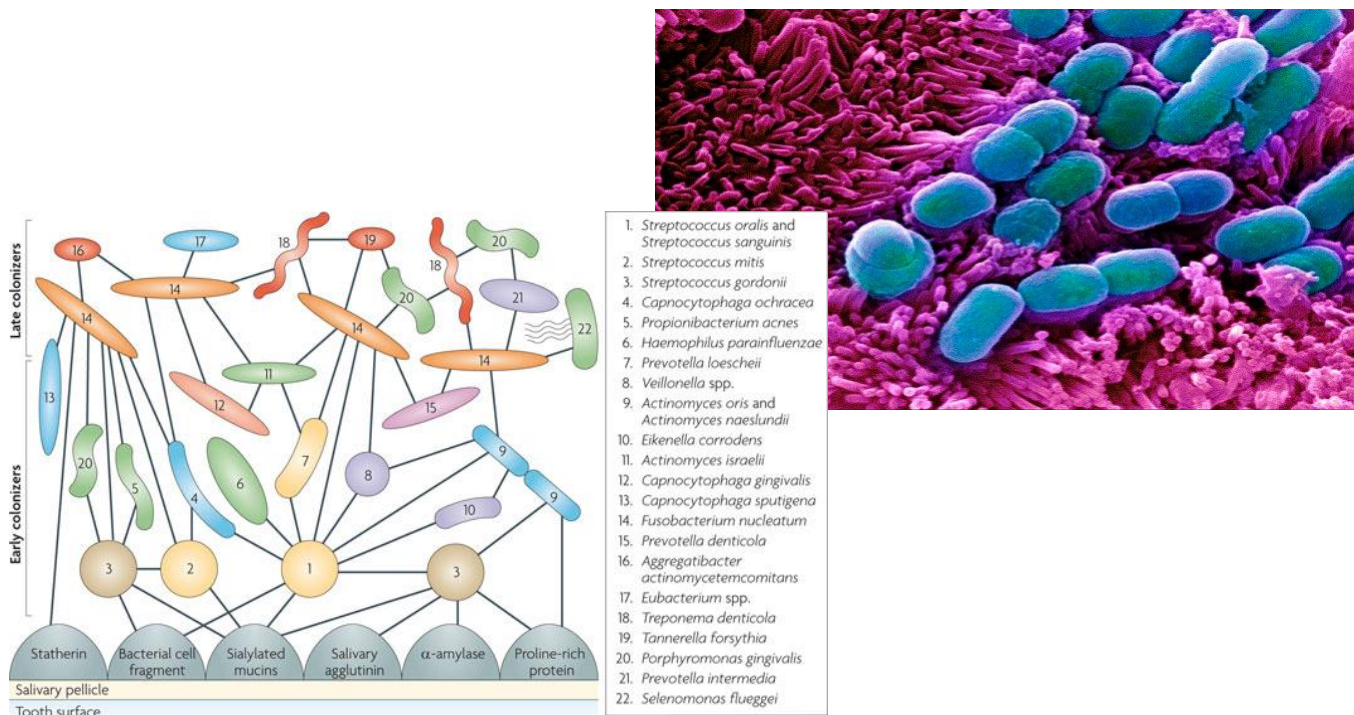


Odontologi 4. semester: Mikrobiologikompendium



Nature Reviews | Microbiology

- Modul 1: Basal mikrobiologi inkl immunologi
- Modul 2: Generelle infektionssygdomme
- Modul 3: Mundhulens mikrobiologi
- Modul 4: Antibiotika
- Modul 5: hygiejne

Kompendiet tager udgangspunkt i synopsis fra underviserne. Hertil er tilføjet egne noter fra undervisning og bogen samt andet undervisningsmateriale. Desuden indeholder kompendiet tidligere eksamensopgaver med egne besvarelser.

Modul1: Basal mikrobiologi

Nøglebegreber til Samspil mellem mikroorganismer og vært

Normalflora / resident flora (mikrobiom = helheden af mikroorganismer der residerer i og på kroppen)

- permanent / transient flora (transient er forbigående)
 - = karakteristisk blanding af mikroorganismer der er i balance med hinanden og tilpasset det specifikke lokale miljø [detaljer følger i modul 2]
- homeostase: stabil miljøtilpasset sammensætning af mikroflora, balance ift sammensætning og mængde
- forskellig sammensætning og omfang på forskellige lokalisationer (dvs. hvis noget, det findes et sted på kroppen kommer hen et andet sted, kan det skadeligt)
- gavnlig for værten (medvirker til fordøjelsen, producerer B- og K-vitamin) +
- kolonisationsresistens: Beskyttelse mod patogene mikroorganismer

Kontamination	Kolonisation	Infektion
= <u>forbigående</u> mikrobiel <u>forurening</u> af overflade (ikke meningen de skal være der). Formålet med klinisk hygiejne er at reducere/fjerne dette.	= <u>etablering</u> af mikroorganismer på overflade og <u>indlemmelse</u> i normalfloraen. (I stand til at vokse et sted, hvor det er meningen, de skal være der; ingen skade, harmoni mellem mikroorganismer og vært)	= <u>etablering</u> af <u>patogene</u> mikroorganismer på overflade eller i væv, der udløser et <u>værtsrespons</u> , symptomer og kliniske tegn <i>Endogen infektion: egen normalflora</i> <i>Exogen infektion: udefrakommende</i>

Patogenicitet

- = mikroorganismers evne til at udløse en infektion
- opportunistiske patogener: Kan udløse infektion under særlige omstændigheder, fx ved nedsat kolonisationsresistens, nedsat værtsforsvar

Overordnede virulensfaktorer (den patogene mikroorganismes infektiøse evne til at forårsage sygdom, hvor farlig den er/hvor god den er til at gøre skade)

- *kolonisation*
- *multiplikation*
- *invasion*
- *unddragelse af værtsforsvar*
- *vævsdestruktion*

Kolonisation

- uspecifik / specifik binding
- adhæsiner – ofte proteiner (fx lektiner) på pili/fimbriae, teicosyre, glycocalyx

Multiplikation

- tilgængelige vækstfaktorer (generelle, specifikke)
- ilt, pH, temperatur
- afhænger af tilgængelige næringsstoffer samt det lokale miljø (pH, temperatur, osmolaritet, ioner fx Ca²⁺ og Fe³⁺). Nogle bakterier har meget specifikke behov ift. vækst og multiplikation og derfor kan det være med til at afgøre hvor på kroppen bakterien koloniserer og invaderer. Ekspresion af virulensfaktorer afhænger af tilgængelige næringsstoffer og miljøforhold.

Invasion

- uspecifik – ved defekt i epiteloverflade (i princippet alle mikroorganismer), defekt i hud eller mucosa
- specifik – specifikke mikroorganismer adhærer til og *invaderer værtsceller*; optag af bakterien i nonfagocytiske værtsceller, som er initieret af specifik adherens til værtscelleoverfladen; det kan føre til rearrangement af værtsens cytoskelet som resulterer i omslutning af bakterien. Bestemte overfladeproteiner, *invasiner*, initierer denne proces; invasion kan også ske ved at bakterien danner *porer* i værtsmembranen ved nedbrydning af membranlipider

Unddragelse af værtsforsvar

- destruktion af immunceller/vævskomponenter, fx **Ig-proteaser**, leucotoxin
- beskyttelse mod fagocytose, fx vha. *kapsel*, *komplementinaktivering*
- antigen variation; intracellulær beskyttelse (overlevelse i fagocytter)
- værten har et forsvar, fx elimination hvis de er uønskede, dette kan nogle mikroorganismer undgå; intracellulær beskyttelse, inaktivering af antistoffer, hæmning af fagocytose eller komplement action, dræbe inflammatoriske celler, antigenvariation og efterligning.
- Katalase og superoxiddismutase hæmmer PMNs intracellulære celledrab.

Vævsdestruktion

- direkte celle- og vævsbeskadigelse, ”selve problemet”
 - enzymer
 - cytotoxiske metabolitter
 - toxiner
 - exotoxiner – secerneret til omgivelser af levende bakterier; ofte celle-/vævsspecifikke (bacteriociner toksiske for andre bakterier)
 - endotoxin / LPS (lipopolysakkarid) del af Gramnegativ cellevæg væsentligst; frigives primært ved celledød; uspecifik aktivering af inflammation
- indirekte celle- og vævsbeskadigelse
 - immunpatologiske reaktioner

Nøglebegreber til Bakteriologi:

Bakterier = prokaryote celler,
 gennemsnitsstørrelse 3-5µm

Morfologi: kokker, stave (evt. kokkoide,
 fusiforme), spiriller, spirokæter

Størrelse: kok typisk 1 µm i diameter; stav
 ofte 0,5 x 2-10 µm

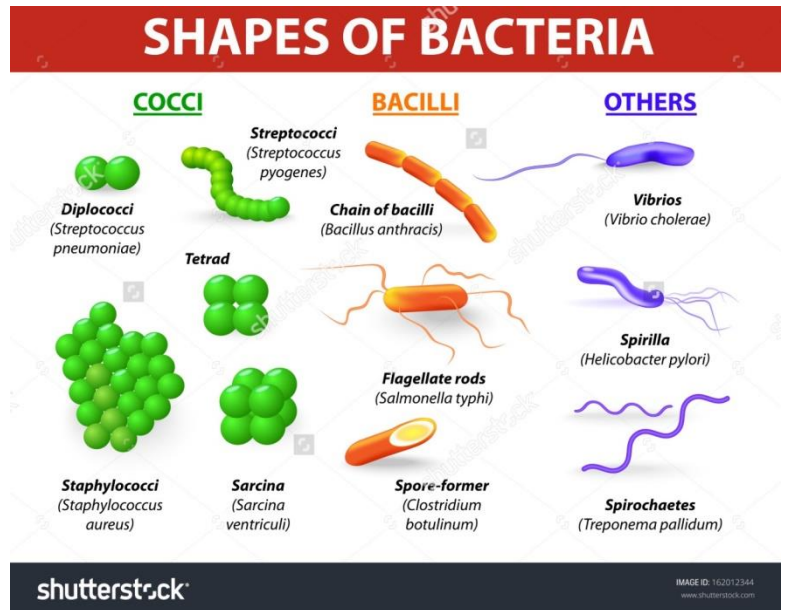
Grampositive / Gramnegative: inddeling på
 grundlag af farvning af cellevæg; betydning
 for bakteriecellers virulens og resistens
 Man udnytter at de forskellige bakterier har
 forskellig opbygning i det yderste lag.
 Gram farvning farver peptidoglycan (gram
 positive tager i mod, de gram negative
 farves så med en anden farve)

Lilla: gram positiv

Lysrød: gram negativ

Gram positive har et tykt lag peptidoglycanlag og det har en funktion ift. unddragelse af
 værtsforsvar

Opdeling af bakterierne kan fortælle om egenskaberne.



Celledel	Karakteristika	Funktioner
Kerne	ingen kernemembran cirkulært dobbeltstretet DNA fæstet til cytoplasmamembranen	RNA syntese/proteinoverførsel af DNA mellem bakterier kan kode for resistens, virulensfaktorer mv.
Evt. +	evt. ekstrakromosomt DNA (cirkulært, dobbeltstretet) i form af plasmider	Plasmider – unddragelse af værtsforsvar (fx antibiotikaresistens)
Cytoplasma	ribosomer (70S) inklusionsgranulae ÷ intracellulære membransystemer højt osmotisk tryk	Proteinproduktion Enzymatisk aktivitet Metabolisme
Cytoplasmame mbran	dobbelt fosfolipidlag med proteiner mesosomer delvis forankret til cellevæg	Opretholde intracellulært miljø Aktiv/passiv transport Enzymatisk aktivitet og energiproduktion
Cellevæg	Gram-positive bakterier: tykt peptidoglycanlag teichosyre/lipoteichosyre Gram-negative bakterier: tyndt peptidoglycanlag periplasmatiske rum	Opretholder form og osmotisk tryk Grundlag for gramfarvning Adhæsion Enzymatisk aktivitet Transportsystemer Endotoxin og antigen

	ydre membran - LPS	Peptidoglycan er linære polysaccharider sammenholdt i et net vha peptidbindinger (antallet bindinger afgør nettets bøjelighed) → et net ifm med bakteriens omkreds. Unddragelse af værtsforsvar (svære at fagocyttere)
Kapsel / glycocalyx (slimlag)	overvejende polysaccharid	Kolonisation (adhæsion) og unddragelse af værtsforsvar (antifagocytterende)
Fimbriae / pili	protein	Kolonisation (adhæsion) Kønpili/sex pili: overførsel af plasmider, dvs. unddragelse af værtsforsvar
Flageller	Protein forskellig placering i celle	Større hårlignende struktur, som er relateret til bevægelse og adhæsion (kolonisation)
Sporer (=endosporer)	dehydrerede, metabolisk hvilende bakterieformer indeholdende DNA, essentielle enzymer og ribosomer	Overlevelse ved ekstreme forhold (varme, bestråling, kemiske midler) Nogle bakterier er i stand til at danne disse for at beskytte sit DNA, hvis de er under forhold, hvor de ikke er i stand til at leve. Når sporen registrerer at forholdene er gode igen, kan den vende tilbage fra sin dvaletilstand. DNA pakkes i en ekstra membran, resten af cellen går til grunde. Unddragelse af værtsforsvar. Autoklavering på klinikken slår endosporer ihjel.

Vækst og formering:

- Formering af bakterier ved ukønnet binær deling
- Generationstid= fra en bakterie er dannet, til den har delt sig i to nye celler
- Vækstkurve – afhængig af bakterietype og tilgængelige vækstfaktorer
Lagfase - eksponentiel fase - stationær fase- dødsfase
- Vækstfaktorer
 - generelle og specifikke næringsstoffer for kræse bakterier
 - temperatur og pH
 - atmosfære
 - aerobe bakterier – kræver ilt
 - (strikt) anaerobe bakterier – kan ikke tåle ilt
 - fakultative (= fakultativt anaerobe) bakterier – kan leve både med og uden ilt

Nøglebegreber til Mikrobielle Biofilm

= vækst af mikroorganismer på overflader indlejret i overvejende selvproduceret intermikrobiel substans / matrix (primært polysakkarid)

- biofilm = sessil vækst ≠ planktonisk vækst = fritflydende vækst (fx i kultur)
- vækstform for både bakterier og svampe (her med udgangspunkt i bakterier)
- dannes ved adhæsion/kolonisation af bakterier samt proliferation af adhærerede bakterieceller; efter etablering/modning kan bakterier frigives fra overflade
- *ikke-kompakt* struktur med *væskefyldte kanaler* igennem; *varierende gradienter* for fx ilttension og pH
- kan bestå af enkelte/få eller mange forskellige bakterieslægter og arter
- quorum sensing: interbakteriel kommunikation mellem bakterier i biofilm vha. signalmolekyler (autoinducers) → op- eller nedregulering af genekspression og proteiner med betydning for **virulens** og **resistens** samt struktur af biofilmen
- øget resistens / tolerance for antimikrobielle midler som følge af regulering af genekspression, extracellulære polymeres barrierefunktion, nedsat væksthastighed og overførsel af resistensgener
- tilsvarende beskyttelse mod værtens forsvarssystemer
- typisk årsag til kroniske infektioner, der kan være vanskelige at behandle som følge af øget resistens

Nøglebegreber til Mykologi:

Svampe = eukaryote celler, 5-30µm

Klassifikation

- gærsvampe (yeast) (éncellede)
- skimmelsvampe
- dimorfe svampe (gær- eller skimmelform afhængig af temperatur)

Karakteristika

- cellestørrelse typisk 3-6µm
- flere kromosomer, DNA + RNA samt kernemembran
- + organeller, mitochondrier og ER i cytoplasma
- + ergosterol i cytoplasmamembran

Formering af gærceller oftest ukønnet, evt. kønnet

- knopskydning, hvor datterceller = blastokonidier afsnøres
 - pseudohyfer = forlængede datterceller tilhæftet moderceller (≠ hyfer dannet af skimmelsvampe; disse danner mycelium (fx mug))
- binær deling
- kønnet formering

Sygdomme

- mykoser = infektioner (principper = bakterielle infektioner)
- allergi
- mykotoksikoser = forgiftning (skimmelsvampe)

- ofte opportunistiske infektioner ved immundefekt eller efter bredspektret antibiotisk behandling

Svampesygdomme i mundhulen typisk gærsvampeinfektioner = mykoser (derfor primært fokus på gærsvampe)

Spørgsmål til modul 1: Bakterier og gærsvampe

1. Beskriv de principielle forskelle mellem prokaryote og eukaryote celler

Prokaryoter	Eukaryoter
Ingen kernemembran; single, circular chromosome; plasmider; cellevæg uden om cellemembranen (cellevæggen bruges til at opdele bakterier i forskellige grupper)	Nucleusmembran og organeller såsom rER, Golgiapparat, mitokondrier

2. Beskriv de strukturer hos bakterier, der kan medvirke til, at de koloniserer værtsoverflader, og forklar deres funktion

- Adhæsiner (strukturer på bakteriens overflade), nogle bakterier kan producere mucinedbrydende enzymer som faciliterer adherence.
- Specifikke og uspecifikke bindingsmekanismer.
- Fimbriae (bestående af protein (kan adhærere til epithelcellers glycoproteinreceptorer)
- Bakteriens kapsel, glycocalyx, medierer også uspecifik binding til epithelceller, mucus vil klistre sig til værtscellen.

3. Beskriv de strukturer og mekanismer, som kan hjælpe bakterier til at unddrage sig værtens forsvarsmekanismer / immunrespons

- Hæmning komplementsystemet (beskytte mod bakteriolyse og fagocytose vha af kapsel); Inaktivering af IgG proteaser hæmmer komplementsystemet
- Nedbryde cytokiner (signalmolekyler i immunsystem)
- Dræbe leukocytter (S. aureus dræber neutrophile granulocytter, monocytter og bestemte lymfocytter vha leukocidin). Lekotoxiner.
- Antigenvariation (random switching of phenotype, variation i proteinexpression, undgå antistofmedieret immunrespons). Antigen-mimicry – expression af patogene produkter som ligner værtsfaktorer – undvige adaptive immunrespons.

4. Beskriv de strukturer / komponenter hos bakterier, der kan føre til direkte celle- og vævsskade, og forklar deres funktion

Komponenter og strukturer

- Exo- og endotoxiner
- Enzymer

Exotoxiner er proteiner som ofte er kodet af mobile genetiske elementer (plasmider, bakteriofager), udviser selektiv toxicitet (specifik target cell); findes tre typer.

Exotoxiner kan bruges til udvikling af vacciner (inaktivering af toxicitet)

- Type 1 – superantigener (toxiner der stimulerer T cells polyclonally ved at binde til receptorer og medføre udskillelse af cytokiner)

- Type 2 – poredannede toxiner, ødelægger værtscellens integritet
- Type 3 – penetrerer cellen og dræber/deregulerer cellen intracellulært. AB kompleks binder til receptor på værtscellens membran. B komponent binder til receptorer og efter binding sker der en internalisering. A komponent frigives inde i cellen og udøver negativ effekt, enzymatisk effekt. Neurotoxinet fra *C. tetani* er et eksempel på AB-toxin.

Endotoxiner: vigtigste eksempel er lipopolysachharid (LPS). En del af gramnegative bakteriers cellevæg. Kan aktivere den alternative pathway i komplementsystemet; cytokiner, trombocytter og pyrogenicitet. Aktiverer inflammation. Består af lipid A, core, O-antigen.

Enzymer: ødelægge cellemembran eller virke ekstracellulært på kropsvæsker; eksempler er proteaser, phospholipaser, cytolysiner, streptodormase. Andre enzymer er kollagenase, hyaluronidase.

5. Beskriv bakteriers vækstmønster samt de ydre faktorer, der har indflydelse på bakteriers vækst.

Ydre påvirkninger: pH, næringsstoffer, gift-/affaldsstoffer

Bakteriemængden stiger eksponentielt som funktion af tiden i den eksponentielle fase. Inden da findes lagfasen, hvor niveauet er stabilt, da bakterierne ”smager” på omgivelserne. Efter den eksponentielle fase når bakterierne den stationære fase, hvor niveauet er stabilt – lige mange nye bakterier som dem der dør. Herefter kommer dødsfasen hvor flere og flere dør (i et lukket system hvor der bliver mangel på næringsstoffer og ophobning af metabolitter/affaldsstoffer). Den her cyklus kan forløbe hurtigere/langsommere afhængigt af bakterien (gælder også i mundhulen).

Der findes to former for vækst

Planktonisk	Sessil
Cellerne vokser alene, kommunikerer ikke, ikke altid ønskværdigt for bakterierne – bedre at vokse sammen.	Flere, vokser sammen Bakterier i biofilm er i sessil vækst men bakterier i sessil vækst er ikke nødvendigvis i biofilm

6. Beskriv biofilm og deres opbygning Beskriv forskelle mellem vækst, egenskaber og funktion af bakterier i biofilm sammenlignet med fritlevende bakterier

Biofilm er vækst af mikroorganismer på overflader indlejret i overvejende selvproduceret intermikrobiel substans / matriks (primært polysakkarid). Biofilm findes på/i tænder, vandrør, dræn, kateter (hospital), rør og slanger i unit. Biofilm=plak.

Bakterier i biofilm adskiller sig fra planktoniske bakterier ved at kunne

- Få næring fra hinanden
- Udveksle metabolitter
- Lette adhæsion af andre bakterier på overfladen (pga receptorer eller klister), coaggregation
- Intern kommunikation (ift. vækst og miljø) – quorum sensing
- Udveksling af DNA via pili, fx antibiotikaresistens eller andre egenskaber (permeabilitet etc) → hvis denne egenskab er en fordel vil denne bakterie formere sig og favoriseres

- Det er sværere at bekæmpe bakterier i biofilm med antibiotika, da der skal en større dosis til for at komme gennem biofilmen.
- Bakterierne undgår antibiotika og immunforsvaret
- Bakterierne kæmper dog også indbyrdes (afhængig af miljø, affaldstoffer, bakteriociner)
- Syre i biofilm kan have svært ved at komme ud → [H+] øges i biofilmen → demineralisering

7. Beskriv opbygning og karakteristika for gærsvampe

Gærsvampe er eukaryoter; flere organeller og større end bakterier, 5-30µm. Der findes to former for svampe: gærsvampe (yeast) og skimmelsvampe (mold). Nogle bakterier kan skifte mellem disse former = dimorfe svampe.

Low virulence mikroorganismer

En del af normalflora på mange steder på kroppen fx mundens mucosa, mucosa i vagina og oesophagus. Kan adhærere til fremmedlegemer og på kropsoverflader, binder specifikt til mucosa overfladereceptorer (adhæsiner er ofte glycoproteiner)

Kræver ligesom andre infective agents: adhæsion, multiplikation, penetration.

Patogen gærsvamp kan medføre vævsskade og undvige immunsystem.

C. albicans, skifte mellem gær og hyphalform

Gærsvampe	Skimmelsvampe
I munden Bagegær/fødevarer	Bygninger (fugtigt dårligt indeklima) Fødevarer (rugbrød, ost)
Gærsvampen er en enkeltcelle, men flere enkeltceller kan vokse sammen (ligesom bakterier) – en koloni	En skimmelsvamp kan bestå af flere celler i en organisme (lidt som os mennesker)
Gærsvampeceller kan danne pseudohyfer (små datterceller, der udgår fra den oprindelige celle, deling)	En celle danner én hyfe som med andre hyfer danner mycelium (kan gå ud i luften og få ilt, svampeceller er aerobe**, eller ned i vækstmediet) – et rør af flere celler som er helt ens, se tegning.
50% af os går rundt med gærsvampe (som er opportunistisk patogene*) – hvis balancen ændres kan det forårsage infektion – en hvidlig afskrabelig overflade på slimhinden som underliggende er rød og irriteret.	Penicilin dannes af skimmelsvamp.

*Svækket immunforsvar (pga aids, cancer og chemo, alder); Forskudt balance mellem mikroorganismer; antibiotikakur og dermed fald i bakterieprocent ift svampe → ubalance; Tilstedeværelse af proteser (miljøet er anderledes under protesen, skyldes ikke jævntligt); Nedsat spyttproduktion.

**Undtagelse

Nøglebegreber til Virus:

Et virus er RNA/DNA i en capsid/proteinkappe (beskytter og transporterer, har receptorer, der kan binde til en celle, receptoren afgør tropisme, fx neurotropisme (binder til neuroner))

Størrelse:

Fra 20 nm til 300 nm – kan kun ses med elektronmikroskop

Bakterier er meget større (3-6µm)

Har ingen selvstændig metabolisme, skal bruge en vært til at replikere sig, obligat intracellulær mikroorganisme (parasit)

Formål: virionet/viruspartikel overfører det virale genom til andre celler

Indgangsporte: lette indgangsveje, slimhinder (øjne, mund, lymfatisk svælgring, genitalier), gennem hudbarrieren (injektion, myg).

Karakteristika:

- Størrelsen gør at virus ikke har plads til organeller og ikke har selvstændig metabolisme.
- Alle virus har et obligat intracellulært stadium, hvor virus replikerer sig vha. værtscellens synteseapparat
- Specialiseret ekstracellulært element (virion), som overfører det virale genom til andre celler

Opbygning / basale struktur:

- Viralt genom består af nukleinsyre: DNA eller RNA (enkelt undtagelse)
- Tilstedeværelse / fravær af viruskappe (cellemembranlignende struktur): enveloped / nøgent (naked)
 - klinisk vigtigt da nøgne virus tåler udtørring (obs. smitterisiko) og er mindre følsomme for biocider
- Kapsid (protein der omgiver genomet)
 - Funktion: 1. beskyttelse af genomet
2. tilhæftning til værtsceller
3. bestemmer vævstropisme
- Nukleokapsid = viralt genom + kapsid; evt. + kappe / envelope

Klassifikation af virus:

1. Morfologi: Struktur af nukleokapsid

- helisk symmetri
- kubisk symmetri
- kompleks struktur
 - Fordel: den **symmetriske struktur** fylder mindst, repeats muligt (strukturelle og nonstrukturelle proteiner)

Det vigtigste er om den har en kappe/envelope eller ej (lipiddobbeltmembranen går lettere i opløsning, manglende kappe gør den kan overleve sprit)

Strukturelle proteiner: danner kappe

Nonstrukturelle proteiner: de andre

2. Genomisk organisation:

- DNA som genomisk materiale:

- dobbeltstrenget DNA (dsDNA), f.eks. herpesvirus
- enkeltstrenget DNA (ssDNA), f.eks. parvovirus (dsDNA kan inkoopores i det humane genom)
- RNA som genomisk materiale:
 - dobbeltstrenget RNA (dsRNA), f.eks. retrovirus
 - enkeltstrenget RNA (ssRNA), f.eks. picornavirus
 - segmenteret RNA, f.eks. influenzavirus
- Herudover koder genomet for strukturelle og ikke-strukturelle proteiner, hvilket ikke har betydning for virus klassifikation (s.47)

3. Replikationsstrategi

4. Vævstropisme

- Target celler har specifikke overfladereceptorer, der passer til områder i kapsidet eller glycoprotein-spikes på virus

Navngivning af virus: Ingen logik, afhænger ofte af hvor og hvornår virus blev opdaget. F.eks. blev Norovirus først beskrevet i Norwalk; hepatitisvirus A-E forårsager alle hepatitis klinisk, men hvert virus tilhører forskellige virusfamilier.

