

## Algemeen medische informatie

# Focale infectie: nieuwe gezichtspunten

### De mond als onrusthaard

Aan chronische ontstekingsprocessen in de mond wordt al eeuwenlang een slechte invloed op de algehele gezondheids-toestand toegeschreven. Hubert Newman schreef vorig jaar een historisch overzicht over de opvattingen aangaande focale infectie in de mond als bederver van onze algemene gezondheid.<sup>1</sup> Hij besteedt vooral aandacht aan directe invasies van bacteriën in het bloed, al dan niet leidend tot (vluchtige) bacteriëmie of sepsis. Dat kan ontstekingen elders in het lichaam ten gevolge hebben, zoals arthritis, endocarditis of nefritis. Hoe interessant ook, er zijn twee redenen om niet te lang bij deze ene mogelijkheid stil te staan. Ten eerste komen dramatische gevolgen van zulke invasies (zoals Gram-positieve infecties met streptokokken) om onduidelijke redenen tegenwoordig veel minder voor dan eerder in deze eeuw (hartklepontsteking en syndroom van Henoch-Schönlein). Ten tweede weten we inmiddels dat de bacteriën in de pockets meer pijn op hun boog hebben dan invasiviteit.

Die andere pijlen zijn: 1. bacteriële producten zoals endotoxinen (bacteriegiften die na hun dood vrijkomen) en lipopolysacchariden (LPS) van hun kapsel, en 2. het aanjagen van het immuunsysteem dat respondeert met (pre-)inflammatoire stoffen, zoals cytokinen. Voor die fascinerende aspecten kunnen we het beste terecht bij James Beck en mede-auteurs in een supplement van de *Journal of Periodontology* eind 1996.<sup>2</sup>

### Indirecte bacteriële invloeden

Patiënten met parodontitis hebben volgens genoemd artikel zeventien kenmerkende eigenschappen; negen daarvan hebben zij gemeen met patiënten met ischemische hartziekten. Namelijk: een negatief verband met ontwikkeling en inkomen en een positief verband met leeftijd, mannelijk geslacht, roken, alcoholgebruik, hypertensie, stress en sociale isolatie. Een reden temeer om te zoeken naar gemeenschappelijke oorzaken van beide aandoeningen.

De grote verdienste van het artikel is de heldere kijk op mogelijke verbanden tussen ontstekingsprocessen in de mond (of andere foci) en soortgelijke processen en (auto-)immuunreacties elders in het lichaam. Tal van andere recente artikelen over het onderwerp hebben de neiging de associatie tussen focus en processen elders zodanig te beschrijven dat, bijvoorbeeld, orale infecties oorzaak zijn en, bijvoorbeeld, hart- en vaatziekten gevolg.<sup>3,4</sup> Beck *et al.* zien in dat ook hier, ondanks uitgebreide correctie voor versturende variabelen, de mogelijkheid bestaat van een onderliggende oorzaak van beide verschijnselen (dus een zogenaamde 'confounding factor'). Die diepere oorzaak zou dan de 'immuunrespons in hyperlatieven' zijn, een individueel, genetisch bepaald kenmerk. Hyperreactiviteit van de afweer zou zowel heftige ontstekingsprocessen in de mond geven als fikse immuunresponsen op de aldaar geproduceerde stoffen elders in het lichaam. Bovendien zou dezelfde heftigheid op zichzelf al predisponeren voor, bijvoorbeeld, uitgebreide atherosclerose ende trieste gevolgen daarvan (zie vorige aflevering). Hoe stellen zij zich dit voor? Het zou hier te ver voeren om Beck stap voor stap te volgen;

slechts enkele aspecten derhalve.

### Een cascade van afweer; mondflora

Ons immuunsysteem doet er goed aan waakzaam te zijn en alert te reageren. Dat die reactie zowel inzake de soort van prikkel als de intensiteit individueel kan variëren, weten we door, bijvoorbeeld, de allergie voor pollen en huismijtstof en door het verschijnsel van de auto-immuunziekten; de strijdmiddelen lijken dan vaak erger dan de kwaal of vormen een kwaal op zichzelf. Frappant is dat sommige individuen een lauwe reactie vertonen op een gebit vol cariës, tandsteen en diepe pockets barstenvol bacteriën, terwijl anderen tegen veel minder aantasting het volle arsenaal uit de kast halen. Maar elders in het lichaam kunnen de gemobiliseerde afweerstoffen schade berokkenen.

Als bacteriële producten, zoals endotoxinen en LPS, experimenteel in knaagdieren worden ingespoten, zien we een systemische reactie in de slagaderen die een frappante gelijkenis vertoont met de natuurlijke historie van de atherogenese. In de bloedvaten zien we een invasie van ontstekingscellen, het gladde spierweefsel proliferereert, vette degeneratie vindt plaats en er is een verhoogde stollingsneiging. We wisten al dat *genetische* predispositie bij atherogenese een dominante rol speelt, plus *gedrags- en omgevingsfactoren*, zoals dieet en activiteitspatroon. Maar *focale infecties*, plus de mate van reageren hierop (wederom sterk genetisch bepaald), blijken nu ook van groot belang. Parameters voor hyperreactiviteit zijn onder andere verhoogde activiteit van factor VIII, hoeveelheid fibrinogeen en aantal leukocyten, naast ontstekingsmediatoren.

De sterke individuele verschillen in antwoord op een infectiehaard betreffen vooral het repertoire van T-cel-gebonden respons en verschillen in de secretoire functie van monocytten. Bij een heftige reactie vinden we hoge spiegels van onder andere de ontstekingsmediatoren prostaglandinen, interleukinen en tumor-necrose-factor; spiegels kunnen bij hyperreactieven drie- tot tienvoudig van normaal zijn.

