

# Bakteriæmi med orale bakterier

## En litteraturoversigt

Lone Andersen

Bakteriæmi defineres som tilstedeværelsen af vitale bakterier i blodet. Bakterierne kan overføres til blodet under invasive indgreb via penetrerende instrumenter som fx kanyler og knive, eller ved lymfatisk drænage fra et primært infektiøst fokus. Idet det virker sandsynligt at bakteriæmi ofte optræder i forbindelse med diagnostiske eller terapeutiske tiltag, er hyppigheden af akutte komplikationer som følge af bakteriæmi meget sjælden. Komplikationerne er imidlertid potentielt livstruende.

Bakteriæmi kan i princippet opstå i tilslutning til alle procedurer i mundhulen, og i nærværende oversigt redegøres for forekomst, intensitet, de involverede mikroorganismer og varighed af bakteriæmi efter sådanne procedurer. Yderligere gennemgås konsekvenser af bakteriæmi med orale bakterier samt forebyggelse af tilstanden.

### Bakteriæmi efter procedurer i mundhulen

#### Forekomst

Det virker umiddelbart sandsynligt at forekomsten af bakteriæmi er relateret til invasiviteten af den udløsende procedure. En gennemgang af litteraturen kan dog afkræfte dette, da bakteriæmi rapporteres med samme hyppighed efter polering af tænder (1,2), tandbørstning (3,4) og efter kirurgiske indgreb som fx parodontalkirurgi (5) og kirurgisk fjernelse af visdomstænder i underkæben (6). Bakteriæmi optræder desuden i tilslutning til tandrensning (6,7), pochemåling (8), suturfjernelse (9), anlæggelse af lokalanalgesi (10) og tandekstraktion (11) samt efter minimalt invasive procedurer som fx ortodontisk behandling (12), aftrykstagning med alginat (12) og fyldningsbehandling (1).

Bakteriæmi opstår ikke kun i tilslutning til professionel behandling, men også efter tygning (7,13), tandbørstning (3,4) og anvendelse af tandtråd (5). Nogle undersøgelser rapporterer endvidere uprovokeret bakteriæmi hos op til 67% af deltagerne inden procedurens begyndelse (1,8,14,15). En mulig forklaring på dette fænomen kan være at nogle undersøgelser er udført på patienter i generel anæstesi (1), hvor-

#### Faktarude

- Bakteriæmi defineres som tilstedeværelsen af vitale bakterier i blodet.
- Bakteriæmi kan i princippet optræde efter alle procedurer i mundhulen.
- Bakteriæmi med orale bakterier er påvist i op til 45 min. efter afslutning af den udløsende procedure.
- Et bredt spektrum af orale bakterier er isoleret fra blodet hos patienter med bakteriæmi.
- Hverken antibiotica eller antiseptiske mundskyllevæsker kan reducere forekomsten eller intensiteten af bakteriæmi.
- Subgingival skylning med chlorhexidin frarådes pga. risikoen for at inducere bakteriæmi i forbindelse med skylningen.

ved intuberingen kan være årsagen til bakteriemien. Det kan desuden tænkes at forsøgspartagerne ikke har været tilstrækkeligt informeret om at undgå handlinger som kan forårsage bakteriemien i timerne før deltagelse i undersøgelsen.

#### *Intensitet*

Idet forekomsten af bakteriemien har været genstand for mange undersøgelser, forholder det sig anderledes med undersøgelser af intensiteten af bakteriemien. Den primære årsag hertil er at ikke alle bloddykningsmetoder muliggør kvantitering af bakterieindholdet. På hospitalsafdelinger foretages sædvanligvis bloddykninger ved inokulering af flasker indeholdende et vækstmedium. Bakterievækst vil herefter give flasken et uklart udseende. Metoden er mest hensigtsmæssig hos patienter med livstruende tilstande, da svar opnås hurtigt. Ved forskningsopgaver kan der med fordel anvendes mere tidskrævende metoder med mulighed for kvantitering af bakterieindholdet. Sådanne undersøgelser rapporterer intensiteter af bakteriemien fra <1 CFU/ml (2), (*colony-forming units/ml*) til >1000 CFU/ml (1). Det kan ikke entydigt angives hvor høj intensiteten skal være for at der opstår komplikation. Undersøgelser af patienter med sepsis præsenterer dog bloddykninger med lav intensitet, i nogle undersøgelser <10 CFU/ml (16), og i enkelte endda <1 CFU/ml (17).