Infektionsstadier:

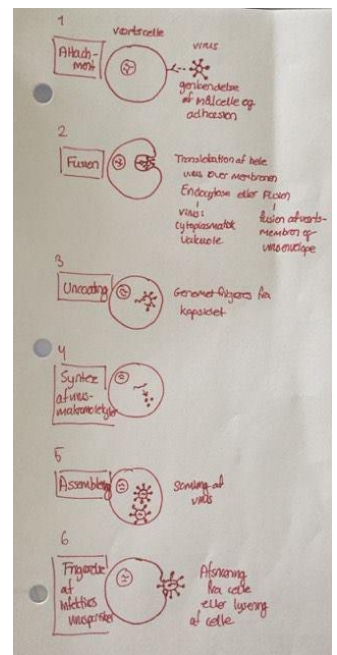
1. attachment (genkendelse af målcelle, adhæsion)
2. fusion (penetration / optagelse i cellen, dvs der kan ske translokation af hele virus over membranen, der kan ske endocytose som resulterer i akkumulation i en cytoplasmatisk vacuole eller der kan ske fusion af værtsmembranen med virusenvelope)
3. uncoating (frigørelse af genom fra kapsid)
4. syntese af virus makromolekyler
5. assemblering (samling af virus)
6. frigørelse af infektiøse viruspartikler (afsnæring fra cellen eller lysning af cellen (lysning ses fx ved herpes sår)).

Infektionstyper:

- akut, eks.: hepatitis A
- kronisk / persisterende, eks.: hepatitis B
- subklinisk/abortiv infektion (det er ikke særlig specifikke symptomer): HIV, hepatitis B
- latent (når man først har mødt virus engang, har man den altid): eks.: Herpes simplex virus, Varicella zoster virus; der sker altså ikke replikation af infektiøse partikler med de samme, aktivering sker senere.

Så når virusproteinet produceres sker der en infektionsaktivering, som immunsystemet vil bekæmpe – immunrespons

Ved en primær virusinfektion møder virus fagocytter som producerer cytokiner og interferoner der hæmmer viral proteinsyntese. Herefter induceres specifik immunitet. Tc-celler aktiveres, B celle aktivering resulterer i IgM, IgG og IgA antistoffer.



Affinitet – tropisme – til et mål/endeorgan defineres af celletypen som understøtter replikation af et given virus. Tropisme afhænger af værtscellereceptor, ekspresion af intracellulær replikation af virus og evnen til at understøtte replikation.

Epithelceller har hurtig turnover og døde celler erstattes. Mucosa infektioner har kortere varighed. Lytiske infektioner i nerveceller kan have alvorlige og permanente konsekvenser (paralyse og død).

Diagnostik: to forskellige principper:

- Direkte påvisning:
 - Polymerase Chain Reaction (PCR)
 - Dyrkning af virus i forskellige cellekulturer – cytopatogen effekt, bruges kun sjældent i rutine diagnostik i dag (modsat for bakterier)
- Indirekte påvisning: påvisning af specifikke antistoffer mod et virus (fx IgM/IgG)

Antivirale midler (s.309-312)

1. Hæmning af virus **adhæsion**, fx CCR5 inhibitor i HIV
- herunder 'passiv immunisering', fx immunglobulin mod hepatitis A (s.97)
Kan ikke komme ind
2. Hæmning af virus **frigivelse** til cytoplasma/'uncoating' fra cellen, fx amantadin
Kan ikke replicere sig
3. Hæmning af dannelsen af nyt RNA/DNA, to undergrupper af stoffer
 - a. Nukleotid-/nucleosidanaloger, fx herpes midlerne = guanin analoger: **acyclovir**, valacyclovir, gancyclovir
 - b. Direkte hæmning af den virale polymerase =
revers transcriptase-hæmmere:
 - nukleosidanaloger, fx zidovudin (Retrovir)
 - non-nukleosid, fx efavirenz

Giver en slags falske byggesten, polymerasen til replikation af det virale gennem går i stå.
Hæmning af polymerasen direkte.

4. **Protease-hæmmere:** indinavir (Crixivan),
- fx hæmning af influenzavirus-neuraminidase: oseltamivir (Tamiflu)

Så virus ikke kan komme ud af cellen

Passiv immunisering – fx ved stikuheld, eller hvis man har immunsupprimerede patiente
Aktiv vaccination (får koppen til at danne antistoffer selv) - profylakse

Nøglebegreber til Immunologi:

Immunsystemets funktion og opbygning


- **Reaktion på antigener**
- **Beskyttelse imod mikroorganismer**
- Centrale/primære organer (knoglemarv, thymus)
- Perifere/sekundære organer (lymfeknuder, MALT)
- Immunsystemets celler

Fysiske og kemiske barrierer = beskyttelse, ikke immunsystemet

Innat immunitet

- Karakteristika
 - *Genkendelse af molekulære mønstre (PAMPs)*
 - *Non-klonale responser*
 - *Manglende hukommelse*
 - *Hurtigt indsættende*
- Komplementsystemet
 - *Klassisk aktiveringsvej*
 - *Alternativ aktiveringsvej*
 - *Lektin-aktiveringsvej*
 - *Anafylatoksiner*
 - *Opsonisering (opsonin er et molekyle som binder til en partikel og gør det lettere at fagocyttere partiklen, det kan være komplement, antistoffer...)*
- Monocytter, makrofager og dendritiske celler
 - *Fagocytose*
 - *Produktion af cytokiner*
 - *Antigenpræsentation (på MHC/HLA-molekyler)*
- Granulocytter
- NK-celler
- Cytokiner og kemokiner produceret af det adaptive immunsystems celler (Obs: Ikke nævnt i lærebog: TNF- α , IL-1 β . IL-6 er pro-inflammatoriske, IL-10 er anti-inflammatorisk)

Adaptiv immunitet

- Karakteristika
 - *Genkendelse af specifikke antigener*
 - *Hukommelse,*
 - *Klonal ekspansion* 
- T-lymfocytter
 - *T-cellereceptoren (struktur, genetisk rekombination)*
 - *Udvikling i thymus (positiv/negativ selektion)*
 - *Genkendelse af antigen*
 - *Co-stimulation*
 - ***Cytotoksiske T-celler (MHC I-genkendelse, drabsmekanismer)***

- **T-hjælperceller (MHC II-genkendelse, cytokinproduktion)**
- **CD4+ T-cellesubsets (Th1, Th2, Th17, regulatoriske T-celler)**
- B-lymfocytter
 - **B-celleceptoren (struktur, rekombination, hypermutation)**
 - **Udvikling i knoglemarv**
 - **Funktioner (antistofproduktion, antigenpræsentation)**
- Antistoffer,
 - **Genetisk grundlag**
 - **Struktur**
 - **Isotyper**
 - **Antigen-antistof reaktion (antigener kan være virusproteiner, bakterieproteiner, alt hvad der er i stand til at udløse et immunrespons).**
- Cytokiner produceret af det adaptive immunsystems celler (herunder IFN- γ , IL-2, IL-10)

Mucosaimmunitet

- Innate komponenter
- Adaptive komponenter

Hypersensitivitet

- Type I
- Type II
- Type III
- Type IV
- Autoimmunitet

Beskyttelse imod virusinfektioner

- Interferoner
- NK-celler
- Cytotoksiske T-celler

Vaccination

- Aktiv vs. passiv immunitet
- "Levende", svækkede vacciner
- "Døde"/inaktiverede vacciner

SAU 4-5, uge 8

Case 1: Innat immunitet	Case 2: Adaptiv immunitet
I fem urelaterede familier finder man autosomal recessive defekter i et centralt molekyle i signalvejen fra de såkaldte toll-like receptorer (TLR) . Denne defekt påvirker signallering via	Den 11. september 1997 får Michelle og Anders deres første barn, Olivia. 10 måneder gammel har Olivia haft flere alvorlige infektioner, og hun har nu fået et vedvarende problem med at

<p>de fleste TLR (dog ikke gennem TLR3). I disse familier findes en ophobninger af børn med gentagne og livstruende infektioner med invasive pyogene bakterier (f.eks. streptococcer (pneumococcer), staphylococcer), mens de har normal resistens overfor en række andre ikke-bakterielle agens som fx. virus. Man finder, at leucocytter fra de afficerede børn responderer med inflammatoriske cytokiner (signalstoffer mellem to celler, mange celler udskiller dem) og chemokiner (udsendes af nogle celletyper og tiltrækkes af andre celletyper, som medfører chemotaxi), når de stimuleres med TLR3 agonisten poly(I:C), men ikke når de stimuleres med en række agonister for andre TLR's. I en opgørelse finder man 9 sådanne børn; heraf dør de 3, inden de bliver 1 år gamle, mens de 6 efterhånden får færre bakterielle infektioner (deres adaptive lærer at respondere, det bliver bedre).</p>	<p>trække vejret ordentligt. Olivia viser sig at være inficeret med Pneumocystis carinii, som hun efterfølgende bliver behandlet for. En blodprøve viser, at Olivia har et normalt antal leukocytter, men en tælling af CD4+ T-celler, CD8+ T-celler og B-celler fortæller, at hun har en stærkt nedsat forekomst af CD4+ T-celler. Hendes serum testes efterfølgende positiv for antistoffer mod HIV. Olivia dør, da hun er 18 måneder gammel som følge af flere alvorlige lungeinfektioner. Michelle testes også positiv for antistoffer mod HIV og dør 3 år efter. Anders testes negativ for HIV-smitte. Forældrene behøver ikke at smitte hinanden. Smitterisikoen er ikke så høj.</p>
--	--

Inflammation

Inflammatorisk proces: bakterier ind i huden → makrofager og komplement går til angreb.

Komplement spaltes og virker på endothelbarrieren så karpermeabilitet øges; der sker tiltrækning af celler.

Inflammation: tiltrækning af immunceller. Nogle gange godt og andre gange skidt.

En kronisk betændelse plejer at være skidt, ses også ved parodontitis marginalis. Her er det egne immunceller, der er med til nedbrydning.

Systemisk inflammation – sepsis → død.

Interleukiner er cytokiner (cytokiner behøver ikke være mellem to leukocytter men det er interleukiner)

Proinflammatoriske cytokiner (de vigtigste) (virker på lever, knoglemarvs endothel, hypothalamus og temperatur, samt fedt og muskler)

- **IL-1**
- **IL-6**
- **TNF-alfa**

Hypersensibilitet

Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
IgE → mastcelle	IgG antistoffer mod egne	IgG antistoffer som agglutinerer (med	T celler går til angreb mod "selv".

aktivering → allergi Penicillinallergi hører til her	antigener/celler/væv Forskellige autoimmune sygdomme fx myasthenia gravis.	antigen - immunkomplekser) og kan fælde ud i led, nyrer osv. Fx lupus erythematosus	Fx Diabetes mellitus type I, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, (Kontaktseksem: Nickelallergi)
---	--	---	--

<p>Ekstra til type 1 og 2</p> <p>Type 1 Husstøvmider (dens fæces), katte, andre dyr, pollen.</p> <p>APC optager antigen og præsenterer → kontakt til T celle → T celle reagerer med B celle som også har optaget samme antigen. Th celle udskiller cytokiner og B celle prolifererer til plasmacelle → IgE antistoffer → binder til mastceller → reaktion med antigen. Det sender signaler inde i cellen om at den skal degranulere → histamin</p> <p>Patient: Akut og kronisk respons. Akut respons: mastceller Kronisk respons: eosinofile granulocytter</p> <p>Astmatikere: forlænget expiration, svært ved at komme af med luften.</p> <p>Hvornår er disse mekanismer hensigtsmæssige?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vi skal forsvare os imod parasitter • Hvis det går i gang i GI kanal → væske sekretion (opkast og diarrhea) • Hvis det sker i luftvejene → Luftvejene trækker sig sammen → hostereflekser → blæser mikroorganismer ud; desuden øget mukos sekretion som fanger mikroorganismer • Øget blodflow og øget karpermeabilitet → øget lymfeflow (fragt af mikroorganismer) <p>De værste man kan få er et anafylaktisk chok → det kan man dø af. Blodbanen udviser sig så meget at der er for lidt blod til blodbanen. Endothelcellernes mellemrum øges → væskeudsving.</p> <p>Behandling: antigensanering; antihistamin, adrenalin (mod anafylaktisk chock) Steroider – profylaktisk</p>

Type 2

- IgG binder til vores egne celler og det igangsætter komplementsystemet som kan slå vores egne celler ihjæl
- Granulocytter har Fc receptorer som binder til antistoffer og kan degranulere. Makrofager har også Fc receptorer og kan spise egne celler.

Penicillin kan binde til RBC og kan så optages i antigenpræsenterende celle → anæmi.

Eksempler på tilstande med vævsbeskadigelse ved type II reaktioner: graviditet (anden graviditet: moren har dannet antistoffer (IgG som kan krydse placenta) og det går så hen og angriber andet foster), blodtransfusion, organtransplantation, infektioner, lægemidler og andre kemiske stoffer som kan binde til egne celler og udløse immunrespons, autoimmune sygdomme.

Hæmolytisk anæmi, pemphigus vulgaris, myasthenia gravis (antistoffer mod Ach-receptor på motorisk endeplade, graves disease (forhøjet stofskifte, antistoffer mod TSh receptor i gl. thyroidea, forøget T3 og T4 produktion).

Autoimmun sygdom

Type 2, 3 og 4. Genetiske, infektiøse og miljømæssige faktorer. Vævstyper disponerer også for bestemte autoimmune sygdomme

I thymus (T celler) og knogle (B celler) udvikler lymfocytterne en central tolerance. Der sker en positiv og negativ selektion af lymfocytter.

Egne antigener kan godt præsenteres til T celler. Det farlige sker når der også er costimulatorisk signal

Dissemineret sclerose: T celler som har været præsenteret for antigener trodser blodhjernebarrieren og angriber myelinskeden om neuroner.

De forskellige vævstypemolekyler er gode til at præsentere forskellige mikroorganismer. Derfor er det godt at være meget forskellige og pare. For så får man blandet og bliver mere modstandsdygtig. Det skidte kommer ved en knoglemarvstransplantation. Der skal vævstyperne være så tæt på hinanden som muligt

Toll-like receptor

TLR (en form for PRR) på leukocytter genkender forskellige PAMPS. TLR findes både på cellemembranen men også ved kernemembranen (forsvar mod virus).

TLR en del af det innate. Sidder ofte som dimer på overfladen. Nogle sidder også inde i cellen (TLR3) (fx som forsvar mod virus, der lever intracellulært, eller bakterier såsom M. tuberculosis, som bor inde i cellen).

Signaleringskaskade ind i gennem cellen når TLR aktiveres. Det ender som regel inde ved en transkriptionsfaktor (fx opregulering af gener for cytokiner, som så udskilles). Alle TLR bruger MyD88 i deres signalering undtagen TLR3. De har forskellige numre og forskellige funktioner, fx:

- *TLR4 binder til LPS*

- *TLR 5 binder til flagellin*
- *TLR3,7,8,9 er inde i cellen.*

De forskellige TLR genkender molekulære mønstre på mikroorganismene (PAMPs) (genkendes af PRR og derfor er TLR en undergruppe i TLR).

Epithel kan også have TLR, det er altså ikke kun leukocytter.

Virus

- *Produktion af interferoner (hæmmer virusreplikation). Interferon beskytter kroppen mod virusinfektioner; dannes af en virusinficeret celle og afgives fra denne for at binde sig til specifikke receptorer på naboceller, hvorved disse stimuleres til dannelse af et antiviralt protein, der hæmmer replikationen af virus i disse celler.*
- *NK celler dræber inficerede celler (NK celler: aktiveres af manglende MHC I (fx herpes kan jo nedregulere MHC I, og MHC I er dem vi har på alle celler) og dræber disse celler. Antistoffer på virusinficeret celle aktiverer også NK celle. Ny viruspartikel kan skyde egne proteiner ud på cellemembran inden den afsnøres. Disse proteiner kan NK cellerne genkende.)*
- *Cytotoksiske T celler dræber også*
- *Antistoffer (mod molekyler på celleoverflader, så virus ikke kan inficere ny celle (adhæsion) og sprede sig).*
- *Antigenic drift: der sker hele tiden små mutationer, virus ændrer sig med tiden*
- *Antigenic shift: fx influenza – humaninfluenza og fugleinfluenza trænger ind i en celle og kan udveksle DNA information, en større forandring på kort tid. To virus udveksler DNA → en ny virus der indeholder begge dele på kort tid.*

Immunologi-opgaver

Immunsystemet inddeles i det innate og det adaptive immunsystem. Angiv (gerne i form af skema) de væsentligste forskelle på det innate og det adaptive immunsystem.

	Innate (det som ligger i forvejen, inden vi møder mikroorganismen)	Adaptiv (komponenterne ligger der, men det tilretter sig efter den specifikke mikroorganisme, baseret på specifikke antistofgenkendelsesmolekyer)
Humoral ("væske") (snyt, blod)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement (noget af det første der træder i kræft, evolutionært noget af det ældste, mere fundamentalt) • Akut fase proteiner (CRP) • Defensiner (naturlig antibiotika, direkte angreb på bakterier) (evt enzymer)	Antistoffer
Cellular	<ul style="list-style-type: none"> • Granulocytter (neutrofile, basofile, eosinofile) • Monocytter → makrofag og dendritiske celler (igangsætter det adaptive system) • NK celler (angriber virusinficerede celler) • Mastceller (angriber parasitter, har Fc receptorer som binder IgE som binder til pathogener) 	Lymfocytter <ul style="list-style-type: none"> • T- celler (alle sammen har også CD3) <ul style="list-style-type: none"> • T-h (hjælper, CD4) • T-c (cytotoksiske, CD8) • T-reg (CD4) • B- celler (producerer antistoffer, CD19) Cellerne produceres i knoglemarven. T cellerne modnes i thymus og B cellerne i knoglemarven.
	Genkender omverden vha simple receptorer (pattern recognition receptors, genkender fx LPS)	Baseret på specifikke receptorer (hver enkel B celle og T celle, kan vælge at lave sin egen receptor; de bedste B og T celler får lov til at gå til angreb)
Respons (tid)	Hurtigt, sekunder til timer	Langsomt (dage til uger)
Hukommelse (ift respons)	Ingen memory	Memory (fx en T celle, der har været god til at genkende en

		specifik mikroorganisme → der dannes memory celler → aktivieres ved sekundært angreb)
Respons	Forbliver det samme	Forbedres over tid (det der udnyttes ved vacciner, man vaccinerer ofte flere gange og få bedre og bedre immunrespons)
Receptorer	Ens receptorer på alle celler.	Hver celleklon har unikke receptorer Kodet fra rearrangerede/muterede gensekvenser.
Specificitet	Bredspektret PAMP-genkendelse (fx LPS fra mange forskellige bakterier)	Smalspektret genkendelse af antigener (fx en helt bestemt lille sekvens af bestemt bakteriearts undergruppes antigen)
	<p>Det innate immunsystem Baseret på PRRs (herunder TLR) som genkender PAMP (pathogen associated molecular patterns, kan være intra-extracellulære molekyler på mikroorganismens overflade, eksempler er ssDNA, bakteriecellevæg, LPS)</p> <p>Kan ikke undværes, langt det vigtigste.</p>	<p>Den cellulære immunitet: Unik receptor, TcR, Aktive imod specielt intracellulære mikroorganismer, ansvarlig for afstødning af transplantater, og reagerer på bl.a. tumormarkører.</p>

Immunsystemet skal fastslå, hvor target er, da det har en betydning for hvilket respons der kræves. (fx extracellulært, endosomer, cytosol) (hvis det er inde i cellen, skal vi have Tc celler i gang, uden på cellerne skal vi fx have lavet antistoffer).

Nævn de 5 immunoglobulinklasser, om de findes som mono- eller multimerer, hvor i kroppen de findes, samt deres væsentligste funktioner.

IgG	<p>Monomer, overalt i serum, dog ikke ind i hjernen. Kan komme hen over placenta.</p> <p>Kan findes ved kraftig inflammation ved parodontitis (gingival crevicular fluid).</p>
------------	--

IgD	Monomer, kun på overfladen af B celler, som receptor og spiller en rolle i B-lymfocytudvikling.
IgA	Dimer, i spyt, tarm, mælk og sekreter. Beskytter mucusoverflade ved amning; modstand mod proteaser. IgA1 og IgA2 findes i spyt, sIgA. Virker agglutinerende
IgM	Pentamer, kun inde i blodkarrene, blodbanen, trænger ikke ud af blodkar. Aktivering af komplement og agglutinerer af bakterier. Findes normalt ikke i mundhulen men kan findes i pocherne ved inflammation
IgE	Monomer, findes langs alle overflader med Fc del bundet til mastcellereceptor og binder herefter allergener hvorefter et allergisk respons igangsættes (mastceller degranulerer, udskiller granula som er vasoaktive aminer og enzymer). Findes fx på oral mucus membran

Lidt ekstra til antistoffer.

Antistoffer kan

- *Binde til Fc receptorer som sidder på leukocytter og aktiverer dem – opsoinisering*
- *Kan aktivere komplement*
- *vi kan lave mange forskellige slags fordi der kan rekombineres på transkriptionsniveau.*
- *B-celler har antistoffer på overfladen (receptorer) som genkender antigener (IgD).*

Der er mere end 700 identificeres bakterielle specier i oral biofilm

Orale immunglobuliner

IgA: IgA1 og IgA2 findes i spyt

IgE: i oral mucosamembran på masteller

IgM: i tandkødsломmer ved inflammation

IgG: ved kraftig inflammation, parodontitis

Antigen præsentation. MHC-molekyler kaldes hos mennesket også HLA-molekyler. Angiv funktionen af henholdsvis HLA klasse I og HLA klasse II-molekyler.

MHC koder for HLA (nedarves i blokke og enorm variation i populationen), som præsenterer antigenpeptider for T lymfocytter. Disse molekyler findes på alle kroppens celler på nær erythrocytter.

HLA klasse I (HLA-A, -B, -C): Præsenterer peptider fra intracellulære antigener, fx internaliseret virus.

HLA klasse II (HLA-Dp, -DQ, -DR): Præsenterer peptider deriveret fra extracellulære antigener, fx fagocytterede bakterieantigener.

Angiv hvilke celletyper, der udtrykker henholdsvis HLA klasse I og HLA klasse II-molekyler.

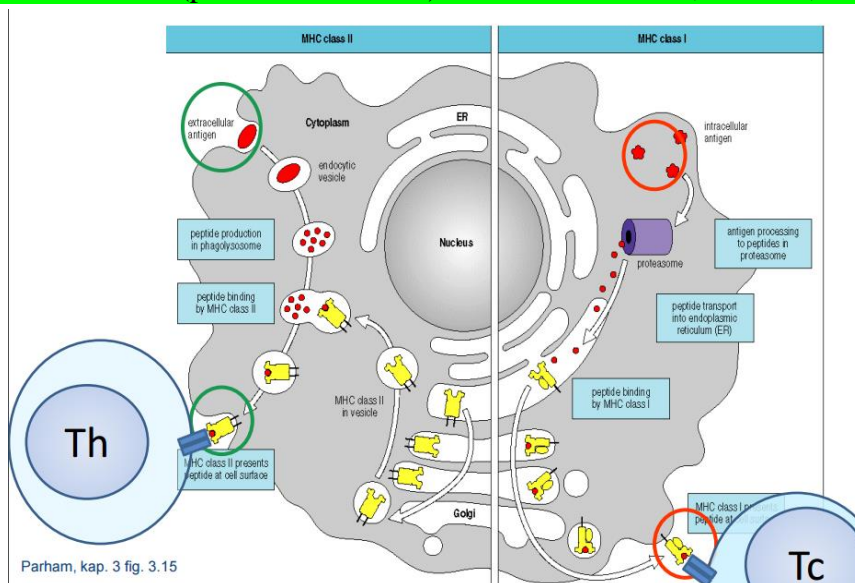
Klasse I: alle kroppens celler på nær erythrocytter (kernebærende celler).

Proteiner er inde i cellen, produceres inde i cellen (evt. egne men kan også være virus) → spaltet af proteasom → ind i rER → MHC I binder disse peptider og fremvises på overfladen (proteinet er ofte bare vores egne peptider, men det kender immunsystemet, så de reagerer ikke her). MHC I genkendes af Tc (slår inficerede celler ihjel). Alle celler undtagen erythrocytter har MHC I. Tc har overflademærker CD8 som binder direkte til MHC I.

Klasse II: dendritiske celler og B-lymfocytter.

APC (antigenpræsenterende celle) optager ekstracellulært antigen → peptid binder til MHC II og fremvises på overfladen. Th genkender disse. Th har CD4 som interagerer med MHC II.