Monocytten en cytokinen vormen samen een belangrijke factor in het proces van het initiëren en het voortzetten van zowel het proces van vorming van parodontitis als vaatatheromen. Bij het laatste spelen Low Density Lipoproteïns (LDL) een grote rol.

Vooraf de Gram-negatieve anaërobe bacteriën die zwart pigment vormen zijn krachtige prikkelaars van de monocytten; hiertoe behoren *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* en *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. In een pocket kunnen er 10 tot 100 miljoen aangetroffen worden. In het geulcerede epitheel hebben ze direct contact met monocytten die volop hun ontstekingsfactoren, die ook verderop in het lichaam werken, produceren en uitstorten, .

### Bij nader inzien

Sinds 1972 toont de incidentie van hartinfarcten onder Nederlandse mannen een dalende trend. In het licht van de onderzoeken van Beck *et al.* is het niet uitgesloten dat de tandheeldkunde aan die daling heeft bijgedragen. Een andere opmerking betreft de mond met veel ontbrekende elementen. Talrijk zijn de verhalen hoe extractie leidde tot verbetering van de algehele gezondheid. Maar inmiddels moeten we postuleren

dat de tandenloze mond weliswaar geen onrusthaard meer is, maar wel een aanwijzing voor de mogelijke hyper-immuun-activiteit van de bezitter ervan. Vandaar de sterke positieve correlatie van tandeloosheid en kans op hart- en vaatziekten.

Verwarrend is Beck's constatering dat zelfs eenvoudige manipulaties zoals poetsen of tandheelkundige procedures in hyperreactieve individuen, naast (transiënte) bacteriëmie, ook de andere reacties teweegbrengen. Wat te doen? Het lijkt zaak om het grotere kwaad van een steeds slechter wordende gebitsstatus te keren met handelingen die op zichzelf een zeker risico dragen. Op den duur kan dit beperkt risico erger voorkomen. De nieuwe inzichten zijn nog te jong om richtlijnen (bijv. ten aanzien van antibioticagebruik) in dezen te geven.

Overigens is grote schade door bacteriële invasies nogal zeldzaam in de tandheelkunde, maar we moeten voortaan dus ook denken aan het vrijkomen van bacteriële producten en inflammatoire stoffen die mede aanleiding kunnen geven tot bijvoorbeeld het optreden van hersen- of hartinfarct.

### Infectie en zwangerschap

De onderzoeksgroep van Offenbacher *et al.* constateert in hetzelfde supplement van de Journal of Periodontology dat vroeggeboorte sterk gecorreleerd is met de gebitsstatus van de moeders, ook na correctie voor versturende variabelen (zoals sociaal-economische status).<sup>3</sup> Ook hier trekken de onderzoekers de verstandige conclusie dat het gebit zowel oorzaak als co-variabele kan zijn. Ze melden dier-experimenteel onderzoek in zwangere hamsters; vroeggeboorte met laag geboortegewicht is gecorreleerd met hoge intra-amniotische concentraties van prostaglandinen en tumor-necrose-factor. Prostaglandinen zijn dan ook sinds jaar en dag in de verloskunde bekend als opwekkers van weeën. Theoretisch impliceert dit dat een vrouw die zwanger wil worden er verstandig aan doet eerst met haar gebit in het reine te komen.

Overigens bevat de gerefereerde aflevering van de Journal ook artikelen over parodontitis en pneumonie en trombose.

### Andere haarden

Chronische ontstekingsprocessen zouden in ons lichaam een uitzondering moeten vormen. Helaas is parodontitis een zeer

frequent voorkomende sudderende ontsteking. Maar daarnaast zijn er andere, zoals chronische gastritis en chronische ontsteking van de luchtwegen (o.a. bij veel rokers) en de sinussen. Die kunnen ten aanzien van bijvoorbeeld hart- en vaatziekten eenzelfde negatieve rol vervullen als de foci in de mond. Vooral maagslijmvliesontsteking door *Helicobacter pylori* krijgt momenteel terecht veel aandacht, temeer omdat hier theoretisch sprake is van een behandelbare aandoening.<sup>4</sup>

### Tot slot

De algemeen medicus die geconfronteerd wordt met een patiënt met atherosclerose en/of een infarct, komt vaak niet op het idee de gebitsstatus te onderzoeken; bovendien zal gebrek aan kundigheid hierin een rol spelen. Omgekeerd zal menig tandarts niet op de hoogte zijn van de mogelijke atherogenese- of weeën-bevorderende werking van de door hem/haar geconstateerde parodontitis.

Inmiddels heeft de groep van Beck grote fondsen gekregen om de vele vragen die de nieuwe inzichten oproepen, te beantwoorden. Een ding is echter zeker: de implicaties voor de tandheelkunde zijn potentieel van zeer grote omvang.

Wetenschappelijke steun voor deze aflevering van de rubriek leverden, evenals in maart, tandarts-parodontoloog dr. B.G. Loos (ACTA) en patholoog-anatoom dr. A.C. van der Wal (AMC).

### Literatuur

- 1 Newman HN. Focal infection. J Dent Res 1996; 75: 1912-9.
- 2 Beck J, Garcia R, Heiss, G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67 (suppl): 1123-37.
- 3 Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. Br Med J 1989; 298: 779-82.
- 4 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71: 437-9.
- 5 Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol 1996; 67 (suppl): 1103-13.

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog