

Orale Manifestationen bei Immunsuppression

Indizes

Mundgesundheit, Immunsuppression, orale Nebenwirkungen, Prophylaxe

Zusammenfassung

Die Entwicklung von immunsuppressiv wirkenden Medikamenten erlaubte Fortschritte bei der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen und in der Transplantationsmedizin. Entsprechend werden Immunsuppressiva in der Bevölkerung vermehrt eingesetzt. Nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung kommen auch Zahnmediziner immer häufiger in Kontakt mit immunsupprimierten Patienten. Basis für eine adäquate zahnärztliche Prophylaxe und Therapie sind detaillierte Kenntnisse über mögliche orale Veränderungen, die im Zusammenhang mit Immunsuppression auftreten können.

Einleitung

Eine Unterdrückung der immunologischen Reaktion ist in der Medizin häufig erforderlich. Zusätzlich zu der positiven Wirkung auf die Grunderkrankung treten jedoch auch oft Nebenwirkungen in der Mundhöhle auf, welche die orale Gesundheit gefährden. Cortisol wurde aufgrund seiner entzündungshemmenden Eigenschaften erstmals Mitte des letzten Jahrhunderts bei Rheuma eingesetzt. In der Folge hat sich das Indikationsspektrum stark erweitert. Durch den Einsatz von Ciclosporin A kam es Ende der 1970er Jahre zum Durchbruch in der Transplantationsmedizin. Seither wird das Immunsuppressivum nicht nur in der soliden Organtransplantation, sondern auch zur Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach Blutstammzelltransplantation eingesetzt. Inzwischen sind zahlreiche weitere immunsuppressiv wirkende Medikamente entwickelt worden. Gleichzeitig konnte die Palette der Indikationen stark erweitert werden, was wiederum zu einer weltweiten Zunahme des klinischen Einsatzes geführt hat.



Adrian M. Ramseier
Dr. med. Dr. med. dent.

Klinik für Präventivzahnmedizin und
Orale Mikrobiologie
Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel
Hebelstrasse 3
4056 Basel
Schweiz
E-Mail: adrian.ramseier@unibas.ch

Andreas Filippi
Prof. Dr. med. dent.

Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,
Mund- und Kieferheilkunde Universitätskliniken
für Zahnmedizin Basel

Jörg Halter
Priv.-Doz. Dr. med.

Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel

Tuomas Waltimo
Prof. Dr. odont.

Klinik für Präventivzahnmedizin und
Orale Mikrobiologie
Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel

ORALE MEDIZIN

Orale Manifestationen bei Immunsuppression

Immunsuppressiv wirkende Substanzen

Die immunsupprimierenden Wirkungen der verschiedenen Medikamente sind komplex und vielfältig. Teilweise ist der Wirkmechanismus auch bis heute nicht restlos geklärt. Bei den meisten Substanzklassen kommt es zu einer Hemmung der Differenzierung, Proliferation oder Aktivierung der T-Zellen. Dies gilt für Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin A (Sandimmun) oder Tacrolimus (Prograf), mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus (Rapamune) oder Everolimus (Cetican, Afinitor) und gewisse Antimetabolite wie Azathioprin (Imurek) oder Mycophenolsäure (CellCept). Rituximab (Mabthera) ist hingegen ein gegen B-Zellen gerichteter monoklonaler Antikörper. Glucocorticoide wie Hydrocortison, Dexamethason oder Prednison greifen in die Regelkreise körpereigener, an der Entzündungsreaktion beteiligter Proteine wie Zytokine oder Cyclooxygenase-2 (COX-2) ein. Weitere wichtige Substanzklassen sind Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Blocker wie Etanercept (Enbrel), sogenannte selektive Immunsuppressiva wie Leflunomid (Arava) und der Folsäure-Antagonist Methotrexat.

Indikationen

In der Transplantationsmedizin werden Immunsuppressiva verwendet, um die Abstoßungsreaktion des Körpers gegen das transplantierte Organ zu unterdrücken. Bei der Transplantation allogener (d. h. von einer anderen Person stammenden) Blutstammzellen nach radio-/chemotherapeutischer Zerstörung der erkrankten Blutzellen (hämatopoetische Stammzelltransplantation, HSCT), die vor allem bei malignen Bluterkrankungen (Leukämien, Lymphome), aber auch bei anderen Erkrankungen zunehmend durchgeführt wird, sollen die transplantierten Immunzellen daran gehindert werden, die Körperzellen als „fremd“ zu erkennen und abzustoßen (GvHD).