APC med MHC II (præsenterer for Th) – dendritiske celler, B celler, makrofager

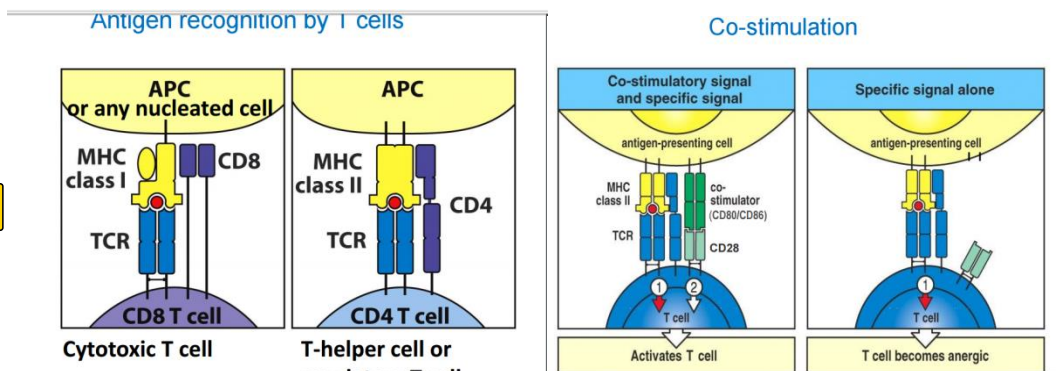


T-og B- celler. For at blive aktiveret skal naive T-hjælperceller og cytotoxiske T-celler modtage 2 signaler. Skitser ved hjælp af en tegning de involverede molekyler. Skitsér ved hjælp af en tegning de molekylære interaktioner mellem dendritiske celler og T-hjælperceller, som er nødvendige for at igangsætte et adaptivt immunrespons, første gang man møder en given bakterie.

Naive T celler patruljerer mellem blod og lymfeknuder. De aktiveres til effector og memoryceller. Memoryceller patruljerer mellem blod, hud, mucusmembraner (anden gang antigen penetrer huden vil cellen aktiveres og initiering af lokal inflammation). T cellerne har på overfladen TCR som har høj specificitet til bestemte peptider på HLA-molekyler. Dendritiske celler om normal befinder sig ude i vævet har optaget antigener og vil præsentere disse for T celler i lymfeknuder hvor de ofte mødes. De præsenterer flere klasse II molekyler. Naive CD4 positive Th celler genkender disse peptider. **Dette er det første signal.**

TCR kan ikke selv overføre information om at den har bundet et specifikt peptid. Informationen medieres af CD3 molekylet som er tæt associeret til TCR (CD3 findes på alle T celler).

Costimulationen, **andet signal**, er interaktion mellem adhæsionsmolekyle CD28 på T cellen og CD80 eller Cd86 på den dendritiske celle eller CD40 på B cellen og CD4+L på T cellen.



Tc: dræber virus inficerede celler og tumorceller. Lysere fx cellen.

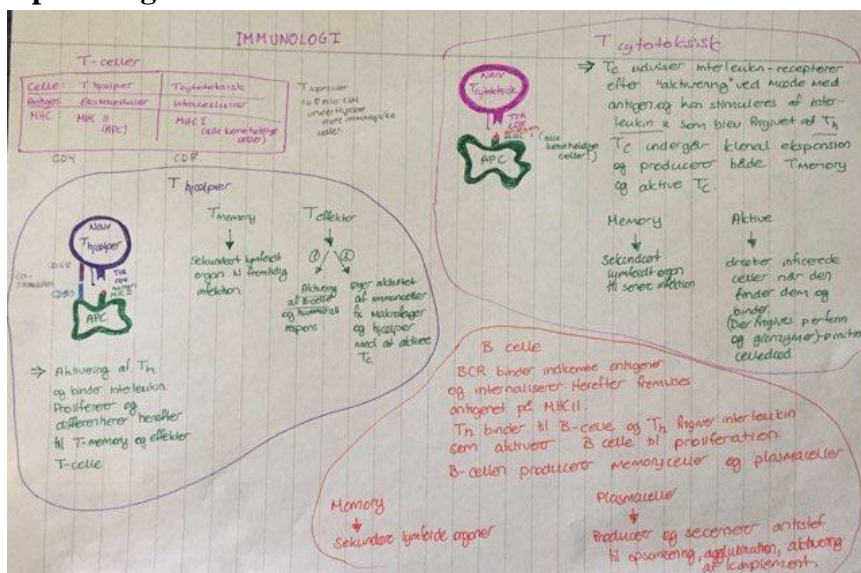
Th: Dirigerer immunsystemet; kan blive til Th1, Th2, Th17 eller Treg (regulatoriske som dæmper, skruer ned) hvis den genkender pathogen fra dendritisk celle og så producerer den cytokiner som stimulerer immunsystemets celler, der vil bekæmpe infektionen. Kontakter også B celler.

Beskriv (gerne ved hjælp af en tegning) den receptor, hvorigennem B-lymfocytter (B-celler) genkender mikrobielle antigener.

T celle uafhængigt: B cellerne har BCR på overfladen som er antistoffer, primært IgM og IgD. Disse binder antigener og det aktiverer B cellen. Men antistoffer der produceres herfra vil være af denne type. (ofte carbohydrater, i modsætning til nedenstående ofte protein)

T-celle afhængigt: B cellen internaliserer antigener som den præsenterer på MHC klasse II molekyler for Th cellerne. T cellen med CD4 og TCR binder til peptid på MHC II og der er desuden et costimulatorisk signal og dette aktiverer så B cellen. Det producerer IgM først og derefter IgD

Opsamling:



Vacciner

Beskriv kort, hvad der forstås ved passiv og aktiv vaccination.

Passiv vaccination: immunoglobuliner rettet mod et bestemt antigen injiceres i en patient som er inficeret. Patienten opnår en passiv kunstig immunisering.

Aktiv vaccination: patienten modtager uskadeliggjort mikroorganisme eller antigenpartikler som vil igangsætte et immunrespons hos patienten uden at patienten bliver syg. Der dannes T celler, hukommelsesceller og antistoffer. Her benyttes mekanismer i det adaptive immunforsvar og dets hukommelse/forbedret respons for hver gang. Immunsystemet vil danne hukommelses T celler. Anden gang patienten udsættes for denne mikroorganisme vil immunresponsen indsættes hurtigere, da der nu er lymfocytkloner specifikke for dette antigen klar.

Vaccination

Passiv immunisering	Aktiv immunisering
Naturlig: Overførsel af antistoffer fra mor til barn. Det er dog ikke barnets eget immunsystem der "uddannes". Kunstig: Eller man kan injicere antistoffer mod et bestemt toxin/antigen ind. Så er man beskyttet i en periode.	Naturlig: influenza og at vi kommer ud for forskellige mikroorganismer hvert år. Kunstig: vaccination, at vi kan give et antigen til en person, som så kan danne et immunrespons mod dette. Der skal dannes memoryceller. Man kan give en svækket variant (den kan godt trænge igennem og eksponeres på MHC I og reagerer med Tc celler) af mikroorganismen (man bliver ikke syg men man immuniseres).

Angiv fordelene ved hver af disse metoder.

Aktiv vaccination giver længerevarende immunisering, men det tager tid at opnå denne immunisering.

Passiv vaccination giver en hurtig immunisering som til gengæld varer så længe antistofferne er til stede. Når de efterhånden er nedbrudt forsvinder immuniseringen også.

Angiv (evt. i form af en 2 x 2 tabel) fordele og ulemper ved henholdsvis dræbte og levende, svækkede vacciner.

	Fordele	Ulemper
Dræbte	Ingen risiko for infektion Aktivering af Th og B celler (ift virus)	Ingen aktivering af Tc-celler. Generelt mindre effektive end aktive vacciner Adjuvantia nødvendige (for at igangsætte immunresponsen)
Levende, svækkede	Overfladeantigener er de samme som det originale pathogens og det giver højere specificitet, gode antistoffer. B-celler, Th-celler, Tc-celler aktiveres	Risiko for infektion hos patienter med immunmangler eller immunsuppression.

Tabel 15.3. Fordele og ulemper ved levende kontra ikke-levende vacciner.

	Levende vacciner	Ikke-levende vacciner
Fordele	Mindre risiko for overfølsomhed end ved de ikke-levende Holdbar frysetørret Giver infektion og derved immunitet i relevante målorganer Induktion af interferon Adjuvantia unødvendige Relativt billig Langvarig immunitet	Kan ikke forvolde aktiv sygdom Holdbar selv i opløst tilstand
Ulemper	Labil i opløsning Kan give sygdom i immundeficiente individer Risiko for overfølsomhedsreaktioner Kan give kortvarig immunsuppression	Adjuvantia nødvendige Generelt mindre effektive end levende vacciner Det kan være besværligt at introducere overflade-immunitet på relevante målorganer Risiko for overfølsomhedsreaktioner

Komplement. Angiv det første trin i hver af de tre aktiveringsveje for komplementsystemet. Nævn de komponenter, der indgår i de tre aktiveringsveje for komplementsystemet. Redegør for, hvorledes aktivering gennem hver af de tre aktiveringsveje finder sted.

- Bakterie kommer ind i kroppen
- Komplementproteiner findes i kroppen og "flyder" rundt. Disse reagerer med overfladestrukturer på cellerne og igangsætter en kaskade.
- Aktiverer komplement system via 3 veje som alle tre fører til aktivering af C3 → spaltning → virker som "duftstoffer" for andre leukocytter.
- C5,6,7,8,9 samler sig som en pore på bakterieoverfladen → cytolyse.

Lectinaktiveringsvejen(2):	MBL genkender sukker (mannose) på pathogenoverfladen. C4 og C5 reagerer med MBL og danner C3 convertase.
Den klassiske aktiveringsvej (3):	IgM og IgG <u>antistoffer</u> binder til antigener. C1 reagerer med antistoffer og aktiverer C4 og C2. C4 og C2 danner tilsammen C3 convertase.
Den alternative aktiveringsvej (1):	Aktiverer sig selv, kører hele tiden. Angriber bakterier der ikke er i stand til at beskytte sig selv. (vores celler har egenskaber der gør at de kan beskytte sig selv, fx faktor H). C3 binder til pathogenoverflade og reagerer med factor D, B og properdin hvorefter C3 convertase dannes.

C3 convertase binder til bakteriel cellevæg eller andre overflader og kløver C3 til C3a og C3b.

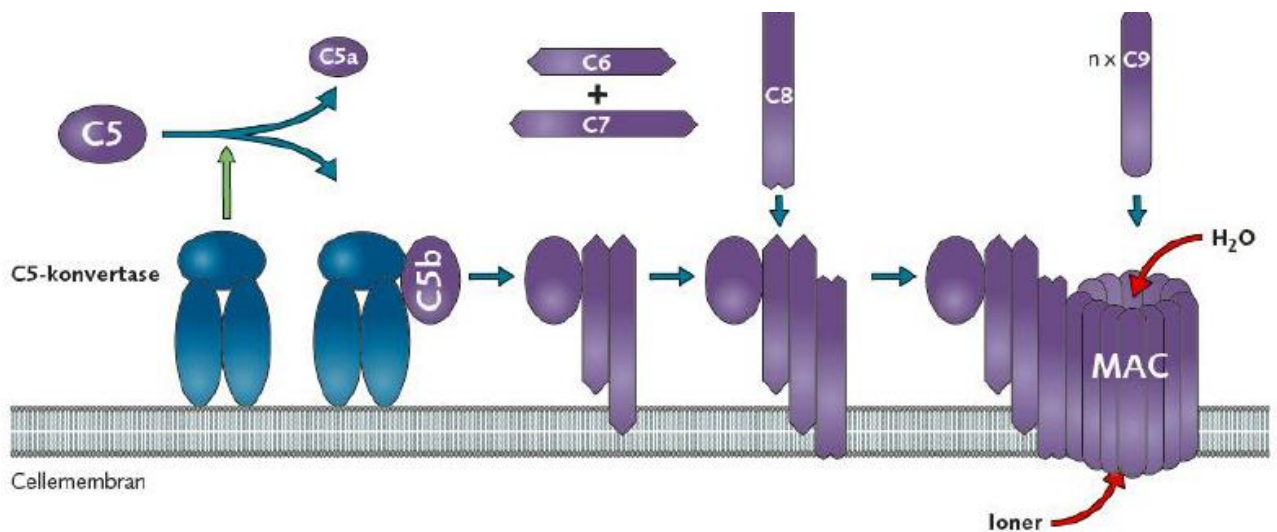
Forskel på C3 og C3 convertase.

C3b binder til patogener og virker som et opsonin. C3b er også nødvendig for arrangement af C5,6,7,8,9, som tilsammen danner en pore i målcellemembranen, MAC (membrane attack complex) som medfører cellelysis. C3a,C4a,C5a reduceres under kaskadereaktionen og fungerer

som inflammationsmediatorer (anafylatoxiner) som resulterer i vasodilatation, BT falder og ekspresion af adhæsionsmolekyler på endothelceller som tiltrækker makrofaer, neutrofiler og leukocytter.

Funktioner af komplement:

- Cytolysis.
- Duftstoffer rekruterer leukocytter.
- Leukocytter har receptorer som gør at når der sidder komplement på noget så angriber de og æder. 🗨️
- Inflammation.



Lidt ekstra til komplement

Porphyromonas gingivalis har gingipainer som kan kløve vores enzymer. Kan fx kløve C3 og C5 og dermed kan den undvige immunsystemet.

Acute-phase proteiner → leveren producerer øget mængde af plasmaproteiner under infektion/inflammation. Virker også på komplement systemet.

Beskriv kort de genetiske mekanismer, som sikrer, at det enkelte menneske kan udvikle et meget stort antal B-celler og T-celler med hver deres unikke specificitet.

Ved rekombination af gener for receptormolekyler dannes et stort antal forskellige B- og T-celler med unik specificitet.

Ved klonal selektion forstås så det, at den celle, der har den højeste affinitet (mest specifik) for et patogen vil danne kloner og bekæmpe infektionen. (De udvikler CD4, CD3, CD8. SÅ skal de vælge om de vil være CD4 eller CD8 celle. De som reagerer for stærkt på vores egne antigener → skal dø. De som ikke reagerer → skal dø)

Der vil desuden dannes hukommelsesceller, som ligger klar til en sekundær infektion med samme patogen.

Klonselektion: De få, ud af mange milliarder af T og B celler, der reagerer med antigen → proliferer.

Immunologisk respons ved ekstracellulære mikroorganismer

Angiv både det uspecifikke (naturlige) og specifikke (erhvervede) immunrespons på ekstracellulære mikroorganismer.

Uspecifikke: Komplement systemet (herunder MBL), fagocytter (specielt neutrofile granulocytter men også makrofager som desuden er antigenræsenterende celler), mastceller.

Specifikke: Immunglobuliner (IgM, IgG, IgA). B- og T-lymfocytter (T-hjælper celler).

Beskriv kort et typisk humoralt respons over tid, og forklar hvordan det bruges til at skelne mellem akut sygdom eller reaktivering af tidligere sygdom.

Først IgM som afløses af IgG antistoffer med større affinitet. Akut sygdom har IgM uden IgG i tidlig fase, mens reaktivering hurtigt har højt IgG niveau

Angiv hvilken subklasse af immunglobulin, som anses vigtigst for slimhindeimmunitet, samt en kort beskrivelse af immunglobulinets passage til slimhindeoverfladen.

IgA. Dimert IgA, bundet sammen af J-kæde, binder sig til sekretorisk komponent basolateralt på epithelcellerne. Sammen internaliseres komplekset som transporteres til lumen, hvor det dimere sIgA frigives.

Slimhindeimmuniteten fungerer som en enhed uafhængigt af det øvrige immunsystem.

Beskriv hvilke celler der er betydende for slimhindeimmuniteten, og hvor de er lokaliseret i slimhinden.

Epithelturnover, mere forebyggende. Salivas indhold af antimikrobielle komponenter.

Mastceller og dendritiske celler lokaliseret i bindevævet.

Beskriv funktionen af ovennævnte celler i det uspecifikke og det specifikke immunforsvar.

Hvori består det uafhængige i denne enhed?

De inflammatoriske celler danner basis for den uspecifikke immunitet, men spiller også en rolle i den specifikke immunitet. Monocyttter/makrofager, mastceller og NK-celler mht oprindelse, forekomst, funktion i hhv uspecifik og speicifk del af immunsystemet.

<p>Makrofager/monocyttter: Monocyttter dannes i knoglemarven fra en myeloid stamcelle og findes udelukkende i blodet. Når monocyttter forlader blodbanen, menes de at blive til makrofager (fagocytter og udskiller interleukiner), der fungerer i forskellige væv.</p>		<p>Mastceller: dannes i knoglemarven fra en myeloid stamcelle, findes i vævene.</p>	<p>NK-celler: dannes i knoglemarven ud fra lymfoid stamcelle. Udgør kun en lille fraktion af de lymfoide celler i blodet.</p>
<p>M1 makrofager (ved fare på færde)</p>	<p>M2 makrofager (ikke farde på færde,</p>		

	skraldemænd, rydder døde celler osv)		
Proinflammatoriske cytokiner	Antinflammatoriske cytokiner		
<p>Uspecifikke del: Makrofager er store fagocyterende celler, der gentagne gange kan fagocytere eller pinocytere og nedbryde stoffer og eventuelle mikroorganismer.</p>	<p>Uspecifikke del: Store bevægelige celler med granula der bl.a indeholder histamin, der frigøres ved stimulation. Dette medfører utætheder i de lokale kar, og udsivning af celler og stoffer fra blodbanen til vævet som led i den inflammatoriske proces. Mastcellers granula kan frigøres efter uspesifik stimulation af diverse stoffer og mikroorganismer.</p>	<p>Uspecifikke del: Store lymfoide celler med tydelige granula. Har ikke antigenspecifikke receptorer, men har derimod receptorer for kulhydrater på celleroverflader og for vævstypespecifikke molekyler. Celler med kulhydratmolekyler, men uden vævstypemolekyler (fx virusinficerede celler eller tumorceller) vil blive dræbt af NKceller.</p>	
<p>Specifikke del: I makrofagens lysosomer kan protein nedbrydes til korte peptider, der præsenteres på makrofagens overflade bundet til MHC-klasse-II molekyler. Herved bliver makrofagen antigenpræsenterende overfor de specifikke immunceller, T-hjælper lymfocytter. Ved mødet med den antigenpræsenterende makrofag stimuleres den specifikke T-hjælper celle til proliferation.</p>	<p>Specifikke del: Mastcellers granula kan også frigøres efter binding af minimum to IgE-molekyler til specielle Fc-receptorer på mastcellens overflade.</p>	<p>Specifikke del: NK-celler kan også aktiveres via receptorer for Fc-delen af immunglobuliner bundet til celleoverflader og bakterier.</p>	

Neutrofile granulocytter	Dendritiske celler
<p>binder vha receptorer, internaliserer mikrober og har produkter som virker dræbende (hydrogenperoxid, iltradikaler, nitrogenoxid, defensiner og catione proteiner). Hvis mikroorganismen er for stor kan granulocytten degranulere.</p>	<p>Dendritiske celler: Genkender PAMPs. De vandrer langs lymfekarrende til nærmeste lymfeknude hvor de præsenterer antigener for T celler. T-cellerne har nemlig TCR som reagerer på peptiden der fremvises af MHC molekylerne. Der sker nu proliferation af T celler.</p>

Molecular mimicry, T celler. Et MHC molekyle binder et pathogen antigen godt og uddanner så nogle celler der kan bekæmpe. Men så har man måske selv et peptid der ligner. Og man har så celler der kan angribe egne peptider.

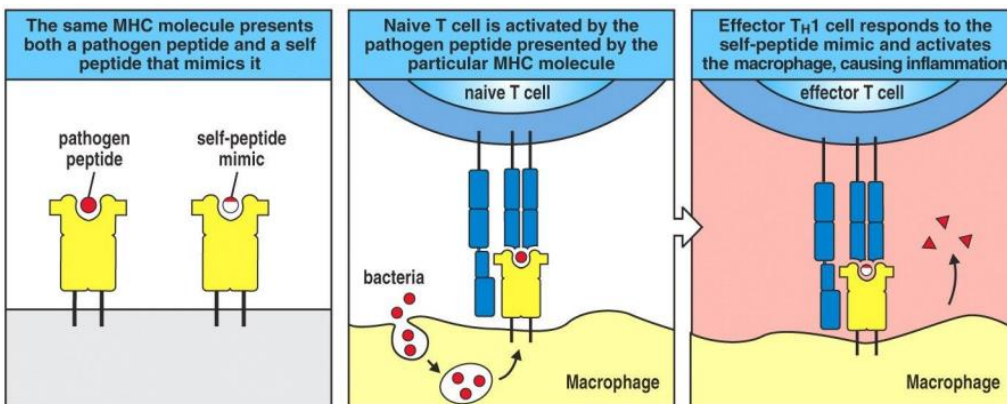


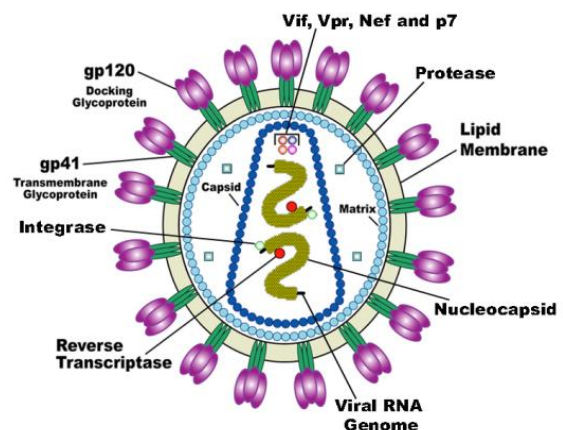
Figure 11-31 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Beskriv i korte træk hvordan det adaptive immunsystems T-celler og B-celler stimuleres af en virusinfektion: Tc genkender MHC I (inficeret egen celle, fremmede antigener udtrykkes på overfladen). TCR binder til MHC I og tc har CD8 – stabiliserer interaktion.

(Husk nemlig: Th genkender MHC II (ekstracellulært antigen) (TCR genkender MHCII med peptid, og CD4 stabiliserer interaktion))

Th-cellers roller: Aktiveres af dendritiske celler (kræver costimulation). Cytokiner fra dendritisk celle kan regulere diff. Aft celler (th1, th2, th17, Treg) afhængigt af hvilken patogen der er tale om, hvad der er behov for. Dendritiske celler kan også indtage det ekstracellulære MEN fremvise på MHC I og aktiverer T celler. Virus: dsDNA, ssRNA, ssDNA, dsRNA, enveloped vs naked. HIV er en retrovirus (envelope og ssRNA, har revers transkriptase)

HIV kan transporteres over placenta og inficere prænatalet. Hiv kan også smitte ifm. fødsel efter kontakt med kontamineret blod, slim etc. Hiv kan også transporteres via inficerede celler i modermælken. Antiviral terapi kan kraftigt nedsætte smitterisiko. Hiv skal genkende to overfladestrukturer på vores celler, coreceptor og CD4. Trænger ind i cellen og frigiver RNA. RNAet transkribes tilbage til DNA. Det kan ligge latent her. Virus generne udtrykkes også. Der dannes virus proteiner som igen kan samles i kapsider og afsnøres så de kan inficere næste celle. Th hjælper celler, makrofager og monocytter har CD4. Infektionen starter ofte med at en makrofag (CCR5 kemokinreceptor) inficeres. Th celler inficeres herefter (har CXCR4 kemokin). Hiv virus kan mutere sig. Så når immunsystemet slår inficerede celler ihjel vil virus overleve i en anden form i nye celler. Infektioner som man får som følge af langvarig HIV infektion, svækket immunsystem (opportunistiske infektioner) - parasitter, herpes, skoldkopper, svampe, tuberculose. Maligne sygdomme – cancer.



Modul 2: Generelle infektionssygdomme

Infektioner i hals/svælg samt øvre og nedre luftveje

Hals/svælginfektioner

Respiratorisk epithel – mucociliary clearance.

Normalflora:

- cavum oris og fauces: blandet flora med talrige bakterier

Infektioner:

- tonsillitis / pharyngitis
- virale (flest): adenovirus, coxsackievirus, rubellavirus, EBV, CMV, HSV (se under mundhuleinf.).
- bakterielle: hæmolytiske streptokokker gr. A (sjældnere C og G) (*Streptococcus pyogenes*)

Adenoviridae: adenovirus

- DNA virus (dobbelstregen DNA; nøgent).
- sygdomme: catarrhalia, pharyngitis mm.(sinusitis)

Picornaviridae: enterovirus/coxsackievirus

- RNA virus (enkeltstregen med positiv polaritet; nøgent)
- sygdomme: vidt spektrum af sygdomme, heriblandt meningitis, herpangina, myocarditis, hand-foot and -mouth disease og luftvejsinfektioner.

Togaviridae (rubivirus): rubellavirus

- RNA virus (enkeltstregen lineært med positiv polaritet; kappebærende)
- sygdom: rubella – røde hunde; efter en inkubationstid på 10-15 dage ses lymfeknudevulst, pharyngitis og feber og 5-8 dage senere kortvarigt eksantem. 25-50 % af infektionerne forløber subklinisk.
- komplikationer: hos unge og voksne (især kvinder) ses ofte ledsmerter (få dage til flere uger).
- kongenit rubella: infektion i 1. trimester af graviditeten medfører infektion af fosteret og forårsager i 5-50 % af tilfældene kongenit rubella syndrom (misdannelser af hjerte, øjne, ører etc.).
- forebyggelse: levende, svækket vaccine (indgår i MFR vaccinen). I dag ses kun importerede tilfælde af rubella i Danmark.

Epstein-Barr virus (EBV):

- DNA virus (dobbelstregen, kappebærende)
- smitemåde: dråbe- og kontaktsmitte
- sygdom: mononukleose: feber, pharyngitis / tonsillitis, generel lymfeknudehævelse, leverpåvirkning og evt. et finplettet udslæt, evt. leukoplaki.
(EBV inficerer primært B-celler)
- associerede sygdomme: Burkitt-lymfom i Afrika, nasopharynxcarcinom.

Cytomegalovirus (CMV):

- DNA virus (dobbelstretning, kappebærende)
- smitteveje: dråbe- og kontaktsmitte, vertikal transmission
- primærinfektion: oftest asymptomatisk hos børn; hos yngre voksne ses af og til en mononukleose-lignende sygdom med feber og leverpåvirkning samt evt. svælgssymptomer og lymfeknudehævelse.
- kongenit infektion
- reaktivering hos immunsupprimerede: CMV pneumoni (f.eks. knoglemarvstransplanterede).