#### *Orale mikroorganismer*

Et bredt spektrum af orale mikroorganismer er isoleret fra blodet efter procedurer i mundhulen. Hyppigst isoleres orale streptokokker (6,18,19), men fund af *Lactobacillus* (2,6), *Actinomyces* (6,20), *Eubacterium* spp. (6,20), *Haemophilus* spp. (6,20), *Neisseria* spp. (6,20), *Peptostreptococcus* spp. (2), *Veillonella* spp. (2,6,20), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (20), *Eikenella* spp. (2,20), *Capnocytophaga* spp. (18), *Fusobacterium* spp. (2,6,18), *Prevotella* spp. (2,6,18), *Porphyromonas* spp. (6) og *Enterococcus faecalis* (6) forekommer. Fund af stafylokokker sker hyppigt (2,6,20), og repræsenterer sandsynligvis i de fleste tilfælde hudkontaminering, selv om disse bakterier også kan findes i mundhulen hos ca. 50% af befolkningen, uanset oral sundhedstilstand (21). Af og til findes *Candida albicans* i bloddykninger efter procedurer i mundhulen (Candidæmi) (22).

#### *Varighed*

Varigheden af bakteriemien efter procedurer i mundhulen er if. flere undersøgelser op til 45 min. (20,23). I denne periode reduceres under normale forhold antallet af mikroorganismer per ml blod betydeligt (2,6). Der findes kun få undersøgelser af varigheden af bakteriemien efter orale procedurer,

men undersøgelser af varigheden efter systemiske procedurer viser at bakteriemien kan vare op til 12 timer (24,25). Størstedelen af undersøgelserne har kun beskæftiget sig med varigheden inden for den første time efter procedurens ophør, og flere undersøgelser er nødvendige for at kunne fastslå varigheden mere nøjagtigt.

#### **Bakteriemien og oral sundhedstilstand**

Det ulcererede pocheepitel, som er karakteristisk for marginal parodontitis, faciliterer sandsynligvis indtrængen af bakterier i det højt vaskulariserede bindevæv og dermed videre ind i blodbanen. Det samlede areal af pocheepitelet er sandsynligvis omkring 5 cm<sup>2</sup> hos parodontalt raske, hvorimod det hos personer med marginal parodontitis kan være op til 20 cm<sup>2</sup> (26). På denne baggrund virker det sandsynligt at marginal parodontitis øger risikoen for at få bakteriemien under manipulation af de parodontale væv.

Tilstedeværelsen af blødning og plak synes i nogle undersøgelser at medvirke til en øget forekomst af bakteriemien (4,27,28), mens der i andre ikke ses nogen sammenhæng (4,29). I en nyligt antaget ph.d.-afhandling konkluderedes det at intensiteten af bakteriemien hos patienter med marginal parodontitis er associeret med gingivalindeks, plakindeks og antallet af sites med blødning ved pochemåling (7).

#### **Mulige konsekvenser af bakteriemien med orale bakterier**

##### *Sepsis*

Sepsis defineres som bakteriemien ledsaget af kliniske symptomer. Under bakteriemien kan bakterielle antigener medvirke til at udløse et inflammatorisk respons som indebærer syntese af cytokinerne TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 og IL-12 (30-31). Cytokinproduktionen vil bl.a. resultere i aktivering af de polymorfkernede leukocytter, hvilket har til formål at eliminere bakterierne fra blodbanen. Herved syntetiseres baktericide komponenter som kan forårsage varige skader på karvæggen (32,33).

