, IE og sepsis på baggrund af ellers ofte upåfaldende orale patologiske tilstande. Da der er en høj forekomst af asymptomatiske orale patologiske tilstande i befolkningen, er det besynderligt, at ikke en større andel udvikler alvorlige ekstraorale infektioner. En mulig forklaring på en association kunne være et lokalt eller systemisk afvigende immunrespons hos patienter, der udvikler CA, IE og sepsis, hvorfor afvigelser i immunresponsen ved en værtpatogeninteraktion kan tænkes at have afgørende betydning for infektionsspredning. Imidlertid må det også erkendes, at der kan være flere tilfælde, hvor orale patologiske tilstande ikke har haft betydning for udvikling af CA, IE eller sepsis. Forskning til afklaring af disse forhold og sammenhænge er nødvendig. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

DISSEMINATION OF ODONTOGENIC INFECTIONS

Microorganisms from the oral microbiota have been linked to the development of a wide range of extraoral infectious diseases and sepsis for decades. Throughout the years, infectious endocarditis (IE) has attracted the most attention, as microorganisms typically harbouring in the oral cavity have been isolated from heart valves in patients with IE. However, attention to cerebral abscess (CA) patients has also increased in recent years. The reason for this may be explained by an increased focus on extraoral infectious

diseases caused by oral pathological conditions, as well as the use of the advanced molecular biological methods leading to more frequent detection of microorganisms from the oral microbiota in abscess material. Oral pathological conditions are common. Today it is not known, why only a few patients with oral pathological conditions develop serious extraoral infections and sepsis. This narrative review article overviews the incidence, aetiology, and pathogenesis of CA, IE, and sepsis.

LITTERATUR

- Peng X, Cheng L, You Y et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci* 2022;14:14.
- Kilian M, Chapple ILC, Hannig M et al. The oral microbiome – An update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016;221:657-66.
- Neal TW, Schlieve T. Complications of severe odontogenic infections: A review. *Biology (Basel)* 2022;11:1784.
- Parahitayawa NB, Jin LJ, Leung WK et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:46-64.
- Weise H, Naros A, Weise C et al. Severe odontogenic infections with septic progress – A constant and increasing challenge: A retrospective analysis. *BMC Oral Health* 2019;19:173.
- Li X, Kollveitt KM, Tronstad L et al. Systemic disease caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-58.
- Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D et al. Infective endocarditis: A focus on oral microbiota. *Microorganisms* 2021;9:1218.
- Larsen T, Holmstrup P, Fiehn NE et al. Orale bakterier og sygdomme udenfor mundhulen. *Tandlægebladet* 2016;120:436-41.
- Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2023. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.016 [Online ahead of print].
- 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.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075-123.
- Pilarczyk-Zurek M, Sitkiewicz I, Koziel J. The clinical view on *Streptococcus anginosus* group – opportunistic pathogens coming out of hiding. *Front Microbiol* 2022;13:956677.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:143-55.
- Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997;25:763-79.
- Enzmann DR, Britt RH, Yeager AS. Experimental brain abscess evolution: Computed tomographic and neuropathologic correlation. *Radiology* 1979;133:113-22.
- Sonneville R, Ruimy R, Benzonana N et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:614-20.
- Paulson OB, Gjerris F, Sørensen PS. *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. 6th ed. København: FADL's forlag, 2015;523.
- Bodilsen J, Duerlund LS, Mariager T et al. Clinical features and prognostic factors in adults with brain abscess. *Brain* 2023;146:1637-47.
- Brouwer MC, Coutinho JM, Van De Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;82:806-13.
- Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:129-34.
- Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D et al. Incidence and mortality of brain abscess in Denmark: a nationwide population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:95-100.
- Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H et al. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis* 2012;12:332.
- Darlow CA, McGlashan N, Kerr R et al. Microbial aetiology of brain abscess in a UK cohort: Prominent role of *Streptococcus intermedius*. *J Infect* 2020;80:623-9.
- Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R et al. Pathogens penetrating the central nervous system: Infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:691-726.
- Mishra AK, Dufour H, Roche PH et al. Molecular revolution in the diagnosis of microbial brain abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:2083-93.
- Al Masalma M, Lonjon M, Richet H et al. Metagenomic analysis of brain abscesses identifies specific bacterial associations. *Clin Infect Dis* 2012;54:202-10.
- Al Masalma M, Armougom F, Michael Scheld W et al. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscesses with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis* 2009;48:1169-78.
- Salipante SJ, Sengupta DJ, Rosenthal C et al. Rapid 16S rRNA Next-generation sequencing of polymicrobial clinical samples for diagnosis of complex bacterial infections. *PLoS One* 2013;8:e65226.
- Kommedal O, Wilhelmsen MT, Skrede S et al. Massive parallel sequencing provides new perspectives on bacterial brain abscesses. *J Clin Microbiol* 2014;52:1990-7.
- Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:613-30.
- Jevon P, Abdelrahman A, Pigadas N. Management of odontogenic infections and sepsis: an update. *Br Dent J* 2020;229:363-70.
- Sixou JL, Magaud C, Jolivet-Gougeon A et al. Evaluation of the mandibular third molar pericoronitis flora and its susceptibility to different antibiotics prescribed in France. *J Clin Microbiol* 2003;41:5794-7.
- Marques da Silva R, Caugant DA, Josefsen R et al. Characterization of *Streptococcus constellatus* strains recovered from a brain abscess and periodontal pockets in an immunocompromised patient. *J Periodontol* 2004;75:1720-3.
- Kuryłek A, Stasiak M, Kern-Zdanowicz I. Virulence factors of *Streptococcus anginosus* – a molecular perspective. *Front Microbiol* 2022;13:1025136.
- Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP et al. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci* 2015;22:800-6.
- Jespersen FVB, Hansen SUB, Jensen SS et al. Cerebral abscesses with odontogenic origin, a population-based cohort study. *Clin Oral Invest* 2023;27:3639-48.
- Bodilsen J, Helweg-Larsen J, Jarløv JO et al. Dentist's visits and risk of brain abscess: A nationwide, population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2022;75:824-9.
- Vidal F, Coutinho TM, Carvalho Ferreira D de et al. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontol Scand* 2017;75:623-33.
- Laulajainen-Hongisto A, Lempinen L, Färkkilä E et al. Intracranial abscesses over the last four decades; changes in aetiology, diagnostics, treatment and outcome. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:310-6.
- Bruun N E, Elming H, Furrsted K et al. *Infektios endokardit. Diagnose og behandling. DCS vejledning 2007 nr. 1*. København, Dansk Cardiologisk Selskab, 2007;1-28.
- Treatment guideline, Danish Society of Cardiology. (Set 2023 maj), Tilgængelig fra: URL: <https://nbv.cardio.dk/endokarditis>
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-93.
- Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:322-36.
- Veloso TR, Amiguet M, Rousson V et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79:2006-11.
- Larsen T, Poulsen AH, Helleberg M. Indikationer for anvendelse af profylaktisk antibiotikum i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2015;119:952-8.
- Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1238-44.
- Förner 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.
- Oh TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol* 2002;29:400-10.
- Eke PI, Dye BA, Wei L et al. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012;91:914-20.



51. Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 2021;54:712-35.
52. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B et al. Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:151-8.
53. Tornos P, Iung B, Permyer-Miralda G et al. Infective endocarditis in Europe: Lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-5.
54. Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Diz Dios P et al. Bacterial endocarditis of oral etiology in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:49-55.
55. Carinci F, Martinelli M, Contaldo M et al. Focus on periodontal disease and development of endocarditis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32:143-7.
56. DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB. Håndtering af potentielle infektiøse tandfoci i forbindelse med hjerteklap intervention (kirurgi eller kateter behandling) – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. DCS holdningspapir 2019 nr. 1. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2019;1-5.
57. Thoresen T, Jordal S, Lie SA et al. Infective endocarditis: association between origin of causing bacteria and findings during oral infection screening. *BMC Oral Health* 2022;22:491.
58. Cotti E, Arrica M, Di Lenarda A et al. The perioperative dental screening and management of patients undergoing cardiothoracic, vascular surgery and other cardiovascular invasive procedures: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:409-25.
59. de Souza AF, Rocha AL, Castro WH et al. Dental care before cardiac valve surgery: Is it important to prevent infective endocarditis? *Int J Cardiol Hear Vasc* 2016;12:57-62.
60. Bratel J, Kennergren C, Dernevik L et al. Treatment of oral infections prior to heart valve surgery does not improve long-term survival. *Swed Dent J* 2011;35:49-55.
61. Wu GH, Manzon S, Badovinac R et al. Oral health, dental treatment, and cardiac valve surgery outcomes. *Spec Care Dentist* 2008;28:65-72.
62. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16045.
63. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:417-27.
64. Yumoto H, Hirota K, Hirao K et al. The pathogenic factors from Ooal streptococci for systemic diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:4571.