Hæmolytiske streptokokker gr. A / *Streptococcus pyogenes*

- smitemåde: **dråbe, kontakt**.
- patogenese: **hæmolysiner** (streptolysin O og S), **streptokinase** (opløser fibrinkoagler), **deoxy-ribonuklease** (opløser DNA), **hyaluronidase** (opløser bindevæv), **erythrogen toxin** (dannes af nogle stammer – superantigen, der virker pyogent og fremkalder et rødt udslæt (skarlagensfeber, scarlatina), samt hos nogle desuden STSS (streptokok toksisk shock syndrom).
- sygdomme: tonsillitis, scarlatina m.m.
 - Tonsillitis:** efter en inkubationstid på 2-4 dage ses feber, kulderystelser, synkesmerter og halssmerter. Der er ødem, rødme og gullige belægnings på tonsiller samt hævede lymfeknuder på halsen. Hos små børn ses oftest **diffus pharyngitis**. Varighed ca. 1 uge.
 - Scarlatina:** efter en inkubationstid på 1-7 dage ses feber, synkesmerter og halssmerter. Hvidlige belægnings på tunge og tonsiller samt hævede lymfeknuder ved kæben. I første og andet døgn bryder eksantemet frem på mave/bryst, hvorfra det breder sig til resten af kroppen og ansigtet. Tungens belægnings afstødes og efterlader kraftig rødme (hindebærtunge). Varighed: ca. 1 uge.
- Immunologiske komplikationssygdomme til streptokokhalsbetændelser/ komplikationer (sjældne): **peritonsillær absces, gigtfeber, akut glomerulonephritis**.
(Dvs. tre sygdomme forårsaget af *Streptococcus pyogenes*, herunder en børnesygdom: tonsillitis, scarlatina, diffus pharyngitis (hos børn).

Infektioner i øvre luftveje

Normalflora:

- cavum nasi / bihuler: *S. epidermidis*, corynebakterier.

Catarrhalia, forkølelse (altid virus):

- mange vira, hyppigst rhinovirus; evt. adenovirus, myxovirus, (influenza A og B, parainfluenza virus (kilde SSI))
- komplikationer: bakteriel sinusitis, otitis media og tonsillitis.
- rhinovirus: **non-enveloped, ssRNA** virus. Over hundrede immunologisk forskellige grupper findes (ikke long-lasting immunity). **Inficerer respiratoriske epithelceller**. Smitter ved **indirekte kontakt** og i mindre omfang ved dråbeinfektion
- **adenovirus:** nonenveloped, dsDNA, associeret med respiratoriske og øjeninfektioner hos mennesker. Pharyngitis hos børn.
- Myxovirus: enveloped RNA virus. To grupper: orthomyxovirus (**influenza virus**) og paramyxovirus (**parainfluenza virus**, respiratory syncytial virus **RSV**, mumps og measles)

Sinusitis, bihulebetændelse:

- mange bakterier, hyppigst pneumokokker, hæmolytiske streptokokker og *H. influenzae*.
Typisk sinusitis forløb: viral infektion (gør forsvar svagt) efterfulgt af bakteriel.

Virus: rhinovirus, adenovirus, myxovirus.

Bakterier: Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes (eller orale bakterier)

Otitis media

- rhinovirus m.fl.; *S. pneumoniae, H. influenzae*

Influenza

- influenzavirus A & B (har segmenteret genom, kan ændre sig ved replikation, ændre H (hemagglutinin) og N (neuraminidase). Shift and drift.
- Influenza A virus er ssRNA, mange subtyper, dråbesmitte
- symptomer: efter en inkubationstid på 3-4 dage udvikles symptomer på influenza med pludselig høj feber, kulderystelser, muskelsmerter og hovedpine. Ofte er der også forkølelse og tør hoste. Varighed: 3- 4 dage.
Efterfølgende ofte langvarig træthed og hoste (1-2 uger). Ikke alle bliver syge; ved et A-udbrud vil ¼ af tilfældene være subkliniske, ¼ vil få forkølelseslignende symptomer og kun ½ vil få typisk influenza.
- komplikationer: viruspneumoni eller sekundær bakteriel pneumoni.
- forebyggelse: inaktiveret vaccine
- optræder i epidemier: antigenic shift (influenza A) / antigenic drift (både A og B). En typisk epidemi topper i løbet af 2-3 uger og varer sjældent mere end 6-8 uger. De fleste epidemier skyldes type A, som også er en udbredt dyrepato-gen hos mange pattedyr og fugle; pandemier er set – også kun med type A.

Influenzalignende sygdom

- parainfluenzavirus, adenovirus, enterovirus/echovirus/coxsackievirus.(?nævne hvor mange)

Infektioner i nedre luftveje

Normalflora:

- hos raske mennesker er luftvejene perifert for strubehovedet (larynx) sterile.
- Infektioner i nedre luftveje: fra plica vocales og ned, ingen normalflora her, infektioner er tracheitis, bronchitis, pneumoni, lungeabscesser.

Akut bronchitis

- altid virus, især parainfluenzavirus og adenovirus.

Akut opblussen i kronisk bronchitis

- virale: som ovenfor
- bakterielle: især pneumokokker (*S. pneumoniae*) og *H. influenzae*

Pneumoni (infektion af alveole og omgivende lungevæv)

- virale:
 - børn: parainfluenzavirus, RSV
 - voksne: influenzavirus, adenovirus
- bakterielle: *Streptococcus pneumoniae*,
H. influenzae, *S. aureus* (sjældent), *Legionella*

pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.

Streptococcus pneumoniae

- gram positiv, alfa-hæmolytisk
- forekomst: kun hos mennesker
- smitteveje: kontakt- og dråbeinfektion; 10-30 % er bærere i svælget.
- patogenese: polysakkaridkapsel, der modvirker fagocytose samt forhindrer komplementangreb. > 80 kapseltyper med forskellig virulens. Stammer uden kapsel er ikke virulente. Har desuden sIgA proteaser. ("pneumoniae har en polysaccharidkapsel der modvirker phagocytose")
- årsag til 50% af alle pneumonier. Akut indsættende temperaturforhøjelse op til 40 gr., hovedpine og dyspnoe og svært medtaget almentilstand. Efter 1-2 dage optræder først tør hoste, siden mere ekspektorerende. Varighed 8-10 dage.
- komplikationer: empyem, sepsis, meningitis.
- forebyggelse: En vaccine med de 13 hyppigste kapseltyper indgår i børnevaccinationsprogrammet. Til patienter uden milt og til ældre > 65 år anbefales en polyvalent vaccine m. 23 af de hyppigste kapseltyper.

Haemophilus influenzae

- gramnegativ, ubevægelig, lille pleomorf, 0,3-0,5 µm x 0,5-1 µm, stav, fakultativ
- forekomst: normalflora i svælget.
- smitteveje: dråbe- og kontaktinfektion.
- patogenese: vigtigste virulensfaktor er **kapslen**. Virker antifagocytisk og kapsulate stammer er invasive. De inddeles i 6 serotyper, (a-f), hvoraf man kun vaccinerer mod b.. De fleste H. influenzae som optræder som en del af normal floraen er akapsulate typer.
- sygdomme:
 - Børn < 5 år: pneumoni.
 - Voksne (især ældre og kronisk syge): bronchitis, pneumoni.
 - Symptomer ved pneumoni: feber, hoste, dyspnoe og purulent ekspektoration.
- Alvorlige og sjældne er meningitis og epiglottitis af Hib
- forebyggelse: vaccine m. kapselpolysakkarid, serotype b, koblet til tetanustoxoid indgår i børnevaccinationsprogrammet.

Staphylococcus aureus

- svær pneumoni, der ubehandlet medfører lungeabscesser / empyem, med en høj mortalitet. Ses hos yngre voksne eller som sekundær pneumoni ved influenza hos ældre, kronisk syge eller patienter med diabetes mellitus (sukkersyge).

Legionella pneumophila

- forekomst: findes i vand (bl.a. i dentalunits). Bakterien trives godt ved temp. 30-45 grader og vokser i vandinstallationer.
- smitteveje: inhalation af aerosoler fra aircondition-anlæg, air-rotors, brusere, ultrasonic.
- patogenese: LPS i cellevæggen, et hæmolysin, et cytotoxin og en protease.
- sygdom: **legionærsygdom (lungebetændelse med mildere influenzasymptomer, feber, hovedpine, muskelsmerter, brystmerter, dyspnø, konfusion)**; svær interstitiel pneumoni, der optræder efter en inkubationstid på 5-6 dage. Det typiske billede er høj feber, kulderystelser, muskelsmerter, hovedpine og tør hoste, der senere bliver mere produktiv. Der kan ses

bevidsthedssvækkelse og konfusion og i svære tilfælde respirationsinsufficiens, shock eller nyresvigt. Mortalitet 15 %.

.- forebyggelse: Risiko er speciel høj i stillestående vand. Det er vigtigt at skylle rørsystemer med høj temp. > 70 gr. i vandsystemer.

Mycoplasma pneumoniae

- forekomst: 80 species, hvoraf kun 2 er humanpatogene
- smitteveje: dråbeinfektion.
- patogenese: membranproteiner, især P1. Adhæsion til receptorer på respirationsvejsepithelet - ødelæggelse af ciliefunktionen med afstødning af mucosa – inflammation i først bronchier, dernæst alveoler og bronchioler.
- sygdom: interstitiel pneumoni, som udvikles over nogle dage med langsomt stigende temperatur, hovedpine, tør hoste og dyspnoe. Feberen, der sjældent overstiger 38 gr., varer ubehandlet et par uger, men hoste, åndenød og træthed kan vare længere. Efter infektionen kan der optræde en bærertilstand, som kan vare i op til 3 mdr. Forekommer endemisk med epidemi hvert 4. år.

Chlamydia pneumoniae

- forekomst: mennesker, dyr og fugle.
- smitteveje: dråbeinfektion.
- patogenese: trænger ind i cellen ved endocytose.
- sygdom: pneumoni med samme symptomer som ved *Mycoplasma pneumoniae*. Mindre hyppig og der ses ingen epidemier.

Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis

- findes kun i dyr og mennesker
- smitemåde: via dråber og støv (inhalation af respiratoriske dråber)
- smittekilde: hyppigst patient med åben lungetuberkulose; højt antal dråber eller lang tids kontakt med den syge er nødvendig for at en infektion kan etableres.
- sygdom: tuberkulose (TB). Der skelnes mellem inficerede og syge. Globalt set er ca. 1/3 af verdens befolkning inficerede med TB, men kun 5 % udvikler sygdommen. (Latent og derfor ingen sygdomsudvikling eller smittefare)
 - Inkubationstiden er få år til livslang.
- Primærinfektionen, der ses hos ikke-immune mennesker foregår primært i lungerne med dannelse af en tuberkel. I reglen klarer værten infektionen, der falder til ro; men nogle få tuberkelbakterier overlever og kan reaktiveres ved nedsat immunforsvar. Symptomer er længerevarende feber (mere end 3 uger), nattesved, vægttab, træthed, hoste og opsyt evt blod.
- Hvis primærinfektionen ikke klares af værten, kan sygdommen have to forløb: progredierende lunge-TB eller miliær TB. Ved sidstnævnte ses spredning til mange organer, og der kan ses tarm-TB og tuberkuløs meningitis (er forbundet med høj mortalitet; selv ved adækvat behandling dør ca. 25%).
- Reaktiveret tuberkulose ses først mange år efter primærinfektionen, sædvanligvis hos ældre mennesker, hvis immunforsvar er svækket. Hyppigste lokalisation er apex af lungerne, men kan også ses i andre organer f.eks. knogler, CNS og tarm.
- behandling: min. 6 måneder med flere antibiotika.
- profylakse: vaccination med BCG vaccine, der indeholder en levende, svækket stamme. Er taget ud af børnevaccinationsprogrammet i Danmark.

- Bakterier tilhørende Mycobacterium tuberculosis kompleks: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*.

Kighoste/pertussis (akut tracheobronchitis): *Bordetella pertussis*

Strubehoste/croup/difteri: *Corynebacterium diphtheria*

Morbili/mæslinger: *paramyxovirus* (koplik spots i munden – hvis prik med rød rand, kan også linge noget efter en varizeller infektion eller blister).

Hygiejnise forholdsregler på tandklinikken

- 1) God håndhygiejne
- 2) Brug af handsker, mundbind og beskyttelsesbriller
- 3) Rengøring, desinfektion og sterilisation af instrumenter og apparatur.

Systemiske og øvrige infektioner

Definitioner:

Bakteriæmi: forekomst af bakterier i blodet.

Sepsis / septikæmi / blodforgiftning: bakteriæmi ledsaget af udtalte almensymptomer og ofte høj feber.

Septisk shock: sepsis med blodtryksfald og multiorgansvigt.

Bakteriæmi

- forbigående: ses fx med orale bakterier efter tandbørstning eller tandrensning. Hos mennesker med normalt immunforsvar fjernes bakterierne hurtigt af makrofager og neutrofile leukocytter, men hos immunsvækkede kan bakterierne give anledning til lokale eller systemiske infektioner.
- hyppigste bakteriæmiiform optræder i tilslutning til infektioner i urinveje, galdeveje og tarm.
- vedvarende bakteriæmi ses ved abscesser / lokale infektioner i lunger, milt, knogler, hjerte
- ætiologi: mange bakterier, især *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, non-hæmolytiske streptokokker, *Enterococcus faecalis* og Gram negative stave, fx *E. coli*.

Sepsis

- kan optræde ved ovennævnte bakteriæmier.
- langvarig sepsis kan ses ved ovennævnte tilstande med vedvarende bakteriæmi.
- alvorlig, ofte dødeligt forløbende sepsis ses ved: *S. aureus* og *Neisseria meningitidis*.

Septisk shock

- skyldes især Gram negative stave og deres LPS
- kan også forårsages af toxiner, der optræder som superantigener: toxic-shock-syndrom-toxin (TSST), der produceres af visse *S. aureus* stammer og erythrogen toxin, der dannes af nogle *S. pyogenes* stammer.
- disse toxinsyndromer, som er sjældne, betegnes toksisk shock syndrom.

Infektøs endocarditis

- Biofilmdannelse på hjertets endothelbeklædning (ofte hjerteklapper og chorda tendinae). Initieres ved bakteriæmi (adhæsion lettes, hvis der er beskadigelse, fx arteriosclerotiske hjerteklapper, kunstige hjerteklapper, hjertemalformationer)

- ætiologi: *S. aureus* (1/3 *staphylococcer*), non-hæmolytiske streptokokker (orale streptokokker, 1/3 streptokokker), enterokokker (1/6 enterococcer). (HACEK gruppen, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*, ca 10 %).
- Sjældent: *S. epidermidis*, + diverse andre. Ca. 10 % er dyrkningsnegative.
- diagnosen er baseret på feber, hjertemislyde, positive bloddyrkninger, embolier, positiv ekkokardiografi og makroskopiske tegn på infektion ved operation.
- inddeles i to former: akut og subakut / kronisk.
- **akut endocarditis skyldes *S. aureus*. Symptomer: akut indsættende med høj feber, dyspnoe og tegn på embolier eller meningitis.** Stor læsion af en eller flere hjerteklapper. Akut operation med udskiftning af den / de afficerede klapper er næsten altid nødvendig. Høj mortalitet på 40-50 %.
- **subakut / kronisk endocarditis skyldes non-hæmolytiske streptokokker eller enterokokker.** Symptomer: svingende temperatur omkring 38 gr. og influenzalignende symptomer gennem en eller flere måneder. Ofte forbundet med større vægttab. Diagnosen stilles ofte sent pga. de vage symptomer, og først når der optræder symptomer på kardiell inkomensation i form af fx dyspnoe, indlægges patienten. Kan i reglen behandles med langvarig antibiotikaterapi, kun få bliver opereret med udskiftning af hjerteklappen.
- proteseklapendocarditis skyldes oftest *S. epidermidis* og enterokokker. Infektionen forløber hyppigst subakut, men kan pludselig blive akut, hvis der indtræder en større løshed af klappen, og operation er oftest nødvendig, da antibiotikabehandling alene sjældent er tilstrækkelig.
- profylakse: ikke evidensbaseret men benyttes i nordiske lande inden orale indgreb med risiko. (antibiotika, oral health care der mindsker inflammation, rensning med clorhexidin inden oral intervention. *Risikopatienter: tidligere endocarditis, hjerteklapprotoser, medfødte hjertesygdomme, protesemateriale i hjertet ifm behandlinger. Profylakse gives til disse pt kun ved tandindgreb med risiko for blødning. Lokalbedøvelse er ikke indikation for antibiotika profylakse.*

Tabel 7.4 Antibiotikaprofylakse ved procedurer relateret til mund, tænder og ved indgreb med tegn på aktiv infektion i trachea og eosophagus

	Voksne	Børn
Tbl. amoxicillin, 1 time før indgreb	2 g	50 mg/kg
Penicillinallergi: Tbl. Clarithromycin, 1 time før indgreb	500 mg	150 mg
Eller hvis p.o. ikke er muligt vælges:		
Inj. ampicillin, 30 - 60 min før indgreb	2 g	50 mg/kg
Penicillinallergi: Inj. Clindamycin, 30 - 60 min før indgreb	600 mg	20 mg/kg
Eller		
Inj. vancomycin givet over 1 - 2 t før indgreb	15 mg/kg	20 mg/kg

- Kliniske tegn på endocarditis: petekkier i ganen (blodprop med bakterier), ses også på neglene
- Komplikationer: pneumoni, osteomyelitis, meningoencephalit.

Cerebral absces

- hjerneabsces
- ses ved spredning fra lokal infektion i mellemøre eller bihuler (eller meget sjældent mundhule), spredning via blodbanen (fx lungeinfektioner, endocarditis), posttraumatisk eller postoperativt etc.
- ætiologi: mange, men oftest anaerobe bakterier og streptokokker, især non-hæmolytiske.
- symptomer: hovedpine, af og til feber, afhængig af lokaliseringen og størrelsen forskellige udfald såsom lammelser, nedsat syn, personlighedsændringer, påvirket hukommelse etc., evt. bevidsthedstab og epilepsi.

Meningitis

- hjernehindebetændelse
- ætiologi: *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker), *Neisseria meningitidis* (meningokokker), *Haemophilus influenzae* b (Hib), evt. virus
- symptomer: hurtig udvikling, kraftig hovedpine, høj feber, opkastning, nakkestivhed, pettekier, sløret bevidsthedsniveau
- smitte: som led i andre betændelsestilstande, fx otitis media → bakterier over i blod → hjernehinder.
- forebyggelse: vaccination mod pneumokokker og Hib (Hib indgår i børnevaccinationsprogrammet); antibiotika til kontakter ved fund af Hib-meningitis

Diarré

- et symptom
- gastroenteritis; fødemiddelforgiftning ved enterotoxinproduktion
- virus: fx adenovirus, rotavirus, norovirus (nøgen, RNA, lille, smitte fra person-til-person) (roskildesyge)
- bakterier: fx *Escherichia coli* m.fl.; *Clostridium difficile* ved antibiotikaassocieret diarré* (*Campylobacter* – smitte fra kødsaft fra rå kylling, *Salmonella*, madforgiftning ved fx *S. aureus*).
- kan også skyldes parasitter (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *cryptosporidium*, skyldes dårlig hygiejne).
- Smitte kan også ske via drikkevand.

Håndsprit virker ikke uden lipidkappe og sporer kan ligge på klinikken.

**Clostridium difficile infektion, CDI: toxiner fra Clostridium difficile (bakterie der vokser bedst iltfattigt) → giver problemer hos pt i antibiotikabehandling, (rykket tarmflora balance) → diarré og tarmbetændelse. Clostridium difficile, er gram positiv, anaerob og kan smitte danne sporer (smitter via afføring, forurenede overflader). Forebygges ved begrænsning af brug af bredspektret antibiotika og god håndhygiejne.*

Tetanus

- stivkrampe
- *Clostridium tetani*: sporedannende Gram positive anaerob stav; findes i jord og støv; bakterien udskiller exotoxin = *neurotoxin som hæfter sig til nerver i sårområdet* (rens derfor alle sår!) og transporteres via nervebaner til CNS og hæmmer normal aktivitet af især motoriske nerver (blokkerer hæmmende signalstoffer i synapse) → kramper i tværstribet muskulatur, muskelspasmer i ansigt, trismus, synkebesvær, stivhed, smerter, spændt ryg.
- forebyggelse: vaccination (indgår i børnevaccinationsprogrammet; booster hvert 10. år)

Infektioner i mundhulen samt spredning herfra

Virale infektioner i mundhulen

Herpesviridae: DNA virus (dobbeltstrenget; kappebærende, symmetrisk struktur, alle herpesvirus ligner hinanden men giver forskellige symptomer)

De 5 medlemmer: Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) og Herpes-6 virus (HHV-6). Struktur: viralt genom bestående af DNA, kubisk symmetri og kappebærende.

Herpes simplex virus (HSV)

- dobbeltstrenget DNA virus

- to typer: HSV-1 og HSV-2

- give anledning til recidiverende/tilbagevendede infektioner (latent infektion er infektion der «gemmer» sig i kroppen. Virusgenomet er en integreret del af værtcellens genom, men der sker ikke virusproduktion; reaktivering: stress, hormonel ubalance, feber, UV stråling, svækket immunforsvar)

- smitteveje: kontaktsmitte, seksuel smitte, vertikal transmission (mor til foster)

- sygdomme:

HSV-1: 'overvejende over bæltstedet'. Primær infektion: herpes labialis (forkølelsessår), gingivostomatitis, herpes conjunctivitis/keratitis, eksema herpeticum, herpes whitlow (infektion i finger/neglerod), herpes encephalitis.

HSV-2: 'overvejende under bæltstedet'. Genital herpes, perianal herpes, herpes neonatorum, herpes meningitis. Kan også give orale infektioner, men ikke nær så hyppigt som HSV-1.

- behandling: acyklovir.

Varicella-zoster virus (VZV)

- smitteveje: OBS luftbåren smitte, dråbesmitte og i sjældne tilfælde vertikal transmission

- Primær infektion: variceller/skoldkopper. Inkubationstid: 15-20 dage. Feber, pleomorft udslæt med vesikler, der går over i sårskorper.

- komplikationer: varicelnpneumoni hos immunsvækkede; kongenit varicella syndrom, neonatal varicella.

- Reaktivering: herpes zoster (helvedesild).

- komplikation: postherpetiske neuralgier meget almindelige, hurtig behandling (72 timer) er derfor vigtigt.

Svampeinfektioner i mundhulen

Candida albicans (gærsvamp)

- inddeles i akutte og kroniske infektioner

- akut: pseudomembranøs, erytematøs

- kronisk: pseudomembranøs, erytematøs, hyperplastisk

- symptomer: ingen eller svie, brænden, tørhed.

- disponerende faktorer: nedsat immunforsvar, generelle og lokale faktorer

- ses hyppigt hos nyfødte ældre, pt med nedsat immunforsvar eller under AB behandling, hyppigst på gane og tunge.

Antimykotika

Kun azoler (hæmmer ergesterolsyntese og ændret membranpermeabilitet, eksempler er miconazol, flucanazol) og polyener (binder til ergesterol og beskadiger membran (fingicid)); eksempler er nystatin, amfotericin B).

Bakterielle infektioner i mundhulen mv.

Staphylococcus aureus

- mucositis / angulær cheilitis (hyppig og langvarig, afhænger typisk af alder; kan også skyldes candida albicans særligt hos ældre)
- desuden postoperative sårinfektioner, abscesser, impetigo/børnesår, osteomyelitis, pneumoni, infektiøs endocarditis, fødemiddelforgiftning (enterotoxinproducerende stammer), toksisk shock syndrom, sepsis
- *S. aureus* kan også udgøre del af normalfloraen, ca. 30% bærer i vestibuli nasi. (En typisk hudbakterie)
- grampositive kokker i hobe, fakultative
- danner koagulase, hæmolyzin, leucocidin (dræber granulocytter), og evt enterotoxin, toxic shock syndrome-toxin m.fl.
- 90% af alle *S. aureus* producerer betalactamase:
- MRSA: methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (modul 4)

Infektioner i spytkirtler

Omfatter infektioner af glandula parotis (hyppigst) eller glandula submandibularis.

Virale: hyppigst parotitisvirus, men andre virus ses: HIV, CMV, coxsackievirus.

Parotitisvirus tilhører paramyxoviridae

- RNA virus (enkeltstrengt, lineært med negativ polaritet; kappebærende).
- sygdom: parotitis (fåresyge); efter en inkubationstid på 16-18 dage optræder feber og hævelse af glandula parotis hos 70 % af de inficerede – hos 30% er infektionen subklinisk.
- komplikationer: meningoencephalitis (evt. høretab); efter puberteten hos drenge ses hos 10-20% orchitis (infektion af testes, som kan medføre sterilitet). Komplikationer sjældne efter indførelse af MFR vaccinen.
- forebyggelse: levende, svækket vaccine (indgår i MFR vaccinen)

Bakterielle: *S. aureus*, streptokokker, anaerobe bakterier

- symptomer: hævelse, smerter, ømhed og evt. feber.

Infektioner i bindevæv/knogler

Odontogen abscess / flegmone

- abscess: velafgrænset pusansamling med udspring i tænder / apikal parodontitis eller parodontium / marginal parodontitis
- flegmone: mere diffus udbredelse af pus
- ætiologi: polymikrobielle; orale bakterier, især anaerobe species (*Prevotella* og *Fusobacterium*) og orale streptokokker

- behandling: drænage; antibiotika anvendes kun ved påvirket almentilstand eller stor spredningsrisiko

Ludwigs angina

- skyldes oftest: *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* og anaerobe *Streptococcus* species
- ses efter odontogen infektion eller efter ekstraktion (90 % har et odontogent fokus)
- infektion, der spreder sig bilateralt i regio sublingualis, regio submandibularis. Er akut livstruende og kræver langvarig antibiotikabehandling.

Otitis / osteomyelitis

- inflammation af den medullære kavitet i mandiblen/maxillen med mulig involvering af cortex og Periost, infektion i knoglen
- sjælden; ses hyppigere i mandiblen end i maxillen
- prædisponerende faktorer: lokalt traume, kirurgisk indgreb, radioterapi i hoved/hals region, knoglesygdomme, nedsat immunforsvar.
- skyldes oftest blandingsflora med **anaerobe bakterier, især *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Peptostreptococcus***; sjældent *S. aureus*.
- opstår ved spredning fra infektion i det tilstødende væv
- akut/kronisk infektion
- symptomer: smerter, feber, nerveaffektioner, ødem – senere løse tænder, hævede lymfeknuder og røntgenforandringer.