##### *Bakteriel endocarditis*

Bakteriel endocarditis opstår som følge af bakteriel adhæsion til beskadigede eller kunstige hjerteklapper eller andre strukturer i relation til bakteriemien. Bakteriel vækst på adhæsiionsstedet kan medføre en forøget udstrækning af læsionen med destruktion af lokalt væv og deraf følgende risiko for emboli (34-36).

Herudover kan orale bakterier adhærere til andre strukturer, fx kunstige hofter (35), intrauterine kontraceptionsmidler (spiral) (36) og transplanterede organer (37,38). Orale bakterier er desuden isoleret fra intrakranielle abscesser (39), akutte pneumonier (40) og infektiose artrit (41).

Flere epidemiologiske undersøgelser har beskæftiget sig med associationen mellem marginal parodontitis og hjerte-kar-sygdom. Forfatterne til en metaanalyse publiceret i 2003 konkluderede at marginal parodontitis er associeret med en 19% forøget risiko for at få hjerte-kar-sygdom (42). Der findes flere mulige forklaringer herpå. En af disse er bakteriel invasion af hjerte-kar-systemets celler (43). Invasion og efterfølgende multiplikation kan inducere dannelse af proinflammatoriske cytokiner med atherogen effekt på karvæggen (44). En anden mulig årsagsmekanisme er at visse bakteriestammer, fx *Porphyromonas gingivalis* og *Streptococcus sanguis*, besidder et overfladeprotein som inducerer trombocyttaggregering, hvilket kan medføre dannelse af blodpropper (45). Det virker sandsynligt at disse mekanismer fungerer i samspil.

### Forebyggelse af bakteriæmi med orale bakterier

Undersøgelser viser divergerende resultater mht. antibioticas evne til at reducere forekomsten og intensiteten af bakteriæmi (2,20,46,47). Det kan således på nuværende tidspunkt konkluderes at effekten er tvivlsom. Når antibiotica alligevel anbefales til risikopatienter under procedurer som kan forårsage bakteriæmi, er det mhp. at hindre bakteriel multiplikation på eventuelle adhæsiionssteder (48).

Effekten af lokal applikation af antibiotikum er undersøgt, men der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle på grupper som modtog hhv. antibiotikum og placebo (49). Undersøgelser af antiseptiske mundskyllevæsker som fx chlorhexidin har vist en reduktion på 99% af det oprindelige antal bakterier i saliva (50), men da antallet i forvejen er højt,  $10^{8-9}$  bakterier per ml, er effekten formentlig uden større klinisk betydning. Chlorhexidin har desuden ikke mulighed for at påvirke det subgingivale område, idet der kun sker nedsvivning i ca. 3 mm's dybde subgingivalt (51). Skylning af det subgingivale område med chlorhexidin i skyllesprøjter frarådes pga. risikoen for at bakteriæmi opstår i tilslutning hertil (14).

### Sammenfatning

Bakteriæmi kan i princippet opstå i tilslutning til alle procedurer i mundhulen. Flere undersøgelser peger på at invasiviteten af proceduren ikke er afgørende for forekomsten af bakteriæmi. Derimod kan det være af stor betydning om der er inflammatoriske tilstande i mundhulen, og i en nyligt antaget ph.d.-afhandling (7) konkluderedes det at intensiteten af bakteriæmi hos patienter med marginal parodontitis er associeret med gingivalindeks, plakindeks og antallet af sites med blødning ved pochemåling. Størstedelen af orale bakteriearter er fundet i blodet i undersøgelser af bakteriæmi. Hyppigst isoleres orale streptokokker. Varigheden af bakte-

riæmi med orale bakterier kan være op til 45 min., men grundet det begrænsede antal af undersøgelser ud over dette tidsrum kan det være vanskeligt at udtale sig præcist herom. Orale bakterier i blodbanen kan forårsage livstruende komplikationer i form af sepsis, bakteriel endocarditis, infektioner i centralnervesystemet, lunger og led samt infektioner omkring fremmedlegemer og transplanterede organer. Nyere forskning tyder desuden på at tilstedeværelsen af marginal parodontitis øger risikoen for at få hjerte-kar-sygdomme. Der findes ikke i litteraturen entydig dokumentation for at antibiotica og antiseptiske mundskyllevæsker kan reducere forekomsten eller intensiteten af bakteriæmi i tilslutning til orale procedurer. Det er derimod sandsynligt at opretholdelse af sunde forhold i mundhulen kan medvirke til at nedsætte risikoen for at få bakteriæmi under procedurer i mundhulen.

### English summary

#### *Bacteraemia with oral bacteria – a review of the literature*

Bacteraemia may occur in relation to any oral procedure. Several studies indicate that the occurrence of bacteraemia is not associated with the invasiveness of the procedure. Oral inflammation may, however, affect the occurrence of bacteraemia, and it is concluded in a recently accepted Ph.D. thesis that the intensity of bacteraemia in periodontitis patients is associated with gingival index, plaque index and the number of sites with bleeding on probing. The majority of oral bacterial species have been isolated from the blood of bacteraemic patients. Oral streptococci are most frequently isolated. The duration of bacteraemia with oral bacteria may be up to 45 minutes, but as a consequence of the limited number of studies, investigating duration, no firm conclusions can be drawn from this.

Circulating oral bacteria may cause life-threatening complications such as sepsis, bacterial endocarditis, infections of the CNS, lungs and joints as well as infections in relation to foreign bodies such as implants and transplanted organs. In addition, the presence of periodontitis may increase the risk of cardiovascular disease. The literature does not present evidence that antibiotics or antiseptic mouth rinses reduce the occurrence, nor the intensity of bacteraemia after oral procedures. It is, however, likely that maintaining healthy oral conditions may decrease the risk of experiencing bacteraemia in relation to oral procedures.

Litteraturgennemgangen indgår som en del af ph.d.-afhandlingen »Bakteriæmi efter tygning, tandbørstning og tandrensning hos personer med forskellig grad af parodontal inflammation«. Et autoreferat af afhandlingen kan læses på side 1058-9.

## Litteratur

1. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteraemia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-7.
2. Baltch AL, Pressman HL, Schaffer C, Smith RP, Hammer MC, Shayegani M, et al. Bacteremia following dental cleaning in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am Heart J* 1982; 104: 1335-9.
3. Bhanji S, Williams B, Sheller B, Elwood T, Mancl L. Transient bacteraemia induced by toothbrushing – a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr Dent* 2002; 24: 295-9.
4. Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteremias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 92-9.
5. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. *J Periodontol* 1973; 4: 757-62.
6. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Soder PO, Tuner K, et al. Detection and quantification by lysis-filtration of bacteria after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205-9.
7. Andersen L. Bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with varying degree of periodontal inflammation (ph.d.-afhandling). København; Odontologisk Institut, Københavns Universitet; 2005.
8. Daly C, Mitchell D, Grossberg D, Highfield J, Stewart D. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Austr Dent J* 1997; 42: 77-80.
9. Giglio JA, Rowland RW, Dalton HP, Laskin DM. Suture removal-induced bacteremia – a possible endocarditis risk. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 65-6.
10. Roberts GJ, Simmons NB, Longhurst P, Hewitt PB. Bacteremia following local anaesthetic injections in children. *Br Dent J* 1998; 6: 295-8.
11. Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996; 156: 513-20.
12. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, Tatham H, Wilson M, Roberts GJ. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic procedures. *Eur J Orthod* 2002; 24: 293-301.
13. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984; 54: 797-801.
14. Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Newman MG, Flemmig T, et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J Periodontol* 1991; 62: 602-7.
15. Chung A, Kudlick EM, Gregory JE, Royal GC, Reindorf CA. Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 181-6.
16. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980 Mar; 68: 332-43.
17. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, Thompson RL, Wilson WR, Washington JA 2<sup>nd</sup>. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 864-9.
18. Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990; 69: 1691-5.
19. Berger SA, Weitzman S, Edberg SC, Casey JI. Bacteremia after the use of an oral irrigation device. *Ann Intern Med* 1974; 80: 510-1.
20. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteraemia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004; 109: 2878-84.
21. Murdoch FE, Sammons RL, Chapple IL. Isolation and characterization of subgingival staphylococci from periodontitis patients and controls. *Oral Dis* 2004; 10: 155-62.
22. Waki M, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Lofthus JE, Nachnani S, Newman MG, et al. Effects of subgingival irrigation on bacteremia following scaling and root planing. *J Periodontol* 1990; 61: 405-11.
23. Jokinen MA. Bacteremia following dental extraction and its prophylaxis. *Suom Hammaslaak Toim* 1970; 66: 69-100.
24. Baker TH, Machikawa JH, Stapleton JJ. Asymptomatic puerperal bacteremia. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 903-5.
25. McCloskey RV, Gold M, Weser E. Bacteremia after liver biopsy. *Arch Intern Med* 1973; 132: 213-5.
26. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface revisited. *J Periodont Res* 2001; 36: 48-55.
27. Conner HD, Haberman S, Collings CK, Winford TE. Bacteremias following periodontal scaling in patients with healthy appearing gingiva. *J Periodontol* 1967; 68: 466-72.
28. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: A clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001; 72: 210-4.
29. Roberts GJ, Watts R, Longhurst P, Gardner P. Bacteremia of dental origin and antimicrobial sensitivity following oral surgical procedures in children. *Pediatr Dent* 1998; 20: 28-36.
30. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-8.
31. Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Dynamics of blood cytokine concentrations in patients with bacteremic infections. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 391-8.
32. Voyich JM, DeLeo FR. Host-pathogen interactions: leukocyte phagocytosis and associated sequelae. *Methods in Cell Science* 2002; 24: 79-90.
33. Westlin WF, Gimbrone MA Jr. Neutrophil-mediated damage to human vascular endothelium. Role of cytokine activation. *Am J Pathol* 1993; 142: 117-28.
34. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-9.
35. Jacobsen PL, Murray W. Prophylactic coverage of dental patients with artificial joints: a retrospective analysis of thirty-three infections in hip prostheses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50: 130-3.
36. De la Monte SM, Gupta PK, White CL 3<sup>rd</sup>. Systemic Actino-

- myces infection. A potential complication of intrauterine contraceptive devices. *JAMA* 1982; 248: 1876-7.
37. Bassiri AG, Girgis RE, Theodore J. Actinomyces odontolyticus thoracopulmonary infections. Two cases in lung and heart-lung transplant recipients and a review of the literature. *Chest* 1996; 109: 1109-11.
  38. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Eng J Med* 1998; 338: 1741-51.
  39. Duel P, Siboni K, Jensen TG. Intracranial abscesses in Odense Hospital. Survey of bacteriology, epidemiology and treatment with antibiotics. *Dan Med Bull* 1991; 38: 407-10.
  40. Shinzato T, Saito A. The Streptococcus milleri group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21: S238-43.
  41. Shenoy S, Kavitha R, Laxmi V, Pai SM, Prabhu G. Septic arthritis due to Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 569-70.
  42. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 559-69.
  43. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999; 67: 5792-8.
  44. Kjeldsen M, Holmstrup P, Lindemann RA, Bendtzen K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. *J Periodontol* 1995; 66: 139-44.
  45. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-60.
  46. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Inf Dis* 1993; 17: 188-94.
  47. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1996; 15: 646-53.
  48. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161: 281-5.
  49. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 91: 162-5.
  50. De Albuquerque RF Jr, Head TW, Mian H, Rodrigo A, Muller K, Sanches K, et al. Reduction of salivary S. aureus and mutans group streptococci by a preprocedural chlorhexidine rinse and maximal inhibitory dilutions of chlorhexidine and cetylpyridinium. *Quintessence Int* 2004; 35: 635-40.
  51. Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant-site infections. *Infect Dis Clin N Am* 1999; 13: 833-50.

### Forfatter

Lone Andersen, tandlæge, ph.d.

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