Aktinomykose

- granulomatøs infektion i bløddele, som oftest er kronisk; 90% er cervikofaciale og især lokaliseret submandibulært
- prædisponerende faktorer: odontogene infektioner, ekstraktioner, lokalt traume.
- skyldes *Actinomyces israelii* hos > 90%; andre: *Actinomyces naeslundii* / *A. viscosus* m. fl.
- sygdom: langsomt udviklende velafgrænset absces med granulationsvæv og fistler (rørformet forindelse mellem ydre og indre kropsoverflade)
- symptomer: smerter, feber, hævede lymfeknuder og evt. trismus
- diagnose: pus med svovlkorn og forgrenede Gram positive stave.



Mikrobiel homeostasis/residentflora/normalflora – balance!

En forskydning i balancen pga. systemiske eller lokale forhold åbner døre for opportunistiske patogener.

Mikrobiologisk flora afhænger bl.a. af alder

Yngre: fakultativt anaerobe: **streptokokker, actinomyces, neisseria, haemophilus**

Strikt anaerobe (tiltager som regel med alder): veillonella, prevotella, fusobakterier (faktisk en del af normalfloraren)

Systemiske faktorer	Lokale faktorer
<ul style="list-style-type: none"> • Alder: For tidligt fødte: umodent immunforsvar, manglende Ig Ældre: nedsat antal T-lymfocytter, og proliferation af T celler, nedsat antistof respons, ændrede slimhinder, ændret fornemmelse for tørst, nedsat turnover • Sygdomme: Diabetes; Cancer, leukæmier (immunsupprimerede – opportunistiske infektioner); Autoimmune sygdomme • Medicin: Antibiotika (forskydning, overvækst af gram negative bakterier); Steroider; Immunsuppressive terapi 	<ul style="list-style-type: none"> • Protoser: <i>Candida albicans</i> (særligt svampe, men hvis bakterier, <i>S. aureus</i>(hudbakterie) • Implantater: Risiko for biofilmdannelse, periimplantitis, polymikrobiel infektion inkl anaerobe og aerobe gram negative bakterier. • Xerostomi/reduceret spyttflow: Nedsat clearance, øget mængde opportunister.

Akut nekrotiserende ulcerativ gingivitis (ANUG)

- Destruktion/ulceration af epithel junction og interdental papil
- Dårlig hygiejne, røg, diabetes, dårlig ernæring
- Spirokæter og fusiformebakterier

Noma(cancrum oris)

- Ædende sår
- Starter med ANUG og fortsætter som denne
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* osv.
- Reduceret bakteriel diversitet
- Børn

Glossitis (klinisk betegnelse for betændelse af tungen)

- Hyperkeratinisering --> lettere adhæsion for bakterier (den ene form)
- Atrofisk (tyndere epithel) (den anden form)
- Mikrobiologi: *Candida* spp.

Svampe infektioner

- *Candida albicans* (85 % af alle svampeinfektioner); man bruger fuconazol mod *C. albicans*.
- Cellulær immunitet beskytter

Virale infektioner overført via blod

Smitteprocent: HBV 30 %, HCV 3 % og HIV 0,3 % (afhænger dog også af mængden af blod etc.)

Hepatitis B, C og D virus

Hepatitis forårsager leverbetændelse, men det er 5 forskellige virus familier. Klinisk diagnose definerer dem.

Hepatitis B virus (HBV)

- DNA virus (cirkulært, delvis dobbelstrengt; kappebærende/envelope). Virus er cylindrisk (med en diameter på 42 nm, diameter af kaspidet er 25 nm). I nukleokapsidet findes core-antigen og i kappen findes surface antigen.
- smittemåde: blod, seksuelt, perinatalt. Inficerer hepatocytter
- sygdom: inkubationstid 40-120 dage. Klinisk hepatitis hyppigere med alderen. Kronisk infektion hyppigst efter asymptomatisk infektion. Akut infektion kan være med feber, kvalme, mavesmerter, gulsot eller subklinisk.
- komplikationer: kronisk bærertilstand (HBsAg positiv), kronisk aktiv hepatitis (HBeAg positiv), levercirrhose, hepatocellulært carcinom
- HBV kan behandles med interferon og med antivirale midler i form af revers transkriptase-hæmmere.
- forebyggelse: vaccine bestående af rekombinant HBsAg. Kan også anvendes som post-exposure profylakse (fx efter stikskader). Hygiejne, undgå stikskader, bortskaffelse af stikkende/skærende instrumenter, ved stikskade vaske og rense med ethanol.

Hepatitis C virus (HCV)

- RNA virus (ssRNA, kappebærende)
- smittemåde: blod, (seksuelt)
- sygdom: inkubationstid 4-20 uger (gennemsnit 6-8 uger). Mange asymptomatiske og mildt forløbende infektioner men stor risiko for etablering af persisterende, kronisk infektion (>50%).
- komplikationer: kronisk infektion, levercirrhose, hepatocellulært carcinom.
- ingen vaccine.

Hepatitis D virus (HDV)

- defekt RNA-virus: kræver HBV som hjælpevirus; dvs. HDV eksisterer kun som superinfektion hos hepatitis B virus inficerede
- smittemåde: blod, seksuelt
- sygdom: aggraverer HBV infektion

HIV virus

Human immunodeficiency virus (HIV):

- tilhører retrovirusfamilien; revers transkriberende RNA virus; kappebærende

Smitemåde: blod, seksuelt, vertikalt (transplacentalt), perinatalt eller via modermælk.

Sygdom: 1-6 uger: akut infektion (evt. asymptomatisk): feber, myalgier, exanthem (udslæt), serøs meningitis

- 1-20 år: klinisk latent (CD4-tal typisk 200-500), med persisterende viræmi: evt. seborrhoisk dermatit, oral candidiasis, lymfadenopati.
- AIDS (CD4-tal typisk <200) (HIV er årsag til AIDS): HIV-infektion og samtidig fx en af følgende:
 - tumorer: Kaposi sarkom, primært lymfom
- parasit infektioner
- svampeinfektioner (fx Candida-infektioner)
- bakterielle infektioner, fx tuberkolose, atypiske mykobakterier
- virale infektioner fx CMV
- Prognose afhængig af CD4-tal og viræmi (antal HIV-RNA kopier i plasma)

Behandling:

- RT-hæmmere:
- nukleosidanaloger, fx. azidothymidin/zidovudine (Retrovir)
- non-nukleosidanaloger, fx efavirenz
- Protease-hæmmere, fx indinavir
 - HAART – highly active antiretroviral treatment:
 - 3 stoffer fra mindst 2 af ovenstående grupper givet samtidigt
 - Behandlingsmål: total suppression af HIV-viræmi

Profylakse:

- UNDGÅ EKSPPOSITION: anvend handsker; forebyg stikskader
- Post-exposure profylakse: HAART i 4 uger en mulighed hvis iværksat indenfor 48 timer efter exposition for HIV, fx efter stikuheld.
- Vertikal transmission kan forebygges ved behandling af mor/barn perinatalt


MODUL 3: Mundhulens Mikrobiologi

Samspil mellem mikroorganismer og vært ved sunde forhold i mundhulen og ved udvikling af caries og parodontale sygdomme.

Mundhulens mikroflora: Blandingsflora!

Variation i sammensætningen (kokker+stave+spirokæter, grampositive+gramnegative, fakultative + anaerobe (meget få strikt aerobe), bevægelige+ikkebevægelige). 700 er fundet.

Lokation i mundhulen	Bakterier
<p>Kindslimhinde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lav bakteriel densitet, domineret af fakultative bakterier • Regulerende faktorer: salivafflow; bakteriel adhæsion til epitheliale receptorer; epithelafstødning 	<p>Orale streptokokker, <i>S. sanguinis</i> og <i>S. mitis</i> dominerer, <i>S. salivarius</i>.</p> <p><i>Neisseria spp</i> <i>Haemophilus spp</i> <i>Micrococcus spp.</i> <i>Stomatococcus spp.</i></p>
<p>Tungerryg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Høj bakteriel densitet, domineret af både anaerobe og fakultative bakterier • Regulerende faktorer: lavt salivafflow omkring papiller; bakteriel retention ved mekanisk kraft; bakteriel adhæsion til epitheliale receptorer; epithelafstødning 	<p>Orale streptokokker (ca 50 %) (især <i>S. mitis</i> og <i>S. salivarius</i>)</p> <p><i>Actinomyces spp</i> (gram positiv stav – ca 25 %)</p> <p><i>Veillonella</i> (gram negativ anaerob kok)</p> <p>(<i>Lactobacillus</i>) Peptostreptokokker <i>Haemophilus spp.</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> (Gram negative anaerobe kokkoide stave) <i>Fusobacterium spp.</i></p>
<p>Tandoverflade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaqueakkumulation; domineret af facultative gram-positive bakterier; saccharolytisk metabolisme • Regulerende faktorer: salivafflow, bakteriel adhæsion til receptorer i pelliclen; non-afstødende overflade; dannelse af supragingival plak (i den supragingivale plak findes den største variation mellem individer, individuel indsats ift mundhygiejne har eksempelvis en stor betydning). 	<p>Orale Streptokokker (sanguinis, oralis, mitis, gordonii) (over 90 % orale streptokokker)</p> <p><i>Actinomyces</i> (<i>oris, naeslundii, odontolyticus</i>) <i>Veillonella spp</i> <i>Propionibacterium spp</i> <i>Haemophilus spp</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
<p>Gingival sulcus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plakakkumulation ved mekaniske krafter og adhæsion; høj bakteriel densitet og diversitet; domineret af anaerobe gramnegative bakterier; 	<p>Streptokokker (<i>S. intermedius</i>)</p> <p><i>Actinomyces spp</i> <i>Eubacterium spp</i> <i>Prevotella spp</i> <i>Fusobacterium spp</i></p>

<p>proteolytisk metabolisme dominerer; bevægelige; bakterier med kapacitet til at undvige værtsforsvar (kapsel, leukotoxin)</p> <ul style="list-style-type: none"> Regulerende faktorer: intet salivaflow; gingival exudate oozin; dannelse af subgingival plak; løs og fastbunden plak. 	<p><i>Veillonella spp.</i> <i>Capnocytophaga spp</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Selenomonas spp</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Prophyromonas spp</i>  <i>Treponema spp.</i> <i>Tanerella spp.</i></p>
<p>Saliva:</p>	<p>Saliva har ikke "sin egen" mikroflora. Det er alt sammen noget der er "skyllet" af fra de andre overflade. Sammensætningen af bakterier i saliva minder dog ret meget om tungeoverfladen (tungen fylder også ret meget i mundhulen).</p>

Nøglebegreber til Normalflora:

Normalflora / resident flora [= modul 1]

- permanent / transient flora
 = karakteristisk blanding af mikroorganismer der er i balance med hinanden og tilpasset det specifikke lokale miljø
- homeostase: stabil miljøtilpasset sammensætning af mikroflora
- forskellig sammensætning og omfang på forskellige lokalisationer

Normalfloraen er gavnlig for værten da den

- beskytter mod udefrakommende mikroorganismer, "first line of defense" via konkurrence om næringsstoffer, receptorer og udskillelse af væksthæmmende stoffer = kolonisationsresistens = beskyttelse mod patogene mikroorganismer
- medvirker til fordøjelse og optagelse af næringsstoffer
- syntetiserer K-vitamin og B-vitamin
- stimulerer immunsystemet.

Normalfloraen kan dog også forårsage endogene infektioner ved indføring i væv/blodbane eller ved indbyrdes forskydninger (skæv balance).

Normalfloraen består af en permanent flora, der er tilpasset de lokale økologiske forhold på den givne lokalisation, og en transient flora. Den permanente flora udgør en barriere mod den transiente evt. patogene mikroflora, såkaldt kolonisationsresistens. Den permanente flora kan dog selv blive sygdomsfremkaldende ved uheldig forskydning af floraens sammensætning eller ved introduktion i sædvanligvis sterile områder som væv og blodbane (endogene infektioner forårsaget af opportunistiske patogener). Under normale forhold er floraen dog harmløs eller ligefrem gavnlig, idet den producerer K- og B-vitamin, medvirker til fordøjelsen og stimulerer immunapparatet.

Undersøgelse af mundhulens mikroflora [gennemgås til øvelseskurset]:

- prøvetagning
- transport

- identifikation:
 1. mikroskopi og dyrkning
 2. serologiske metoder
 3. genetiske metoder

Nøglebegreber til Mundhulens økologi:

Økosystem: Et udsnit af naturen hvor de enkelte dele er i balance og tilpasset det lokale miljø

- mundhulen er et åbent økosystem, der kontinuerligt udsættes for udefrakommende mikroorganismer
(det kræves at de nye mikroorganismer passer ind i miljøet ift. fysiologiske forhold, vækstforhold, overfladeforhold og øvrige forhold)

Stor variation i sammensætningen af mundhulens mikroflora afhængig af de specifikke lokale økologiske forhold

- **mellem individer**
- **på forskellige lokalisationer**
- **over tid**

Økologiske faktorer:

1. **Overfladeforhold**

- makroskopiske niveau: tand / slimhinde; retentionssteder
- mikroskopiske niveau: bakterielle adhæsiner / værtsreceptorer

2. **Fysiologiske forhold**

- temperatur – begrænset variation (som regel temp. Omkring 35-37 grader)

- pH – stor variation afhængig af bakteriesammensætning og –metabolisme

I saliva findes buffersystemer som begrænser udsvinget men i plak er der større udsving afhængigt af fødeindtag/plaktykkelse et.

pH udviklingen ændrer mikroorganismesammensætningen (ved konstant pH og tilføjelse af sucrose er florasammensætningen relativ stabil men hvis pH ændres vil de aciduriske bakterier (fx *S. mutans* og *Lactobacillus*) kunne trives.

I en patologisk poche ses pH stigning (omkring 7,2-7,5)

- ilt – stor variation afhængig af lokalisering, biofilmdannelse og metabolisme

Redoxpotentiale (ved manglende ilt ses negative værdier for Eh og vice versa).

Ved nedbrydning af ilt fås toksiske stoffer som superoxid anion og hydrogenperoxid. Hvis bakterier har katalase eller peroxidase (til nedbrydning af hydrogenperoxid) eller superoxid dismutase kan de overleve.

3. **Vækstforhold**

- vækstfaktorer i saliva, gingivalvæske og kosten (saliva er primær ernæringskilde for supragingivale bakterier og gingivalvæske for de subgingivale)
- væksthæmmende faktorer i saliva og gingivalvæske
- adhæsionsfremmende / -hæmmende faktorer i saliva og gingivalvæske
- bakterielle interaktioner med væksthæmmende / -hæmmende effekt
- deruodver molekyler fra værtens fødeindtag (fx sucrose)

4. **Øvrige forhold**, fx mundhygiejne, salivaflow (medicin der påvirker salivaflow), medicinindtag, antibiotika

Nøglebegreber til Dental biofilm / plaque:

Definition: Orale mikroorganismer indlejret i intermikrobiel substans, der sidder fast på tandoverfladen

Kemisk sammensætning: vand (80%) og tørstof (20%):

- protein (40-50%), kulhydrat (10-15%), lipid (10-15%) og mineraler (ca.10%)

Den intermikrobielle substans indeholder komponenter fra saliva, gingivalvæske, bakterier og føden
Bakteriearter i dental subgingival plaque: se Tabel 4.1 i Oral Microbiology and Immunology

Kolonisation af tandoverflader (dannelse af supragingival biofilm):

- 1) den erhvervede pellicel udfældes på alle tandoverflader fra komponenter i saliva, overvejende glycoproteiner
- 2) **adhæsion af bakterier vha.**
 1. uspecifikke bindinger (reversible, fx van der Waalske kræfter, elektrostatiske; svage)
 2. specifikke bindinger ("irreversible", "skylles" ikke så let af saliva) mellem adhæsiner på bakterieoverflader/fimbriae, fx proteiner (bl.a. lektiner) og receptorer på værtsoverflader, typisk komponenter i pelliclen

Adhæsionsmekanismer: Adhæsiner (overfladestrukturer, glycocalyx/kapsel – polysaccharid, fimbria/pili, protein). På en tandoverflade er receptorerne komponenter i pelliclen (salivaproteiner herunder glycoproteiner, prolinrige proteiner, glycosyltransferase/dextran, lysozym, amylase, sIgA, statherin)

- 3) **coaggregation** mellem adhærerede og nyttilkomne bakterier (her begynder det at blive mere "farligt"; *Fusobacterium nucleatum* kan binde til stort set alt og spiller en vigtig rolle i bakterieaggregation)
- 4) **vækst** af adhærerede bakterier (multiplikation)
- 5) konsolidering af biofilmen vha. **intermikrobiel substans** med bl.a. bakterielle produkter som ekstracellulære polysaccharider
- 6) = biofilmdannelse / plaquedannelse (der er kanaler i plakken så den er ikke fuldstændig kompakt).

- NB. salivære eller andre produkter, fx glycoproteiner ("agglutininer") kan agglutinere bakterier og forhindre kolonisation af tandoverflader

Dannelse og struktur af subgingival plaque

- Nedvækst fra supragingival plak eller deling af efterladte bakterier og rekolonisation fra parodontale væv
- løst (*anaerobe og gramnegative i den løsbundne*) og fast bundet zone

Bakteriel adhæsion til slimhindeoverflader ved direkte adhæsion til epitelceller

Udvikling i mundhulefloraens sammensætning gennem livet afhænger af økologiske forhold, herunder tilstedeværende overflader (**frembrud og tab af tænder**)

Udvikling i sammensætningen af supragingival plaque: Udviklingen af plaque på tandoverflader starter supragingivalt, typisk i relation til tandkødsranden. På en ren tandoverflade starter udviklingen ved at bakterier adhærer til pellicelen. Herefter følger deling af bakterier på overflade samtidig med at nye bakterier fortsat adhærer til plaquen under udvikling. Hvis plaquen ikke forstyrres, vil den udvikles over ca. en 2-ugers periode i 3 faser. Første fase er domineret af Gram-positive kokker og stave samt Gram-negative kokker. I 2. fase tilkommer Gram-negative stave og filamenter og i 3. fase dukker bevægelige Gram-negative stave og spirokæter op. Bakterier som kan medvirke ved caries er: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus species*.

Udvikling i sammensætningen af subgingival plaque: Nedvækst af supragingival plak. Subgingival findes både løs og fastbunden plak (to zoner). Mikrofloraen er domineret af anaerobe proteolytiske gram negative bakterier (imt supragingival som domineres af gram positive og fakultative). Bakterieslægter der ses: *Fusobacterium* (stav); *Porphyromonas*(stav); *Campylobacter*(stav); *Treponema* (spirokæter). Udvikling gennem bakteriekomplekser, gul, grøn og violet, orange, og rød. (figur 7.4 i Oral Microbiology and Immunology)

Nøglebegreber til sygdomsudvikling i tænder og det marginale parodontium

Plaquehypoteser:

Den uspecifikke	Den specifikke	Den økologiske
Den samlede mængde plak (kvantitet, oral hygiejneniveau frem for kvalitet, komposition) er årsag til sygdomsudvikling Oral hygiejne og plakkontrol er behandling; endnu basis for behandling af parodontale sygdomme; delvis afvist ift. udvikling af caries.	Enkelte specifikke bakterier er årsag til sygdomsudvikling; sygdomsudviklingen afhænger af tilstedeværelse og mængde af en bestemt specifik bakterie i plakken, som er mere virulent end andre. Ligesom i resten af kroppen, den logik der siger at bestemte bakterier giver bestemte	Sygdomsudvikling skyldes forskydning i de økologiske forhold / homeostasen i biofilmen med overvækst og øget metabolisme af visse grupper bakterier med vævsnedbrydende potentiale = dysbiosis (metabolismen / vævsdestruktionen er forskellig for caries og parodontale

<p>Men dette kan ikke forklare sygdomme hos pt. med god mundhygiejne.</p> <p>Ift gingivitis – plakfjernelse*</p>	<p>infektioner (isoleringsmetode) Eks.: Porphyromonas gingivalis og Aggregatibacter actinomycetemcomitans ved parodontitis Streptococcus mutans ved caries Behandling rettes mod patogenerne; antibiotika mod parodontitis associerede bakterier (delvis afvidt for behandling af parodontitis)* Clorhexidin-rens mod streptococcus mutans (delvis anvendt ved caries behandling); diskussion om vaccine* Ikke alle syge pt. har mange af disse og hos raske fandtes disse også.</p>	<p>sygdomme) Caries skyldes saccharolytisk metabolisme, syreproduktion og lavt pH. Kost/nedsætte sukkerforbrug, plakfjernelse (med et andet rationale, nemlig at reducere biofilmdannelsen, vi forstyrrer biofilmdannelsen, men med de formål at de patogener ikke lever der), undersøge spytets buffersystemer (cariesudvikling)* Parodontitis skyldes øget gingivalvæskeflow som fremmer proteolytisk metabolisme og produktion af toksiske metabolitter.* Prevention og behandling rettes mod vækst og aktivitet af bakterier og saccharolytisk og proteolytisk metabolisme ved inhibitorer. Genoprettelse af mikrobioel homeostase med probiotics. Sammensætning af bakterier ændrer sig.</p>
--	---	--

*HVIS man skulle påføre plakhypoteserne på gingivitis, parodontitis og caries


Caries: fjernelse af plak reducerer risiko for cariesudvikling. Men dette forklarer ikke sygdom hos patienter med god mundhygiejne. Ift den specifikke er S. mutans mere virulent, og Clorhexidin-rens anvendes delvist ved caries behandling mod streptococcus mutans. Dog kan caries forekomme ved tilstedeværelse af andre bakterier. Den økologiske inddrager mange faktorer, herunder salivaflow og kosten/sukkerforbrug som påvirker bakteriesammensætningen. Sucrose fermenteres af bakterier. Dannelse af desuden intra- og ekstracellulære polysaccharider. Syren virker som substrat for nogle bakterier og hæmmer vækst af andre bakterier. Acidogene og aciduriske bakterier favoriseres og balancen er altså ændret.

Parodontitis: den uspecifikke hypotese er endnu basis for behandling, da plakmængden spiller en væsentlig rolle, men ikke er den eneste faktor. Ift den specifikke hypotese er Porphyromonas gingivalis og Aggregatibacter actinomycetemcomitans særligt virulente og betydelige ved parodontitis marginalis og i behandlingsøjemed benyttes antibiotika rettet mod disse. Men parodontitis opstår også uden tilstedeværelse af disse bakterier. Den økologiske inddrager faktorer som gingivalvæsken, der øges ved inflammation som skyldes øget plakmængde pga ringe mundhygiejne. I gingivalvæske findes proteiner som fremmer proteolytisk metabolisme og produktion af toksiske metabolitter. Proteolytisk metabolisme resulterer bl.a. i vævsdestruktion og lidt øget pH.

Virulensfaktorer [= modul 1]

- kolonisation
- multiplikation
- invasion
- unddragelse af værtsforsvar
- vævsdestruktion

Kolonisation

- uspecifik / specifik binding 
- **adhæsiner – ofte proteiner (fx lektiner) på pili/fimbriae, teicosyre, glycocalyx**

Multiplikation

- tilgængelige vækstfaktorer (generelle, specifikke)
- ilt, pH, temperatur

Invasion

- uspecifik – ved defekt i epiteloverflade (i princippet alle mikroorganismer)
- **specifik – specifikke mikroorganismer adhærer til og invaderer værtsceller**

Unddragelse af værtsforsvar

- destruktion af immunceller/vævskomponenter, fx Ig-proteaser, leucotoxin
- beskyttelse mod fagocytose, fx vha. kapsel, komplementinaktivering
- antigen variation; intracellulær beskyttelse (overlevelse i fagocytter)

Vævsdestruktion

- direkte celle- og vævsbeskadigelse
 - enzymer
 - cytotoxiske metabolitter
 - toxiner
 - exotoxiner – secerneret til omgivelser af levende bakterier; ofte celle-/vævsspecifikke (bacteriociner toksiske for andre bakterier)
 - endotoxin / LPS (lipopolysakkarid) del af Gramnegativ cellevæg væsentligst; frigives primært ved celledød; uspecifik aktivering af inflammation
- indirekte celle- og vævsbeskadigelse
 - immunpatologiske reaktioner

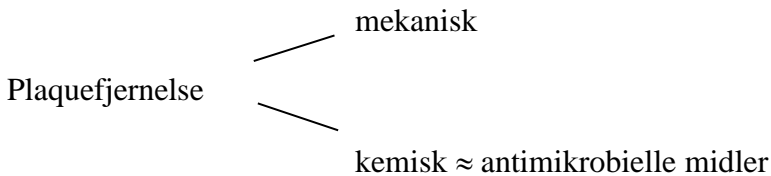
Specifikke vævsdestruktive virulensfaktorer ved caries

- **kulhydratmetabolisme – syredannelse**
- **transportsystemer for kulhydrater**
- **produktion af intra- og ekstracellulære polysaccharider**
- **aciduri**

Specifikke vævsdestruktive virulensfaktorer ved marginal parodontitis

- enzymer, især proteolytiske
- cytotoksiske metaboliske produkter
- toksiner (exo- og endotoksiner (LPS))
- evt. invasion
- induktion af indirekte celle- og vævsbeskadigelse via immunsystemet

Nøglebegreber til antimikrobielle midler



Antimikrobielle midler

- plaquereducerende/plaquehæmmende stoffer
- antiplaque midler
- anti-gingivitis midler

Klorhexidin

- binder til slimhindeoverflader og frigives langsomt i aktiv form = substantivitet
- ødelægger mikroorganismers cytoplasmamembran; påvirker desuden forskellige dele af bakteriel metabolisme
- kan reducere plaquedannelse, men ikke fjerne etableret plaque/biofil,

Fluorid

- primært lokal effekt på de- og remineralisering af tandoverflader
- hæmmer bakteriel metabolisme, herunder sukkertransportsystemer og glycolyse (hæmmer enolase)

Øvrige

SAU 8 - 10, uge 12 - 14

8. **Beskriv de forskellige interaktioner mellem orale bakterier og henholdsvis saliva og gingivalvæske, der har betydning for bakteriernes tilstedeværelse i mundhulen / på tandoverflader. (Adhæsion og vækst, p og n for bakteriernes vedkommende)**

<i>Positive</i>	<i>Negative</i>
<i>Salivære komponenter som glycoproteiner (mucin), fosfoproteiner, andre proteiner, enzymer og IgA indgår i pelliclen og formidler bakteriernes adhæsion til tandoverfladerne.</i>	<i>De samme komponenter frit i saliva kan binde til bakterierne og blokere deres receptorer eller agglutinere bakterierne og dermed fremme at de fjernes fra mundhulen ved synkning.</i>

<p><i>Bakterierne ernærer sig væsentligst fra komponenter i saliva, fx glycoproteiner, proteiner, peptider, aminosyrer, urea, ioner (bicarbonat og fosfat)</i> <i>Amylase i saliva (nedbrydning af makromolekyler som bliver tilgængelige for bakterierne; kosten er til stede i kort tid)</i> <i>Saliva er kontinuerlig næring til bakterierne, derfor er det vigtigt</i> <i>Buffersystem i pH</i></p>	<p><i>Samtidig indeholder saliva en række væksthæmmende faktorer for bakterierne som lysozym (lyserer cellen), lactoferrin (binder jern som bakterieenzym kræver), salivaperoxidase (thiocyanat som findes i saliva omdannes til hypothiocyanat som er antibakterielt), antimikrobielle peptider som histatiner og sIgA.</i> <i>Salivaflow – oral clearance</i></p>
--	--

Summen af disse faktorer: tænk mundtørhed kan føre til ophobning af bakterier (og dermed caries)
 Saliva trænger ikke ned subgingivalt, men subgingivalt findes gingivalvæsken. Gingivalvæsken kommer fra blodet.

Positiv	Negativ
<p><i>(ilt), jern, glycoproteiner, serumproteiner, aminosyrer, fede syrer, hæmin. Det er andre stoffer end der er i saliva. Det er med til at bestemme hvilke bakterier der vokser subgingivalt (fx nogle af dem der kræver hæmin osv, de er mere kræsne).</i></p>	<p><i>granulocytter (e dominerer), makrofager, antistoffer (IgM, IgG), komplement, flow (skylleeffekt, mindre end salivas, mikroliter).</i></p>

9. **Beskriv de positive og negative interaktioner imellem de orale bakterier. De kan fremme og hæmme væksten af hinanden**

Positiv	Negativ
<p><i>-Coaggregation</i> <i>-Quorum sensing (fx hvis de skal udtrykke bestemte overfladeproteiner, relaterer til adhæsionsmolekyler og ved angreb på bakterien, vha autoinducere-signalstoffer)</i> <i>-Produkter fra nogle bakterier kan være næring for andre (streptococcus mutans gruppen og lactobaciller er aciduriske og vil have glæde af laktatproduktion og lavt pH; Veillonella (gram negativ anaerob kok) kan ikke selv udnytte sucrose men kan uddanne laktat)</i> <i>-Ekstracellulære polysaccharider (mutan (mutan er mindre opløselig og er primært med til at gøre plakken tyk), dextran og levan) → medvirker til at holde bakterierne</i></p>	<p><i>Streptococcus producerer diverse organiske syrer, der sænker pH og hæmmer ikke-aciduriske arter.</i> <i>Streptococcus mutans producerer bacteriociner, der hæmmer andre S. mutans</i> <i>Streptococcus sanguis producerer H₂O₂, der hæmmer A. actinomycetemcomitans.</i></p>

<i>fast, gør plakken tyk, kan være fordel for anaerobes, fungerer også som kollektivt lager for bakterierne.</i>	
--	--

Ovenstående positiv/negativ afhænger af bakterien

Bakterielle produktioner: ekstracellulære polysaccharider, lavmolekylære syrer, bakteriociner (toxiner som er rettet mod andre bakterier med formål at udkonkurrere dem), ilt, kuldioxid (nogle bakterier danne dette som andre bakterier har brug for), H₂, hydrogenperoxid)

10. Redegør for de bakterielle virulensfaktorer for henholdsvis caries, gingivitis og marginal parodontitis

Virulensfaktorer

- Samarejde mellem bakterier
- Polymikrobiel infektion

Slægt/art og så variation indenfor bakteriarter

- Subspecies
- Serotyper (på grundlag af antigener)
- Klonale typer

De kan have forskellige virulensfaktorer, fx:

Streptococcus mitis I/II
 +/- polysaccharidproduktion

Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype b, JP2 klon: Høj leukotoxinproduktion
 Alle serotype B danner leukotoxin men JP2 gør det i meget højere grad.

Deuden indflydelse fra lokale økologiske faktorer

- Vækstfaktorer, pH, ioner, temperatur, biofilmvækst

Udvikling af oral sygdom: integreret samspil mellem bakterielle virulensfaktorer og værtens forsvarsmekanisme.

- Kolonisation
- Multiplikation
- (invasion)
- Unddragelse af værtsforsvar (kapsel som er antifagocytisk, leukotoxiner, IgA- og IgG proteaser, komplementnedbrydning, hæmning af PMN-receptorer)
- Vævsdestruktion (der er forskel på caries og parodontitis)

Caries	Parodontitis
Hårdtvæv skal nedbrydes (emalje, dentin)	Epithel, bindevæv, parodontialligament,

<p>Transport af kulhydrater Kulhydratfermentering → syredannelse Produktion af ekstracellulære polysaccharider (lager og "holder" på syren) (fx <i>Streptococcus mutans</i> der producerer mutaner) Produktion af intracellulære polysaccharider (glycogen) I stand til at vokse og metabolisere ved lavt pH (<i>acidogene (producerer) eller aciduriske (tåler)</i>) – aciduri (fx <i>Veillonella spp</i>) I stand til at omdanne sukker til syre (<i>phosphoenolpyruvat-phosphotransferase system (PEP-PTS)</i>), kan gøre dette når sukkerniveauet er lavt)</p> <p>Overvejende gram positive Orale streptokokker (G+) Lactobaciller (G+) Actinomyces (G+) (<i>Veillonella</i> med bremsende effekt, G-)</p> <p>Caries: invasion ikke relevant</p>	<p>knogle skal nedbrydes, kollagen <i>Papir med parodontitis virulensfaktorer</i></p> <p>Overvejende G- (står dog til at ændre sig med nye undersøgelser) Proteolytisk metabolisme Vævsdestruktion Enzymer (kollagenase, hyaluronidase, phosphatase, gingipain, gelatinase, aminopeptidase, decarboxylase, deaminase, kondroitinsulfatase, fosforlipase, DNase, RNase, Ig-protease) Metaboliske produkter: cytotoxiske metabolitter såsom ammoniak, flygtige svovlforbindelser, primære aminer, lavmolekylære organiske syrer, her fås et pH der stiger en smule pga de mange aminer) Toxiner: leukotoxin, epitheliotoksin, fibroblasthæmmer, endotoksin = LPS (gram negative bakteriers cellevæg, LPS aktiverer værtsresponsen og det er den indirekte vævsdestruktion) (lipoteichosyre er også et endotoksin) Invasion: Uspecifik (inflammeret væv gør at bakterierne passivt kan komme ind i vævet) Specifik: bakterier kan selv adhærere og optages i celler ved aktivt at invaderer epithel og BV celler, fx <i>P. gingivalis</i> (gram negativ) og <i>A. actinomycetemcomitans</i> (kræver CO₂ men er fakultativ gram negativ)</p>
---	---

Fælles for det røde kompleks: gingipainproduktion

- Proteolyse (kollagen, makroglobulin, Ig, komplement mm. fl.)
- Øget vaskulær permeabilitet (øget gcf = gingivalvæske)
- Komplementaktivering (øget PMN)

Plakkens forbindelse til sygdomsudvikling. Noget kan bevises, men det er ellers på teoretisk niveau.

Angiv og beskriv de antimikrobielle midler, der kan påvirke dental plaque.

Glycoproteiners antimikrobielle virkning: kortsigtet/uspecifik – glycoproteinernes ladning kan virke afstødende og langsigtet/specifik - der kan mangle adhæsioner som en specifik bakterie kan

adhærere til. Glycoproteiner i saliva kan desuden agglutinere bakterier. Der er forskel på glycoproteiner og glycopeptider. Glycopeptider er antibiotika. Bakterierne danner glycopeptider.

Antimikrobielle midler som ikke er antibiotika.

Clorhexidine: kationisk og kan binde til anioniske overflader. Binder til mucosa overflader og frigives langsomt i en aktiv form over længere perioder. Substantivitet. Bred antimikrobielt spektrum og virker som detergent der ødelægger cytoplasmamembraner. Bakteriostatisk (mindsker vækst af dem, men giver derfor risiko for resistens over længere tid), men bakteriocid ved højere koncentrationer. Inhiberer sukkertransportsystem og hæmmer optag af aminosyrer i orale streptokokker. Det kan give misfarvninger (kan pudses af) og det kan give smagsforstyrrelse/brændende fornemmelse.

Listerin

Triclosan: findes fx i colgate total, risiko for resistensudvikling og hormonforstyrrende, mindsker plak og inflammation i gingiva

Probiotics og prebiotics: **Probiotika:** anvendelse af bakterier som kan være gavnlige, påvirker sammensætning af bakterier i plakken (tager "pladsen", næringsstoffer og producerer forskellige produkter som altså påvirker patogener). Ofte Lactobacillus; Lactobaciller producerer syre, hvordan kan de forebygge caries? Lactobaciller ifm caries findes i den dybe carieslæsion, de er ikke med til at initiere caries, de er ikke gode til at adhærere.

Enzymer: findes fx i zendum, fx lactoperoxidase

Tyggegummi: stimulerer spyttflow (giver clearance), xylitol (påvirker S. mutans og erstatter bakteriens glucoseoptag/metabolisme, der kommer bare ikke noget ud af det i den anden ende)

Fluorid: påvirker mineraliseringsproces, men hæmmer også bakteriernes syreproduktion ved at hæmme enolase og dermed deres optag og fermentering af glucose.

Vi skal kende til flora

- **Hud**(koagulase negative stafylokokker (Staphylococcus epidermidis (slægt/genus); Staphylococcus aureus), Micrococcus, Propionibacterium, Corynebacterium Gram positive organismer; ret få bakteriearter; sammensætningen afgøres af miljøet (på huden er der salt, det er der ikke mange bakterier der kan tåle))
- **Luftveje** (i næsehulen ser vi Staphylococcus, Corynebacterium; Pharynx: samme som ovenstående samt mundhule (streptococci dominerer); Bronkier: næsten ingen; Både staphylococci og streptococci er gram positive cocci)
- **Fordøjelsessystem** (særligt mundhule): Colon: 99% af bakterierne er anaerobe (Bacteroides, Fusobacterium Clostridium m.fl.) og så er der fakultative (Enterobacteriaceae (E. coli, shigella, salmonella osv), Enterococcus (gram positive cocci), m.fl)).

Kvantitativt
 10^8 bakterier i saliva pr ml.
I plak er der 10^{10}
Falder i ventriklen
Stiger igennem tarmen og til colon (10^{10})

G-: Neisseria (strikt anaerob), Veillonella, Haemophilus, Spirochæter, A.a. F. nucleatum (anaerob)

Gingivitis: flere gram negative stave og flere anaerobe rift sunde forhold og ved MP er det G- stave + anaerobe bakterier der dominerer.

Normalflora skal holdes nede, hvis den er synlig er det over normalniveau.

Bakteriers form, lejring og Gram-farvning

Tabel 1. Opdeling af bakterierne i forhold til form, lejring og Gram-farvning

Mikroskopisk udseende	Gram-farvning	Eksempler på generiske navne
Diplokokker	Grampositive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Gramnegative	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Kokker i kæde	Grampositive	α-hæmolytiske streptokokker/ non-hæmolytiske streptokokker(viridans streptokokker) : Streptokokker af anginosusgruppen Streptokokker af mitisgruppen Streptokokker af bovisgruppen Streptokokker af mutansgruppen Streptokokker af salivariusgruppen
		β-hæmolytiske streptokokker: Gruppe A-streptokokker - <i>Streptococcus pyogenes</i> Gruppe B-streptokokker - <i>Streptococcus agalactiae</i>
		Enterokokker: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
		Anaerobe kokker: <i>Peptostreptococcus species</i>
Kokker i hobe	Grampositive	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Stave	Grampositive	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
	Gramnegative	Enterobacteriaceae: <i>Citrobacter species</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia species</i> <i>Salmonella Paratyphi</i> <i>Salmonella Typhi</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella species</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>

		<p>Andre gramnegative stave: <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Aeromonas species</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Brucella species</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Vibrio cholerae</i></p> <p>Anaerobe: <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Prevotella species</i></p>
Stave kølleformede	Grampositive	<p><i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Propionibacterium acnes</i></p>
Stave forgrenede	Grampositive	<p><i>Actinomyces species</i> <i>Nocardia species</i></p>
Ikke gramfarvebare bakterier		<p><i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Leptospira species</i> <i>Mycobacterium avium/intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia species</i> <i>Treponema pallidum</i></p>
Andre mikroorganismer		<p><i>Pneumocystis jiroveci</i> (svamp) <i>Trichomonas vaginalis</i> (protozo) <i>Candida species</i> <i>Aspergillus species</i> <i>Fusarium species</i></p>

Hyppigt anvendte forkortelser

Tabel 2. Hyppigt anvendte forkortelser

Forkortelse	Forklaring
ESBL-producerende bakterie	Extended-spectrum- β -lactamase-producerende stammer af især <i>E. coli</i> og <i>K. pneumoniae</i> , der er resistente over for cefalosporiner og alle typer af penicilliner. Resistensegenskaberne er overførbare.
Carbapenemase	Stammer af især <i>enterobakterier</i> , der udover at være resistente mod

producerende organismer (CPO)	cefalosporiner og penicilliner også er resistente over for carbapenemer. Resistensegenskaberne er overførbare.
MRSA	Meticillin-resistente stammer af <i>Staphylococcus aureus</i> , der er resistente over for alle penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer, og som ofte også er resistente over for andre antibiotika som quinoloner og makrolider.
VRE	Vancomycinresistente stammer af enterokokker, hyppigst <i>E. faecium</i> , som også er resistent over for andre antibiotika som penicilliner og cefalosporiner.

MODUL 4: Antibiotika

Nøglebegreber til Antibiotika:

Selektiv toksicitet: angriber strukturer der er specifikke for bakteriecellen (cellevæg, proteiner, ribosomer)

(adskiller sig fra desinfektionsmidler såsom alkohol og clorforbindelser, som er mere universelle)

Effekt: Bakteriostatisk (bakteriehæmmende, fx makrolider, tetracykliner) > < Baktericid (bakteriedræbende, fx peniciliner, metronidazol)

Bakteriostatisk er ofte fint for immunsystemet tager sig af resten.

Virkningsmekanismer (angrebepunkter):

1. hæmning af **cellevægssyntesen: penicillin**
2. hæmning af **proteinsyntesen: makrolider (50s), tetracykliner (30s), clindamycin (50s)**
3. hæmning af **nukleinsyresyntesen: (fluor)quinoloner, metronidazol**
4. ødelæggelse af **cytoplasmamembranens funktion (mange antimykotika befinder sig her)**

Virkningsspektrum: smalt / bredt

Vælg så smalt som muligt, da man ikke ønsker at påvirke normalflora og på den måde tabe kolonisationsresistens og få exogene eller endogene infektioner (udefrakommende der koloniserer eller mikroorganismer der får mulighed for at multiplicere sig, overvækst). Desuden ønsker man ikke at favorisere resistens mikroorganisme. Alt dette er vigtigt samfundsmæssigt.

Følsomhed ("resistens") fastlægges for ét antibiotikum overfor én bakterieart ved

- MIC: mindste hæmmende/inhibitoriske koncentration; bestemmes ved følsomheds/resistensbestemmelser og gælder for ét AB over én bakterieart (en MIC for hver bakterie)
- MBC: mindste dræbende/baktericide koncentration

Resistensbestemmelse [øvelseskursus]

Fortyndingsmetode (MIC, MBC)

Disk diffusion (hæmningszoner)

Farmakokinetik / farmakodynamik

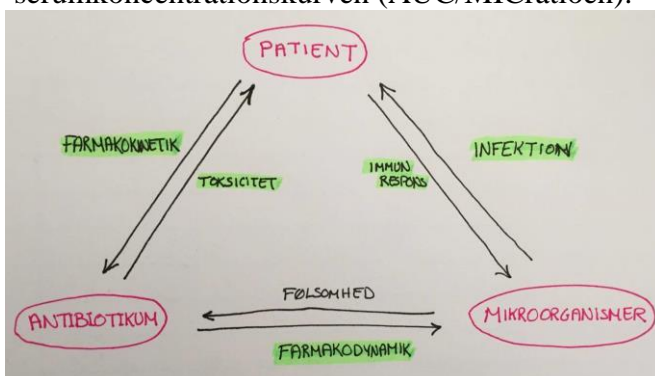
Viden om disse PK/PD-parametre giver tandlægen mulighed for at optimere doseringen af antibiotika. Beta-laktamantibiotika som penicilliner bør fx doseres som flere mindre doser for at maksimere påvirkningstiden. Metronidazol bør doseres som store, sjældnere doser (maksimere

topkoncentrationen C_{max}), da de også har en post-antibiotisk effekt, der forsinket genvækst af overlevende bakterier. Korrekt farmakokinetisk/farmakodynamisk dosering forhindrer tillige resistensudvikling. Dette skyldes, at udsættelse for subinhibitoriske koncentrationer af antibiotika (relateret til forkert dosering) medfører et selektionstryk, der begunstiger resistente bakterier.


Farmakokinetik	Farmakodynamik
Beskriver måden, hvorpå koncentrationen af AB i plasma påvirkes af absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af stoffet. Det er kun den frie/ikke-proteinbundne fraktion, der diffunderer fra blodbanen til de lokale væv og yderligere evt intracellulært. Det er altså værtens indflydelse på AB.	Viser, hvordan den antibiotikakoncentration, der er tilgængelig ved infektionsstedet påvirker bakterien. Dvs. forholdet mellem AB/koncentration og den dræbende/hæmmende virkning på bakterien.

Farmakokinetik/-dynamik:

- **Koncentrationsafhængigt drab:** Peakkoncentrationen afgørende for effekt (den optimale effekt opnås når C_{max} overstiger bakteriernes MIC mindst 10 gange; jo højere koncentration, jo hurtigere og mere effektivt drab, det afgørende er at komme højt op og så gør det ikke noget at den dykker igen, **metronidazol har eksempelvis et koncentrationsafhængigt drab**)
- **Tidsafhængigt drab:** Tiden over MIC afgørende for effekt. **Bakteriedrabet forårsaget af beta-laktamantibiotika (penicillin, amoxicillin), makrolider (erythromycin) og lincosamider (clindamycin) er afhængigt af, hvor lang tid antibiotikakoncentrationen er over MIC (Tid > MIC).** (den bedste effekt opnås når serumkoncentrationen er over bakteriernes MIC i mindst 50 % af tiden i intervallet mellem to doser, holde koncentrationen over MIC i så lang tid som muligt).
- **Dosisafhængigt drab:** **Både koncentration og virkningstid afgørende for effekt** (fastlægges ved arealet under serumkoncentrationskurven; den optimale effekt opnås når AUC/MIC -rationen er >100 for Gram-negative bakterier og >30 for Gram-positive bakterier). **Bakteriedrabet forårsaget af tetracykliner (doxycyclin) og azithromycin er afhængigt af både koncentrationen og virkningstiden,** hvilket udtrykkes ved arealet under serumkoncentrationskurven (AUC/MIC ratioen).



Terapeutisk indeks (hvis højt, så er stoffer meget atoksiske, man kan godt øge dosis)


Administrationsformer  systemisk: peroralt / parenteralt (peroralt er tabletter)
Lokalt (bruges sjældent, pga. nogle ulemper)

Kombinationsterapi

- indifferent effekt (ingen indflydelse på hinanden)
- additiv effekt (1+1=2)
- synergistisk effekt (forstærkende, 1+1=5)
- antagonistisk effekt (det ene ophæver virkning af det andet, fx bakteriostatisk stof + bakteriocid som er afhængigt af vækst, fx penicilin)

Bivirkninger (*skadelig utilsigtet reaktion på et lægemiddel*):

- toksiske: Ototoksiske, neurotoksiske, hæmatoksiske. Penicillin har højt terapeutisk indeks uden at det bliver farligt. De er ikke toksiske.
- allergiske / sensibilisering (væsentligste bivirkning for penicilliner, alt fra hududslæt til anafylaktisk chock)
- biologiske
 1. **resistensudvikling** og selektion af resistente bakterier med risiko for udvikling af infektioner med resistente bakterier
 2. ændring af normalfloraen med risiko for **nedsat kolonisationsresistens** og udvikling af **opportunistiske infektioner** (*antibiotika kan også ramme normalflora og resultere i en overvækst af bakterier med naturlig resistens i denne mikroflora (endogen) og generel undertrykkelse af mikroflora hvilket favoriserer kolonisation af exogene bakterier og resulterer i evt. superinfektion; eksempelvis overvækst af C. albicans, opformering af Clostridium difficile (pseudomembranøs enterocolitis, påvirkning af tarmflora ved brug af bredspektrede AB.)*
De biologiske har altså betydning for samfundet ud over den enkelte patient (resistens). Derfor skal man behandle så smalt som muligt.

Antibiotikaresistens  Naturlig (mutationer i cellen)
erhvervet: mutation / overførsel (overførsel fx via plasmider)

Selektion, spredning og infektion med resistente bakterier.

Overførsel af antibiotikaresistens:

1. konjugation: ekstrakromosomale plasmider via sexpili
2. transduktion: via bakteriofager
3. transformation: optagelse af fritliggende DNA

4. transposition: rokade af transposoner i kromosom / til plasmid intracellulært (eller intercellulært celler)

Resistensmekanismer i den enkelte bakteriecelle:

1. inaktivering af antibiotikum (fx via enzymer som β -lactamase, ESBL = extended spektrum beta-lactamase)
2. ændring af target/receptor (fx ændring af penicilinbindende proteiner i cellevæg)
3. ændret permeabilitet / transport (fx ændrede poriner; effluxpumper, multidrug resistance pumps pumper AB ud af cellen)
4. ændret metabolisme (ikke relevant for de AB vi skal kende i denne omgang)

Biofilmdannelse som resistensmekanisme (ad modul 1)

Biofilmvækst reducerer bakteriers følsomhed over for AB pga flere faktorer som langsommere bakterievækst (nedsat væksthastighed) pga. begrænset tilførsel af vækstfaktorer, intermikrobiel kommunikation der regulerer bakteriernes resistensgener og reduceret penetration og binding af AB til molekyler i intermikrobiel substans; så ved behandling med antibiotika er det vigtigt at fjerne biofilmen mekanisk (tdl.-bladet). Biofilmen spiller en stor rolle. Quorum sensing: skrue op og ned for resistensmekanismer Transformation og konjugation i biofilm, genetiske ændringer.

Antibiotikagrupper I skal have kendskab til mht. virkningsmekanismer og -spektrum, væsentligste bivirkninger og kontraindikationer:

- Penicilliner (CVS)
- Makrolider (PS)
- Tetracykliner ((PS)
- Metronidazol (NSS)
- Clindamycin (PS)
- (Quinoloner) (NSS)

CVS = cellevægsyntese, PS = proteinsyntese, NSS = nukleinsyresyntese

Antibiotikapolitik

- hensynet til den enkelte patient > < omgivelserne (resistensudvikling)
- faglige retningslinjer for anvendelse (fra Sundhedsstyrelsen og lokalt)
- receptpligtighed
- tilskudsordninger
- diagnostik og resistensbestemmelse
- overvågning af antibiotikaforbrug og resistensudvikling i mennesker og dyr (årlig DANMAP rapport)
- optimal infektionshygiejne forebygger spredning af resistente bakterier

Sundhedsstyrelsen ønsker, at

- indikationerne for hvornår der anvendes antibiotika strammes
- der anvendes præparater, der sjældnere giver resistensudvikling
- kritisk vigtige antibiotika reserveres til alvorlige infektioner forårsaget af resistente bakterier: AB som er specielt vigtige i behandlingen af alvorlige infektioner forårsaget af resistente bakterier,

Stigende forekomst i Danmark (= den øvrige verden) af multiresistente bakterier:

- MRSA (methicillin resistente *Staphylococcus aureus*)
- *Spredning via tandklinikker påvist*
- *S. aureus koloniserer især næsen, men kan også forekomme i svælget og på huden, fx i huddefekter/sår. S. aureus kan give anledning til en bred palet af forskellige sygdomme strækkende sig fra hudinfektioner som abscesser og impetigo/børnesår til pneumoni, bakterieæmi, endocarditis og sepsis. MRSA er resistente over for alle beta-laktamAB (penicilliner, cefalosporiner, carbapenemer)*
- *MRSA kan findes både i normalflora hos sunde, raske personer og kan give anledning til forskellige infektionssygdomme (herunder potentielt livstruende sygdomme).*
- *Overførsel ved kontaktsmitte. Bakterien kan overleve i støv og på overflader og kan hostes ud fra svælg og mundhule. Under tandbehandling kan MRSA fra mundhulen spredes via aerosoler (brug personlige værnemidler og stort sug). Overførsel via hænder er hyppigst (både indirekte og direkte) og derfor er udførelse af korrekt håndhygiejne den absolut vigtigste forebyggende foranstaltning.*
- *Enterobacteriaceae (CPE, ESBL (extended spectrum β -lactamase)- producerende E. coli, Klebsiella)*
- *Enterococcus (VRE)*

Faktaboks 1

Håndhygiejne

Håndhygiejne er den vigtigste forebyggende foranstaltning til at hindre spredning af MRSA

1. Hånddesinfektion udføres
 - før og efter kontakt med patienten
 - før rene opgaver
 - efter urene opgaver
 - efter brug af handsker og andre personlige værnemidler
2. Hvis hænderne er våde eller synligt forurenet, vaskes de med vand og sæbe inden hånddesinfektion

Se www.ssi.dk/hygiejne

Faktaboks 2

Supplerende personlige værnemidler ved behandling af patienter med MRSA

- Handsker anvendes ved al kontakt, herunder hudkontakt, med patienten samt instrumenter og udstyr, der har været i kontakt med patienten
- Væskeafvisende engangskittel med lange ærmer, der slutter tæt ved håndleddene, anvendes ved al kontakt med patient, instrumenter, udstyr og affald
- Kirurgisk maske anvendes ved al kontakt med patienter med luftvejsinfektion med MRSA.

Faktaboks 3

Almene risikosituationer for MRSA

- tidligere påvisning af MRSA (uden negativ kontroltest seks måneder efter endt behandling)
- kontakt med MRSA-positiv person inden for de sidste seks måneder (boet sammen med eller anden længerevarende kontakt)
- modtaget behandling på hospital i udlandet (uden for Norden) inden for de sidste seks måneder (ophold over 24 timer, eller hvis der er udført et invasivt indgreb)
- kontakt med levende svin inden for de sidste seks måneder (personen selv eller et medlem af husstanden har haft dagligt arbejde med levende svin).

Se www.sst.dk om MRSA

Tandlægers anvendelse af antibiotika – overordnet

Helt overordnet kan antibiotika anvendes enten profylaktisk for at forebygge udvikling af infektioner eller terapeutisk i forbindelse med behandling af allerede eksisterende infektioner.

Profylaktisk: *eliminere cirkulerende og lokale bakterier inden de forårsager infektion → engangsdosering af AB præoperativt for at opnå høje konc. lokalt og i blodet under indgrebet og i de efterfølgende timer. Bakteriæmi opstår ifm. indgreb i mundhulen der forårsager blødning. Profylaktisk anvendelse afhænger af angrebets karakter og patientens risikostatus.*

- risiko for infektiøs endocarditis
- risiko for infektioner hos patienter med nedsat immunforsvar
- risiko for infektioner efter omfattende oralkirurgiske indgreb

Terapeutisk: *Terapeutisk administration er som hovedregel et supplement til en lokal behandling. Langt de fleste bakterielt betingede sygdomme i mundhulen behandles suffi- cient ved konventionelle mekaniske metoder alene.*

- infektioner med påvirket almentilstand / spredningsrisiko: Dentoalveolære abscesser behandles ikke rutinemæssigt med AB men med incision, drænage, men gives kun ved påvirket almentilstand og ved risiko for spredning.
 - specifikke infektioner

Faktaboks 1

Profylaktisk administration af antibiotika

Antibiotika gives kun ved indgreb i mundhulen med risiko for blødning.

Antibiotika anvendes ved følgende hjertesygdomme med risiko for endocarditis:

Hjertesygdomme med risiko for endocarditis:

- Tidligere endocarditis
- Hjerteklapprotoser
- Visse medfødte hjertesygdomme (CHD):
 - Ikke korrigerede cyanotiske CHD, herunder pal- liative shunts og "conduits"
 - De første 6 måneder efter vellykket behandling (kirurgisk/device) af medfødte defekter i hjertet, hvor der er indsat protesemateriale
 - Ikke komplet korrigeret CHD, hvor der resterer utæthed i umiddelbar nærhed af indsat protese- materiale (patch/device)

Der gives: Amoxicillin 2 g x 1 en time inden indgrebet

Ved penicillinallergi: Roxithromycin 300 mg x 1 en time inden indgrebet

Faktaboks 2

Terapeutisk administration af antibiotika ved akutte tilstande/abscesser

Ved akutte tilstande/~abscesser med

- stor sygdomsudbredelse
- risiko for spredning, hvor det ikke er muligt at skabe drænage
- påvirket almentilstanden

kan der være indikation for at supplere lokalbehandlingen med antibiotika.

Der gives: Penicillin V 1 MIE + Metronidazol 500 mg,
3 x daglig i 3 dage

Ved penicillinallergi: Clindamycin 300 mg, 3 x daglig i 3 dage

Spørgsmål til modul 4: Antibiotika SAU 11-12, uge 16

11. Beskriv de mulige former for resistensudvikling

Resistens kan udvikles naturligt (mutationer i cellen) som så vil favoriseres under bestemte forhold. Derudover kan resistens erhverves ved overførsel, herunder konjugation (plasmider via sexpili, størst betydning – rigtig vigtigt, problemet er at der sker en replikation således at både donor og recipient har resistenplasmidet, det er også andre gener fx forskellige virulensfaktorer der kan overføres, også hyppigt hos bakterier der vokser i biofilm), transduktion (bakteriofager/virus der angriber bakterier kan viderebringe resistens fra en bakterie til en anden, transformation (optage fra miljø, fx når bakterier dør, især i biofilm), transposition (transposoner/mobile genetiske elementer som kan flyttes mellem gensekvenser, både fra kromosom til kromosom eller mellem kromosom og plasmid).

Mutation: 1 ud af 10^7 - 10^{11} bakterier får en mutation der giver resistens og det har en betydning både ift patogener og normalflora (i normalfloraen kan der være opportuniste eller bakterier kan overføre til hinanden)

Det vigtige er at der kan ske en selektion når vi bruger AB og der kan ske opformering af resistente bakterier.

Resistensudvikling og selektion er vigtigt.

Typiske eksempler på multiresistens: effluxpumper,

Antibiotikaophør: De følsomme bakterier blander sig med de resistente men de resistente forsvinder som regel, den følsomme bakterieflora fås som regel tilbage, i hvertfald ved en enkelt AB kur.

Lave dosis, subinhibitoriske doser er ikke højt nok til at slå bakterier ihjel og derfor resistensudvikling. Dette taler i mod lokalbehandling, da der vil ske lidt diffusion fra lokalområdet til andre steder hvor der så vil være den "ikke-høje-nok-koncentration".


12. Beskriv virkningsmekanisme, spektrum, bivirkninger og kontraindikationer* for hhv.:


- 1) penicilliner
- 2) makrolider
- 3) tetracykliner
- 4) clindamycin
- 5) metronidazol
- 6) quinoloner

***Kontraindiceret** er en tilstand/faktor, som øger risikoen ved at anvende et bestemt lægemiddel, udføre en medicinsk behandling eller deltage i en bestemt aktivitet. En absolut **kontraindikation** er en tilstand, som forbyder anvendelsen af behandlingen i det hele taget.

	Virkningsmekani	Spektrum	Bivirkninger	Kontraindikatione
--	-----------------	----------	--------------	-------------------

	sme			r (bare overordnet)
Penicilliner (bakteriocid)	<p>CVS; AB med beta-lactam ringstruktur som binder PBP. PBP er både receptorer i cellevæg og enzymer. Binder til PBP som er enzymer der er en del af syntesen af peptidoglycan ved at hæmme peptid-crosslinking af carbohydrater mellem peptidoglycan lagene under cellevægssyntese.</p> <p>Resultatet i vækstfasen er en svagere cellevæg og øget internt osmotisk tryk får cellen til at svulme og til sidst springe. Virker kun på bakterier i vækst (har betydning for bakterier i mundhulen hvor bakterierne lever i biofilm, hvor væksten er langsom og derfor skal man også fjerne biofilm mekanisk)</p>	<p>Der findes smalspektret penicillin V (indtag under faste og G (syresensitiv derfor ikke peroral indtag men intravenøst; bruges mod bakteriel endocarditis).</p> <p>Rammer primært Gram-positive aerobe og (anaerobe) bakterier. Bestemte Gram negative bakterier. Penicillin V: Grampositive kokker og stave herunder orale streptokokker og Actinomyces spp. Brede spektrum: aminopenicilliner (amoxicillin og ampicillin) rammer tilsvarende samt en række Gram-negative bakterier, herunder anaerobe stave, Prevotella, Porphyromonas og Fusobacterium spp.</p>	Hududslet, gastrointestinale gener, allergi (meget sjældent anafylaktisk chok) <i>Penicillinresistente bakteriearter med Betalactamase som åbner beta-lactam ringen i AB og inaktiverer.</i>	Penicillinallergi
Makrolider (fx erythromycin, clarithromycin)	<p>PS: virker ved at binde bakteriel ribosom som</p>	Grampositive kokker (stafylokokker og	Madlede, kvalme, abdominalsmerter	

<p>Bakteriostatisk</p>	<p>hæmmer proteinsyntese. Macrolider binder reversibelt til 50S delen af ribosomet.</p>	<p>orale streptokokker) Nogle gram negative stave (fakultative). Ikke anaerobe.</p>	<p>erter og forbigående diarre</p>	
<p>Tetracykliner (bredspektret) Bakteriostatisk</p>	<p>PS: virker ved at binde bakteriel ribosom som hæmmer proteinsyntese. Tetracykliner binder reversibelt til 30S delen af ribosomet.</p>	<p>Bredspektret og ødelægger kolonisationsresistens. Omfatter gram positive og negative kokker og stave, herunder en lang række orale bakterier</p>	<p>Biologiske bivirkninger i form af ændring i normalflora. Diarre og pruritus. Superinfektioner med Candida albicans ses hyppigt. Trænger ud på slimhinder. Misfarvning af tænder og knogle og hypomineralisation.</p>	<p>Kontraindicerede ved nyreinsufficiens og bør ikke anvendes til børn under 12 år Giver varig skade på knogler og tænder og derfor aldrig til børn og gravide</p>
<p>Metronidazol Bakteriocid</p> 	<p>NSS: metronidazol er en nitroimidazol og den reduceres intracellulært og omdannes til en aktiv metabolit, som binder til DNA. Det resulterer i DNA "rupture" og inhibition af DNA syntese. Reduceres kun i strikt anaerobe bakterier.</p>	<p>Metronidazol har baktericidal effekt på anaerobe bakterier og bruges generelt mod anaerobe infektioner. Fakultative og aerobe bakterier er naturligt resistente mod denne.</p>	<p>Huske at fortælle pt at det virker ligesom antabus.</p>	

	Det blokerer DNA polymerasen.			
<p>Clindamycin Bakteriocid</p> 	<p>PS: Clindamycin binder reversibelt til 50S delen af bakteriel ribosom og hæmmer proetinsyntese</p>	<p>Gram positive kokker (både stafylokokker og streptokokker) En række anaerobe koker og stave. Kan være alternativ hos folk med penicillinallergi da man især er bekymret for pseudomembranøs enterocolitis.</p>		
<p>Quinoloner (vi må stort set ikke bruge det mere med mindre der er blevet lavet undersøgelser, men vi kan støde på det) Det er et kritisk vigtigt antibiotika</p>	<p>NSS: de mest anvendte quinoloner er fluoroquinoloner som hæmmer DNA gyrase, som er et enzym der sikrer den rette form af DNA dobbelthelix og tillader replikation og transkription.</p>	<p>Baktericidal aktivitet mod Gram-negative og Gram-positive bakterier.</p>		

Angiv to klasser af antibiotika, og beskriv deres virkningsmekanisme og overordnede virkningsspektrum.

Som to klasser af antibiotika kan nævnes Penicilliner (rammer cellevæg syntese hos bakterier) og Metronidazoler (rammer nukleinsyresyntese hos bakterier).

Penicilliner: Virker ved at binde penicillinbindende proteiner, PBP, som er enzymer nødvendige for syntesen af peptidoglycan til bakteriecellevæggen; kan både være smalspektret og med bredt spektrum. De smalspektrede virker mod Gram positive aerobere og anaerobe bakterier samt bestemte Gram-negative bakteriearter. De brede spektrede penicilliner virker på endnu flere Gram negative bakterier.

Metronidazoler: reduceres til aktive metabolitter der binder til DNA og resulterer i brud på DNAet og dermed inhibition af DNA syntese. Virker bakteriocidt mod anaerobe bakterier.

Angiv et antiviralt og et antimykotisk middel med tilhørende virkningsmekanisme.

Antimykotisk: forskellige mekanismer, heri beskrives dem, der påvirker cellemembranen, cellevægssyntese og nukleinsyresyntese. Svampe er eukaryoter og antimykotisk middel er mere toksisk.

Polyener og azoler virker mod cellemembranen mens nukleotidanaloger forstyrrer syntese af DNA og RNA. Echinocandiner hæmmer cellevæg syntese.

Antiviral middel: antivirale agenter kan angribe

- adhæsion: hæmning via immunoglobuliner og chemokin receptor-inhibitorer (CCR5) (human celle, forhindrer at virus penetrerer cellemembranen.
- frigivelse af virus til cytoplasma: aamantadin og rimantadin
- DNA- og RNA-syntese: nucleotid- og nucleosid analoger som hæmmer virale polymeraser. Eksempler er aciclovir, valaciclovir, farmciclovir, ganciclovir (mod herpes virus). (lamivudin og entacivir mod hepatitis virus)
- Virus-proteinsyntese: protease- og neuraminidase inhibitorer, forhindrer dermed kløvning af proteiner som er forudsætning for at virus bliver infektiøs. (Amantadin og rimantadin samt oseltamivir og zanamivir)

Redegør for hvorledes bredspektret antibiotisk behandling kan påvirke kroppens normalflora, samt hvilke konsekvenser en sådan påvirkning kan have.

Kroppens normalflora vil også rammes af bredspektret antibiotika og det giver mulighed for exogene patogener at kolonisere overflade samt favorisering af resistente bakteriearter.



Angiv to antibiotika med et bredt spektrum fra forskellige antibiotikaklasser, og beskriv kort deres virkningsmekanisme.

Tetracyclin og penicillin

Penicilliner er blandt de hyppigst anvendte antibiotika på tandklinikker. Beskriv virkningsmekanisme og farmakodynamik for penicilliner, og angiv tre typer af penicilliner med tilhørende virkningsspektrum.

Penicilliner består af en beta-lactam ringstruktur som binder til PBP og hæmmer syntesen af peptidoglycan og dermed cellevægssyntesen.

Penicillin virker ved tidsafhængigt drab. Sådan betalaktam antibiotika bør doseres som flere mindre doser for at maksimere påvirkningstiden. Det er tiden over MIC.

Penicillin virker desuden kun under vækst.

*Penicillin V og G: Gram positive aerobe og anaerobe bakterier. Bestemte gram negative bakterier
Aminopenicilliner (amoxicillin og ampicillin): Gram positive bakterier og en række Gram-negative bakterier.*



Angiv to bakterielle resistensmekanismer overfor penicilliner, og beskriv hvorledes bakterier kan erhverve disse resistensmekanismer.



Beta lactamase aktivitet der åbner beta-lactamringen og inaktiverer AB. Der kan ske en ændring af target/receptor (fx penicillinbindende proteiner i cellevegg), hvorfor penicillin ikke kan virke.

Desuden kan nogle bakterier have multidrug resistance pump som pumper AB ud af cellen. Denne resistens kan erhverves ved overførsel fra andre bakterier ved konjugation, transduktion, transformation eller transposition.

Ved konjugation overføres ekstrakromosomale plasmider via sexpili. Disse plasmider kan kode for fx beta-lactamaseaktivitet. Der kan også ske transduktion via bakteriofager, transformation hvor bakterierne optager fritliggende DNA eller transposition hvor der sker en rocade af transposoner i kromosom/til plasmid intracellulært. De ændre/tilførte gener kan kode for andre proteiner (pumper i membranen, andre receptorer som ikke tillader binding af penicillin) etc.

Hvad forstås ved MRSA? Beskriv hvorledes du vil forebygge spredning af MRSA på tandklinikken.

Ved MRSA forstås methicillin resistente Staphylococcus aureus, som er multiresistente stafylokokker. S. aureus koloniserer især næsen, men kan også forekomme i svelget og på huden, fx i huddefekter/sår. S. aureus kan give anledning til en bred palet af forskellige sygdomme strækkende sig fra hudinfektioner som abscesser og impetigo/børnesår til pneumoni, bakterieæmi, endocarditis og sepsis. MRSA er resistente over for alle beta-laktamAB (penicilliner, cefalosporiner, carbapenemer). MRSA overføres ved kontaktsmitte og kan også smitte fra mundhulen via aerosoler under tandbehandling. Overførsel via hænder og hyppigst og udførelse af korrekt håndhygiejne er absolut vigtigst ved forebyggelse. Hånddesinfektion udføres før og efter kontakt med patienten, før rene og efter urene opgaver samt efter brug af handsker og andre personlige værnemidler. Desuden skal hænderne vaskes med vand og sæbe inden desinfektion hvis de er våde eller synligt forurened. Som supplerende personlige værnemidler ved behandling af patienter med MRSA anvendes handsker ved al kontakt med patienten, herunder hudkontakt, samt

instrumenter og udstyr, der har været i kontakt med patienten. Væskeafvisende engangskittel med lange ærmer og manchetter anvendes ved al kontakt med patient, instrumenter, udstyr og affald. Kirurgisk maske anvendes ved al kontakt med patienter med luftvejsinfektion med MRSA.

Forelæsning og ekstra

Mål:

Principper for effekter og bivirkninger ved AB midler (overordnede principper)

Betydningen af menneskets normalflora

Forskydninger

Profylakse mod IE (hvad, hvorfor, hvornår og hvordan, detaljeret)

Antibiotika (antibakterielle)

Antimykotika

Antivirale

Biocider (kemiske desinfektionsmidler, fx clorhexidin og i relation til klinisk hygiejne)

www.antibiotikaellerej.dk

<https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318605>

AB politik: stramme indikationer for hvornår der anvendes AB, totalforbrug sænkes, bruges så smalspektret som muligt; mindre resistensudvikling; ikke give AB "for en sikkerheds skyld".

MRSA

tandlægers brug af AB; national klinisk retningslinje for brug af AB ved tandlægebehandling 2016

Profylakse mod endocarditis

Suboptimal dosering → betydning for resistensudvikling

Human og veterinær misuse af AB → overforbrug → størst betydning for resistensudvikling.

Pris og forbrug sammenhæng: forbruget falder ved øget pris.

Modul 5: Hygiejne

NB. Vigtigste læsestof for modul 5 er:

Central Enhed for Infektionshygiejne, Statens Serum Institut. **Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer (NIR) for Tandklinikker**, 1. udgave 2014. Heraf fremgår definitioner og væsentlige forklaringer i en dansk sammenhæng; derfor indeholder synopsis for dette modul kun stikord.

Udarbejde retningslinjer og instruere personale, vurdere smitterisiko, vurdere metoder, beslutte anvendelse af relevante infektionshygiejniske procedurer.

Retningslinjer

- *Generelle: procedurerelaterede retningslinjer (ved MRSA skal det generelle være i top, særligt håndhygiejne)*
- *Supplerende: hvor syge eller svækkede opholder sig; omsorgstandpleje, større kirurgiske indgreb på hospitaler. **Ekstra indsats for at forebygge MRSA. Ud over alm klinik bruges overtrækskittel med lange ærmer (væskeafvisende, engangs). Engangshandsker ved al kontakt (dvs også når det er ud over sekreter og blod, så selv hud). Her udføres først rengøring og derefter overfladedesinfektion.***

Sterilisation = en proces der frembringer en tilstand uden levedygtige mikroorganismer. Absolut begreb

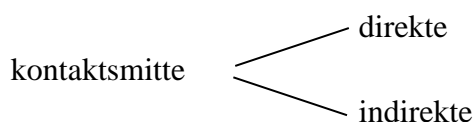
Desinfektion = en proces, der dræber patogene mikroorganismer i et sådant omfang at det desinfecerede kan enyttes uden risiko for infektion.

Desinfektion er metoder til at fjerne sygdomsfremkaldende/patogene mikroorganismer fra et materiale. I mædsætning til sterilisation vil en desinfektion ikke fjerne samtlige levende mikroorganismer og virus. Man uskadeliggør så mange mikroorganismer at en infektion ikke kan opstå.

Hygiejnisk procedure ved rengøring af instrumenter, fx currette: mekanisk rengøring, desinfektion, inspektion, pakning, mærkning og sterilisation.

Formålet med klinisk hygiejne

Smitteveje:



dråbe smitte / luftbåren smitte
inokulationssmitte (via blod, stikskader)

Brud på smitteveje:

- Tilrettelæggelse af arbejdsgange
- Håndhygiejne
- Personlige værnemidler
- Sterilisation
- Desinfektion
- Rengøring

Aseptisk arbejdsgang

MRSA – forekomst og konsekvenser
– overvejelser om supplerende infektionshygiejniske retningslinjer

Principiel arbejdsgang for instrumenter

mekanisk rengøring

desinfektion

inspektion, pakning, mærkning

sterilisation

Sterilisation (bruger varme):

Autoklavering (mættet vanddamp under tryk 121 grader 2 atm 15 min eller 134 grader 3 atm og 3 min)

Tørsterilisator (160 grader 120 min eller 180 grader 30 min)

(disse temperaturer er bestemt til det punkt, hvor (de mest tolerante) endosporer udslættes)

Forskellige typer

Type B: vakuumentoklave, mættet vanddamp når ind alle vegne (fx huller i instrumenter) og kan anvendes til alle typer instrumenter

Type N: dampautoklave uden vakuum, kun til massive uindpakkede instrumenter

Type S: specialautoklave, til fx roterende instrumenter

Kontrol: temperatur, tryk, tid

biologiske indikatorer

kemiske indikatorer

procesindikatorer

Desinfektion: varme! – anvendes altid, når det er muligt
kemiske midler

Varmedesinfektion: størst sikkerhed for effektivitet, mest miljøvenligt (arbejds miljø og eksternt miljø). Desinfektion vha. af varme foretrækkes altid frem for kemiske midler, da varmedesinfektion er sikrest, billigst og mest miljøvenlig mht. arbejds miljø og eksternt miljø

- **dentalopvaskemaskine (inkl. rengøring)** – mest optimal (instrumenter anbringes direkte i opvaskemaskine, forskylles med koldt vand, rengøres med sæbe og varmt vand og desinficeres (80 grader 10 min, 85 grader 3 min, 90 grader 1 min)
I dental/desinficerende opvaskemaskine kombineres desinfektion med rengøring og tørring. Herved reduceres personalets håndtering af de brugte instrumenter, hvilket mindsker deres smitterisiko og sparer tid. Rengøring forudgår desinfektionen og gør metoden meget sikker.
- **kogning i mikrobølgeovn**
Desinfektion i mikrobølgeovn kan kun anvendes til en mindre mængde instrumenter. Instrumenterne skal rengøres og tørres manuelt efter kogningen, dvs. der er øget håndtering af instrumenterne. Desuden er metoden mere usikker end desinfektion i opvaskemaskine.

Kemisk desinfektion: anbefales ikke; rengøring af instrumenter i desinfektionsmiddel, henstandsdesinfektion 1 time, afkylsning under rindende vand, inspektion og aftørring.
Forudsætninger: kontakt, tid, koncentration, holdbarhed, temperatur og pH.

Valg af biocid / desinfektionsmiddel:

- virkningsspektrum
- skadevirkninger: giftvirkning, overøflsomhed, materialepåvirkning, eksternt miljø
personale (arbejds miljø)
ydre miljø
materialer

Grupper af biocider / desinfektionsmidler:

- alkoholer (ethanol)
- klorforbindelser (aktivt klor = hypoklorsyre)
- aldehyder
- klorheksidin
- kvartære ammoniumforbindelser

Maksimal / medium / minimal antimikrobiel effekt

Henstandsdesinfektion / overfladedesinfektion

Henstandsdesinfektion: 60 min

Overfladedesinfektion: 1 min; overfladen bearbejdes mekanisk og desinfektionsmidlet efterlades til indtørring.

Stikord til vandkvalitet:

Mikroorganismer i dentalunits vandssystemer

Krav til vand fra dentalunits: - max. 500 cfu (kim) pr. ml v. 37 °C

- max. 100 cfu *Legionella pneumophila* pr. liter

Baggrund

biofilmdannelse

Bakterieindhold

kvantitativt
kvalitativt

Betydning

inhalation
direkte kontakt
risikopatienter

Løsningsmuligheder

vandrør
indtag af sterilt vand
filtrering
kemisk desinfektion

Opstil generelle retningslinjer for kontrol af dine sterilisationsprocedurer.

*Sporeprøver man ligger ind i autoklaven. Biologisk test. Sporer er ligesom designet til at kunne overleve ugunstige forhold (kogning, høje temp) og derfor bruges disse som indikatorer for sterilisation (**sporer definerer forskel på desinfektion og sterilisation**). Sporeprøve bruges en gang om måneden.*

Indikatorer på instrumenter som skifter farve når de har været i autoklaven. Denne procesindikator (autoklavetape) farveskift viser at temperaturen har været oppe på en bestemt temperatur. Autoklavetape sættes på alt og der er desuden dato på (holdbarhed). Det er kontrol så man kan se at kassetten har været i sterilisationen.

Hvad skal der til for at vise den rette temperatur og tryk i lang nok tid: brug af kemiske indikatorer (farveskift ved rette temperatur ved rette tryk, damkvalitet, tid, de skal være multivariable). Skal bruges hver morgen. På skolen bruges de hver gang en autoklavering igangsættes. I hver fald tre forskellige steder i autoklaven, især hvor dampen har sværrest ved at komme ud og de skal ind i autoklaveposer og kassetter. Så man skal have flere af disse flere steder i autoklaven.

Kontrol af sterilisation: temperatur, tryk, tid; processindikatorer/indikatortape, kemisk indikator, biologisk indikator.

Angiv tre situationer hvor kemiske desinfektionsmidler anvendes på Tandlægeskolens klinikker og beskriv fremgangsmåden.

Alginataftryk, tandteknisk arbejde ned i kar med klorforbindelse (maksimal antimikrobiel effekt), lukket låg i 1 time. Skylles før og efter. Dette er henstandsdesinfektion. (Diklorisocyanurat kan bruges i 10 min ved 1000ppm ved tandteknisk arbejde) (Skal både desinficeres når man modtager noget fra tandteknikker og når inden man sender/bruger noget). (Husk at anvende handsker, mundbind, beskyttelsesbriller)

Ethanol (70-85 %, medium antimikrobiel effekt) til overfladedesinfektion af unit (enten rengøring eller overfladedesinfektion mellem pt.). Overfladedesinfektion på rene, tørre overflader. Overfladen bearbejdes mekanisk og efterlades til indtørring, kontakttiden er min 1. min. (man skal ikke bruge desinfektionsmidler i spratflasker da der dannes en aerosol, som man kan indånde og få langt ned i lungerne). (spild af blod pus og saliva, skal optørres med sugende materiale, herefter rengøres og evt overfladedesinfektion, især ved større mængder).

Håndhygiejne udføres før rene opgaver, efter urene opgaver, efter brug af handsker(der kan ske opformering af bakterier under fugtig og varm handske og der kan være usynlige huller i handsken). Håndvask er hvis der hænderne er synligt urene. Det skal altid efterfølges af hånddesinfektion. Hånddesinfektion er mere effektivt, hurtigere, og mere skånsomt for hænderne. Håndvask fjerner transient flora og rengører hænderne. Desinfektion reducerer yderligere den transiente flora.

Opstil generelle retningslinjer for behandling af roterende instrumenter før genanvendelse.

Turbine, hånd og vinkelstykke. Disse instrumenter kan optage og afgive levende mikroorganismer under/efter klinisk anvendelse, unkl HIV og Hepatitis B-virus, op til 10^{5-6} mikroorganismer/ml. Skal derfor steriliseres!

Trin:

Rengøring (indvendigt og udvendigt) (ikke kogning, det kan de ikke tåle)

Desinfektion (indvendigt og udvendigt)

Inspektion, pakning, mærkning

Sterilisation (i Type S, specialautoklave, her er de ikke pakke ind og de gennemgår hele proceduren men derfor steriliseres de yderligere i Type B autoklaven)

Smøring og udblødning af overskudsolie

Steriliseret = steril?

- *I det øjeblik instrumentet udtages er det ikke sterilt længere med mindre det er i emballage.*
- Opmærksom på emballage (kassette/autoklavepose, antal lag), opbevaring (lukkede skabe/skuffer, lokale) og håndtering (dato)

Redegør for hvilke overordnede procedurer en kontamineret curette anvendt til subgingival depuration skal gennemgå, inden den kan anvendes til behandling af en anden patient.

Mekanisk rengøring, desinfektion (dental opvaskemaskine), inspektion, pakning og mærkning, sterilisation i autklave. **Angiv kort formålet med hver af de ovennævnte overordnede hygiejniske procedurer.**

Mekanisk rengøring for at fjerne synligt snavs og desinfektion for at minimere antallet af mikroorganismer. Senere sterilisation for at eliminere alle mikroorganismer. Blokere smitteoverførsel på tandklinik.

Beskriv de faktorer, der skal indgå ved valg af kemisk desinfektionsmiddel til en opgave.

Det er vigtigt at vælge desinfektionsmidler med veldokumenteret effekt på alle relevante mikroorganismer (dvs. bredt virkningsspektrum) samt midler som giver færrest mulige skadevirkninger for såvel personalet som det omgivende miljø.

Effekten af kemiske desinfektionsmidler afhænger af om der er direkte kontakt med alle overflade (fx indre og ydre overflader på instrumente), desuden kontakttiden (stoffet skal trænge gennem mikroorganismernes ydre lag, fx hendstandsdesinfektion således generelt en times kontakt), korrekt koncentration, temperatur, pH og holdbarhed.

Alkohol: bakterier, mykobakterier, svampe, virus med kappe, virus uden kappe er variabel

Klorforbindelser: alle ovenstående samt sporer

Klorhexidin: bakterier (svampe variabelt)

Beskriv de faktorer, der ligger til grund for valget af desinfektionsmiddel til hygiejnisk hånddesinfektion.

Effekt kontra skadevirkninger. Ethanol har et bredt mikrobiologisk virkningsspektrum (veldokumenteret effekt på bakterier, TB, svampe og de fleste virus, herunder HIV og HBV), men begrænsede skadevirkninger (begrænset lokalirritation, ikke allergifremkaldende, carcinogent eller mutagent); (begrænset skadevirkning på ydre miljø ved bortskaffelse i relevante mængder).

Beskriv effekten af henholdsvis almindelig håndvask og hygiejnisk hånddesinfektion på hudens bakterieflora.

Almindelig håndvask fjerner den transiente hudflora, men ikke den permanente flora. Hygiejnisk hånddesinfektion fjerner den transiente hudflora samt reducerer den permanente flora.

Forklar hvorfor der skal udføres håndhygiejne efter anvendelse af medicinske éngangshandsker.

Ved brug af hansker sker der en opformering af hudens bakterier i det varme fugtige miljø under handsken. Desuden kan der forekomme forurening fra ydersiden via usynlig huller i handsken.

Angiv hvornår almindelig håndvask kan erstattes af hygiejnisk hånddesinfektion.

Almindelig håndvask kan erstattes af hygiejnisk hånddesinfektion, hvis hænderne ikke er synligt forurenet med fx blod eller saliva. Ved dagens start anvendes almindelig håndvask.

Hvad forstås ved hygiejnisk hånddesinfektion? Beskriv proceduren for hygiejnisk hånddesinfektion.

Ved hygiejnisk hånddesinfektion forstås indgnidning af et egnet desinfektionsmiddel (= ethanol) på rene tørre hænder.

Mindst 2 ml ethanol fordeles på tørre hænder og indgnides overalt på fingre, hænder og håndled.

Huden holdes fugtig i mindst 30 sekunder. Indgnidning til tørhed opnås.

Redegør for baggrunden for at vandsystemerne i dentale units bør desinficeres regelmæssigt.

Mikrobiel kolonisering og biofilmdannelse a dentalunits vandsystemer fremmes af faktorer som snævre vandør, begrænset vandgennemstrømning og henstand ved eller over stuetemperatur.

Biofilm kan etableres i løbet af få timer og herefter frigøres forskellige bakterier og evt. andre mikroorganismer løbende til vandet i airotor, ultralydstandrener og trefunktionssprøjte. Det er påvist at bakterier fra dentalunits kan overføres til patienter og personale på tandklinikken og forårsage sygdom og ultimativt dødsfald. Tilfredsstillende reduktion af kimtallet er opnået ved kemisk desinfektion, ofte ved brug af hydrogenperoxid og klorforbindelser.

Angiv to biocider/desinfektionsmidler, der anvendes til desinfektionsopgaver på tandklinikken, og redegør for hvilke kriterier der indgår ved valg af biocid til disse opgaver.

Klor: anvendes ved henstandsdesinfektion (tandteknisk arbejde, instrumenter og udstyr) da den antimikrobielle effekt er maksimal. (se ovenfor med virkninger)

Ethanol: anvendes ved hud-/og hånddesinfektion samt overfladedesinfektion (unit og omgivelser, efter spild, ikke kritisk udstyr), da den antimikrobielle effekt er medium.

Hydrogenperoxid, produkter med lav koncentration af klor, diverse blandingsprodukter, der fx indeholder hydrogenperoxid, biguanider og kvartære ammoniumforbindelser: ved dentalunits vandsystemer, tvivlsom indikation da produkter i denne gruppe skønnes at have sparsom supplerende effekt i forhold til rengøring med almindelige rengøringsmidler. Den antimikrobielle effekt er minimal.

Forebyggelse af smitte med HIV og hepatitis B samt forholdsregler ved stikuheld

Anvend engangsudstyr (kanyler mv)

Sterilisation af flergangsudstyr

Indelende desinfektion før håndtering af instrumenter

Brug en hånd til at påsætte hætte på kanyler.

Sikker bortskaffelse af stikkende/skærende instrumenter

Oprydning med handsker i unit og skyllerum

Vaccination mod hepatitis B virus

Generel hygiejne altid

Ved stik: afvasning af området med vand og sæbe, påføring af ethanol to gange; ved pt med kendt/stækt begrundet mistanke om HIV infektion henvendes straks til skadestuen mhp iværksættelse af post exposure profylakse (HAART = highly active antiretroviral treatment, 3 stoffer med minimum to virkningsmekanismer i 4 uger). Påbegyndelse af vaccination (i alt 4 vaccinationer) mod hepatitis B virus, hvis vaccination ikke allerede er gennemført. Udfyldning af registreringsblanket over hændelsesforløb.

2 metoder til sterilisation af instrumenter: a) autoklavering og b) tørsterilisation.

a) Ved autoklavering forstås mættet vanddamp under tryk i en autoklave, og der autoklavres oftest ved 121° C og 1 atmosfæres overtryk i min. 15 min eller ved 134° C og 2 atmosfæres overtryk i min. 3 min. Der findes flere typer af autoklaver, men type B (med vakuum) kan anvendes til alle instrumenter.

b) Ved tørsterilisation forstås tør varm luft i en termostatstyret ovn med luftcirkulation. Det kræver længere tid og højere temperatur at tørsterilisere end at autoklavere, da luft er en dårligere varmeleder end damp: 160°C i 2 timer, 170°C i 1 time eller 180 °C i 30 min.

2 metoder til desinfektion af instrumenter: a) dental opvaskemaskine og b) mikrobølgeovn.

a) Denne maskine kombinerer rengøring, desinfektion og tørring. Først afskylles instrumenterne med koldt vand og rengøres med opvaskemiddel, hvorefter de desinficeres med varmt vand ved 90°C i 1 min, 85°C i 3 min eller 80°C i 10 min og til slut tørres. (Varmedesinfektion)

b) Mikrobølgeovnen kan kun rengøre få instrumenter ad gangen. Instrumenterne anbringes i et kar, der dækkes med vand og sæbe; herefter kogning i 5 min og til slut manuel rengøring og tørring. Denne metode er mere usikker end desinfektion i opvaskemaskine, og der er en øget håndtering af instrumenterne, hvilket giver en øget smitterisiko. (Varmedesinfektion)
(Kemisk desinfektion er som i ovenstående opgaver med ethanol, klorforbindelser, klorhexidin etc).

Bakteriesporer er små hvilende, dehydrerede bakterieformer, der er meget resistente overfor fysiske og kemiske påvirkninger (tåler kogning, store udsving i pH og skrappe desinfektionsmidler). Bakteriesporer kan dræbes ved autoklaving, ioniserende stråling, aldehyder og halogener. Pga disse egenskaber kan de anvendes som biologiske indikatorer på en sterilisationsprocedures effektivitet.

Klorforbindelser anvendes til enkelte desinfektionsopgaver på Tandlægeskolen, KU. Beskriv kort proceduren for to desinfektionsopgaver, hvortil Tandlægeskolen anvender klorforbindelser.

Desinfektion af tandteknisk arbejde, fx aftryk: Efter fjernelse fra munden skylles aftrykket grundigt for blod og saliva under rindende vand; derpå anbringes aftrykket 10 minutter i kloropløsning (0,2 % Presept, natriumdiklorisocyanurat) under låg, og skylles så atter under rindende vand. Desinfektion af vandsystemerne i dentalunits: Hver nat gennemskylles vandsystemerne med kloropløsning (0,5-1 ppm natrium hypoklorit) efterfulgt af gennemskylning med rent vand. Efter længere ferier gennemskylles med en høj koncentration af kloropløsning (15-20 ppm hypoklorit) efterfulgt af rent vand. (Vandkvaliteten kontrolleres løbende).

Desinfektion af vandsystemer: For at reducere kimtallet og eliminere patogene mikroorganismer i vandet og aerosoler fra dentalunits og dermed undgå sygdomsudvikling hos patienter (især immunsvækkede ptt.) og personale på tandklinikken. Pga. de snævre vandslanger af plastmaterialer, det minimale vandforbrug og den høje temperatur i dentalunits vandsystemer opbygges her biofilm, som løbende afgiver mikroorganismer til vandet. Disse kan i øjeblikket kun reduceres tilstrækkeligt vha. kemisk desinfektion.

Hvilke overvejelser vil du gøre dig ved valg af kemisk desinfektionsmiddel til en opgave.

Virkningsspektrum, dvs. bredspektrret stof med veldokumenteret effekt på alle relevante grupper af mikroorganismer, kontra skadelige virkninger på patienter, personale, instrumenter og omgivende miljø. De biologiske skader kan være akutte eller kroniske i form af lokal irritation, allergi, toxicitet, mutagenitet og carcigenotet.

Angiv hvorledes evt. arbejdsmiljømæssige skadevirkninger ved anvendelse af kemiske desinfektionsmidler kan forebygges.

Ved at undgå kontakt med og indånding af desinfektionsmidlet: Anvendelse af personlige værnemidler som handsker, mundbind og beskyttelsesbriller, og reduktion af aerosoldannelse ved anvendelse i lukkede beholdere, ikke på sprayform og under god ventilation.

Flere opgaver

Bakterier kan danne biofilm på forskellige overflader.

Beskriv hvorledes bakterier, der vokser i biofilm, adskiller sig fra planktoniske celler.

De adskiller sig ved at få næring fra hinanden og udveksle metabolitter. Lette adhæsion af hinanden til overflader (pga overfladereceptorer). De kommunikerer intern ift vækst og miljø ved quorum sensing. De kan udveksle DNA via sexpili, fx antibiotikaresistens eller andre egenskaber, fx ift, permeabilitet.

Der skal en større AB dosis til for at bekæmpe bakterier i biofilm. De vokser langsommere og AB trænger sværre igennem biofilmen. Bakterierne undgår desuden immunforsvaret. Bakterierne kæmpe dog også indbyrdes (afhængig af miljø, affaldstoffer, bakteriociner). Syre i biofilm kan have svært ved at komme ud → [H+] øges i biofilmen → demineralisering

Beskriv de forskellige tiltag, du vil overveje for at forebygge biofilmdannelse på endocardiet og udvikling af infektiøs endocarditis hos dine risikopatienter på tandklinikken.

Biofilmdannelse på hjertets endothelbeklædning (ofte hjerteklapper og chorda tendinae). Initieres ved bakteriami (adhæsion lettes, hvis der er beskadigelse, fx arteriosclerotiske hjerteklapper, kunstige hjerteklapper, hjertemalformationer). Hos risikopatienter gives profylakse ved tandindgreb med risiko for blødning. Lokalbedøvelse er ikke indikation for AB profylakse; ikke evidensbaseret men benyttes i nordiske lande inden orale indgreb med risiko. (antibiotika, oral health care der mindsker inflammation, rensning med clorhexidin inden oral intervention.

Beskriv de helbredsmæssige konsekvenser af biofilmdannelse i dentalunits vandssystemer, samt hvorledes disse kan forebygges.

Spredning af bakterier på tandklinikker. Dette kan forebygges ved at skylle vandssystemer med varmt vand, over 70 grader.

Nogle bakteriearter kan kun leve under anaerobe forhold. Nævn tre anaerobe bakterieslægter der koloniserer mundhulen. Karakteriser de nævnte bakterier med hensyn til morfologi og gramfarvbarhed.

Fusobacterium: gram negative stave

Prevotella: gram negative stave

Veillonella: gram negative kokker

Redegør for virulensfaktorer med tilhørende effekt hos anaerobe orale bakteriearter, der kan være medvirkende til sygdomsudvikling i de parodontale væv.

De anaerobe orale bakterier der medvirker til sygdomsudvikling i de parodontale væv er karakteriseret ved proteolytisk metabolisme.

De kan producere exotoxiner og ednotoxier

Eksempelvis Prevotella kan medvirke til destruktion af de parodontale støttevæv vha.:

- Enzymer (overvejende proteolytiske), fx kollagenase, gelatinase, fosfatase, fosforlipase
- Cytotoksiske metabolitter, fx ammoniak, indol, svovlbrinte,
 - Toksiner, fx endotoksin, epitheliotoksin, fibroblasthæmmer

Angiv et antibiotikum, der kun er virksomt mod anaerobe bakterier, og beskriv dets virkningsmekanisme. Angiv hvorvidt bakteriedrabet for dette antibiotikum er tids-, koncentrations- eller dosisafhængigt, og hvilken betydning dette har for dosering af stoffet.

Metronidazol er kun virksomt mod anaerobe bakterier. Det hæmmer nukleinsyresyntese. Metronidazol reduceres intracellulært og omdannes til en aktiv metabolit som binder til DNA. Det resulterer i DNA ruptur og inhibition af DNA syntese. Metronidazol reduceres kun i strikt anaerobe bakterier.

Koncentrationsafhængigt drab – bakteriedrabet forårsaget af metronidazol er afhængigt af hvor højt antibiotikakoncentrationen (C_{max}) når over MIC (C_{max}/MIC rationen). Metronidazol bør doseres som store, sjældnere doser. Husk at MIC er den mindste inhibitoriske koncentration (mindste koncentration som hæmmer synlig vækst) og bestemt ved følsomheds/resistensbestemmelser og gælder for ét AB over én bakterieart.

MBC er den koncentration som resulterer i absolut mikrobiel død, dvs bakteriocid.

Metronidazol diffunderer godt ind i abscesser imt penicillin

Hepatitis B virus kan overføres på tandklinikken.

Beskriv den generelle opbygning og karakteristika for virus.

Et virus er RNA/DNA i en capsid/proteinkappe som beskytter RNA/DNA'et. Virus er kan ikke erkendes i lysmikroskop da de er 20nm-300nm. Virus har ikke selvstændig metabolisme pga. sin størrelse og ej heller eget synteseapparat. Virus udnytter derfor værstorganisme/værtscellens synteseapparat til at replikere sit eget. Nogle virus er enveloped med viruskappe, mens andre mangler. Nøgne virus tåler udtørring (obs. smitterisiko) og er mindre følsomme for biocider. Virus adhærer til målcelle efter genkendelse. Herefter sker der en fusion, optag af virus i cellen. Genomet frigøres fra kapsides og der vha værtscellens synteseapparat syntetiseres virus makromolekyler. Disse samles og kan frigøres fx ved afsnøring fra værtsmembranen eller ved lysning af cellen kan der frigøres virus partikler. Dette aktiverer et immunrespons.



Angiv de mulige smitteveje for hepatitis B virus.

Hepatitis B virus kan smitte via blod, seksuelt og perinatalt.

Redegør for, hvorledes smitte med hepatitis B virus og efterfølgende sygdomsudvikling kan forebygges før og efter mulig eksposition på tandklinikken.

Forebyggelse af smitte og sygdomsudvikling kan ske ved vaccination mod hepatitis B virus med rekombinant HBsAG (hepatitis virus B antigen). Denne vaccine kan også anvende efter mulig eksposition (post-exposure profylakse). Vaccination giver immunisering og der dannes kloner af de T lymfocytter der reagerer med højest affinitet på patogenantigenet, herunder dannes hukommelsesceller og ved en sekundær udsættelse for patogenet vil immunsystemet reagere hurtigere og undgå infektion.

Beskriv den typiske sammensætning og omfang af mikrofloraen på henholdsvis kindslimhinde og tungeryg.

Kindslimhinde: Streptococcus (S. mitis, S.salivarius), Neisseria, Haemophilus, Micrococcus og Stomatococcus spp. ; der er en høj epithelturnover og der sker derfor hele tiden afstødning af det yderste lag, hvorfor biofilmen ikke når at blive tyk.



Tungeryg: Streptococcus (S. mitis, S.salivarius), Neisseria, Haemophilus, Veillonella, Prevotella, Fusobacterium spp., stort omfang af bakterier, særligt anaerobe bakterier.

Beskriv de økologiske forhold, der betinger sammensætningen af mikrofloraen på de nævnte overflader.

Epithelturnover på kindslimhinden. Desuden har epithelcellerne receptorer som passer til specifikke bakteriers adhæsiner.



Papillerne på tungen, hvilket virker som "gjemsted" for bakterierne (for salivaflyd).



**Bakterieceller besidder forskellige komponenter, der kan medvirke til deres virulens
Beskriv opbygningen af en bakteriecelle.**

Bakteriecellen er 3-5 mikrometer og kan have forskellige former/morfologi. Bakterieceller er encellede mikroorganismer, de er prokaryoter og der findes derfor ingen kernemembran. Desuden findes ingen mitokondrier i cellen. Bakteriecellen har et genom samt ribosomer til proteinsyntese. Om cellemembranen findes yderligere en cellevæg som består af peptidoglycan. Denne cellevæg er grundlaget for Gram farvningen. De gram positive bakterier har en tyk cellevæg. Gram negative bakterier har et tyndt lag peptidoglycan og har desuden lipopolysaccharider som en del af cellevæggen (et endotoxin, kun hos gram negative). Desuden har nogle bakterier en kapsel af polysaccharid/protein omkring cellevæggen, glycocalyx. Bakterierne har forskellige overfladestrukturer, lipoteichoic og teichoic syre, flageller og pili/fimbriae.

Angiv tre komponenter der kan udgøre virulensfaktorer for bakterien, og forklar deres virkningsmekanisme.

De forskellige overfladestrukturer medvirker til bakteriers adhæsion til overflader og dermed kolonisation.

Bakteriecellens kapsel virker antifagocytisk og dermed kan bakterien undvige værtens immunforsvar.

Cellevæggen hos gramnegative bakterier indeholder lipopolysaccharid som er et endotoxin og kan forårsage celle- og vævsdestruktion

Redegør for de virulensfaktorer med tilhørende effekt, der er vigtige for vævsdestruktion ved henholdsvis caries og marginal parodontitis.

Bakterierne som forårsager vævsdestruktion ved caries er i stand til at transportere kulhydrater og udføre kulhydratfermentering. De producerer syre samt ekstracellulære og intracellulære polysaccharider. De er i stand til at vokse og metabolisere ved lavt pH (aciduri og acidogeni). Den lave pH resulterer i demineralisering af hårdtvæv.

Vævet der skal nedbrydes er epithel, bindevæv (knogle og parodontalligamentet herunder en del kollagen). Bakterierne ved marginal parodontitis er i stand til at udføre proteolytisk metabolisme. Det er særligt enzymer (fx kollagenase, hyaluronidase, phosphatase, gingipain), metabolisme produkter (ammoniak, flygtige svovlforbindelser) og toxiner (leukotoxin, endotoxin hos gram negative) fra bakterierne som medvirker til vævsdestruktionen.

Bakterier kan danne biofilm på forskellige overflader.

Beskriv hvorledes bakterier, der vokser i biofilm, adskiller sig fra planktoniske celler.

Bakterier i biofilm adskiller sig fra planktoniske bakterier ved at kunne

- Får næring fra hinanden
- Udveksling af metabolitter
- Lette adhæsion af andre bakterier på overfladen (pga receptorer eller klister), co-aggregation

- Intern kommunikation (ift. vækst og miljø) – quorum sensing
- Udveksling af DNA via pili, fx antibiotikaresistens eller andre egenskaber (permeabilitet etc)
→ hvis denne egenskab er en fordel vil denne bakterie formere sig og favoriseres
- Det er sværere at bekæmpe bakterier i biofilm med antibiotika, da der skal en større dosis til for at komme gennem biofilmen. Bakterierne undgår antibiotika og immunforsvaret
- Bakterierne kæmpe dog også indbyrdes (afhængig af miljø, affaldstoffer, bakteriociner)
- Syre i biofilm kan have svært ved at komme ud → [H⁺] øges i biofilmen → favorisering af aciduriske bakterier

Beskriv de forskellige tiltag, du vil overveje for at forebygge biofilmdannelse på endocardiet og udvikling af infektiøs endocarditis hos dine risikopatienter på tandklinikken.

I de nordiske lande benyttes profylakse inden orale indgreb med risiko (ikke evidensbaseret). En time inden indgreb der medfører risiko for blødning, herunder tandekstraktion. Profylaksen omfatter antibiotika, mundhygiejne, rensning med clorhexidin inden oral intervention.

Beskriv de helbredsmæssige konsekvenser af biofilmdannelse i dentalunits vandsystemer, samt hvorledes disse kan forebygges.

Biofilmdannelse i dentalunits vandsystemer kan resultere i smitte med bakterier som trives godt i disse vandsystemer, eksempelvis *Legionella pneumophila*. Den trives godt ved temp. 30-45 grader og vokser i vandinstallationer. Risikoen er speciel høj i stillestående vand. Forebyggelsen kan ske ved grundig skylning af rørsystemer ved høj temperatur >70 grader i vandsystemer.

Bakterier fra det orange og det røde kompleks er associerede til udvikling af marginal parodontitis.

Angiv og giv en kort overordnet karakteristik af 4 bakterier fra de orange og røde komplekser (morfologi, gramfarvbarhed og forhold til ilt).

I det orange kompleks finder vi *P. intermedia* og *F. nucleatum* og i det røde kompleks finder vi *P. gingivalis* og *T. forsythia*.

P. intermedia: gram negativ anaerob kokkoidestav

F. nucleatum: gram negativ stav, ofte fusiforme eller filamentøse

P. gingivalis: gram negativ anaerob kokkoidestav

T. forsythia (Tanerella): gram negativ anaerob stav.

Angiv de overordnede grupper af bakterielle virulensfaktorer, og beskriv seks specifikke virulensfaktorer, der kan være medvirkende til udvikling af marginal parodontitis, samt deres effekt.

Kolonisation, multiplikation, undvigelse af værtsforsvar, celle- og vævsdestruktion

Leukotoxin: undvigelse af værtsforsvar

LPS hos gram negative: aktiverer værtsrespons og resulterer i indirekte vævsdestruktion.

Enzymer såsom kollagenase som nedbryder kollagen (vævsdestruktion)

Lipoteichoic acid medvirker til kolonisation

Nedbrydning af makromolekyler fra parodontalvæv og gingivalvæske og optag af metaboliske byggeklodser resulterer i multiplikation

Endotoxiner såsom phosphatase der resulterer i knoglenedbrydning.

Bakterielle virulensfaktorer i forbindelse med parodontitis marginalis

Antifagocytisk kapsel (*P. gingivalis*) og leukotoxin (*A. actinomycetemcomitans* besidder dette) gør bakterien i stand til at unddrage værtsforsvaret.

Fimbria, som medvirker i adhæsion og kolonisation og bidrager således til virulens (*P. gingivalis*: adhæsion, kolonisation og invasion)

LPS hos gramnegative bakterier aktiverer værtsrespons og resulterer i indirekte vævsdestruktion.

Desuden produceres cytotoxiske metaboliske produkter ved proteolytisk metabolisme såsom ammoniak og flygtige svovlforbindelser.

Hyaluronidase er et bakterielt enzym som katalyserer nedbrydning af bindevævs grundsubstans og resulterer dermed i vævsdestruktion. Phosphatase nedbryder knogle. Ses hos *P. intermedia*

F. nucleatum ved adhæsion af bakterier

Redegør for de typiske økologiske forhold i det subgingivale område ved marginal parodontitis. Gingivalvæske med proteiner fra blodet og anaerob. Derfor proteolytisk metabolisme. Anaerobe bakterier. pH stiger let ved proteolytisk metabolisme. En masse enzymer og toxiner fra bakterierne som nedbryder parodontalvævet.