HSCT-Patienten sind hier besonders gefährdet, orale Nebenwirkungen der Immunsuppression zu entwickeln, da in der prätransplantären Konditionierungsphase die Zahl der Leuko- und vor allem der Lymphozyten

stark sinkt und ggf. durch eine Ganzkörperbestrahlung die Mundschleimhaut zusätzlich geschädigt wird. Um diese Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, sollte der Einsatz von Immunsuppressiva limitiert werden. Zwar wurde z. B. bei der HSCT durch die Einführung von neuen Behandlungsschemata mit nicht myeloablativer Chemotherapie und geringeren Dosen der Ganzkörperbestrahlung die Toxizität deutlich reduziert, die Häufigkeit insbesondere von chronischer GvHD blieb aber unverändert. So ist gerade bei der HSCT ein lebenslänglicher Einsatz von Immunsuppressiva bei der Mehrzahl der Patienten nicht erforderlich.

Weitere wichtige Einsatzgebiete von Immunsuppressiva sind Erkrankungen, bei denen das Immunsystem auf fremde Stoffe überschießend reagiert (Allergien, Urtikaria) oder körpereigene Strukturen angreift, wie bei rheumatischen Erkrankungen (Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis, Morbus *Bechterew* etc.), psoriatischer Arthritis oder chronisch entzündlichen Erkrankungen (Asthma, COPD, Colitis ulcerosa, Morbus *Crohn*, multiple Sklerose etc.). Immuninkompetenz kommt auch unter antineoplastischer Chemotherapie, bei Schwerkranken, bei Kachexie oder bei AIDS vor.

Im Hinblick auf die lokalen unerwünschten Wirkungen in der Mundhöhle sind außerdem die u. a. bei der Behandlung von Asthma oder COPD langfristig eingesetzten inhalativen Corticoide sowie glucocorticoidhaltige Mundspüllösungen von Bedeutung.

Infektionen

Erwartungsgemäß treten nach Unterdrückung der Immunabwehr vermehrt Infektionen auf. Auch können Keime der oralen Flora plötzlich pathogen werden. Neben Neuinfektionen kommt es unter Umständen es zu einer Reaktivierung von Infektionen, vor allem bei Herpes, aber auch bei Mykobakterien (Tuberkulose); der Zahnarzt kann hier im Halsbereich vergrößerte Lymphknoten feststellen.

Im Zuge von Organtransplantationen gibt es verschiedene Phasen mit unterschiedlicher Infektanfälligkeit. In den ersten 4 Wochen präsentieren sich insbesondere Infektionen, die vom Spender oder Empfänger selbst



Abb. 1 Ausgeprägter Herpes Zoster im Gebiet des Nervus mandibularis

stammen oder im Zusammenhang mit der Operation stehen. Vor allem innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate treten opportunistische Infektionen auf. Daher ist während dieser Zeit eine adäquate antimikrobielle Prophylaxe erforderlich. Später kommen normale erworbene Infektionen vor, die jedoch stärker verlaufen können als bei immunkompetenten Personen. Nach HSCT zeigt sich in einer ersten Phase (4 Wochen lang) eine prolongierte Neutropenie, wodurch ein ernsthaftes Risiko für Septikämien von Bakterien und Pilzen besteht. Auch können Viren reaktiviert werden (Abb. 1). Über etwa 100 Tage steht der Verlust der zellulären Immunabwehr im Vordergrund mit oft infektiösen Manifestationen von Herpesviren, Cytomegalieviren (CMV), *Pneumocystis jirovecii* (früher *carinii*) und *Aspergillus* spp. Nach dieser Zeit besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für sogenannte Community-acquired-Infektionen, also alle denkbaren Infektionen, die nicht im Krankenhaus erworben werden (wie Lungenentzündungen, Grippe oder Hautinfektionen nach Verletzungen), aber auch für entzündliche Erkrankungen im zahnärztlichen Bereich (z. B. akute apikale Parodontitiden oder Sinusitiden)¹⁸.

Pilze

Candidiasis ist die häufigste opportunistische orale Infektion. Bei bis zu 50 % der gesunden Menschen besteht eine oropharyngeale Besiedelung durch *Candida albicans*^{1,4,9}. Unter Immunsuppression kommen Nicht-

albicans-Spezies von *Candida* (*glabrata*, *krusei*, *tropicalis*) häufiger vor als bei immunkompetenten Personen. Diese Spezies sind besonders problematisch, da sie sich einerseits durch die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen besser vor der Immunabwehr des Körpers schützen können und andererseits auch vermehrt gegen die üblicherweise verwendeten Medikamente resistent sind²⁰.

Darüber hinaus besteht bei Immunsupprimierten das Risiko einer trachealen bzw. ösophagealen Ausbreitung der Pilzinfektion oder gar einer lebensbedrohlichen systemischen Dissemination¹⁵. Die Gefahr einer *Candida*-Infektion steigt zusätzlich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Hyposalivation, schlechte Mundhygiene, Prothesen oder antimikrobielle Langzeitprophylaxe bzw. -therapie. Auch bei Patienten mit einer oralen GvHD kommen *Candida*-Infektionen vermehrt vor.

Die orale Candidiasis präsentiert sich in verschiedenen klinischen Erscheinungsformen. Neben dem klassischen pseudomembranösen Soor mit abwischbaren weißen Belägen auf gerötetem Grund gibt es die atrophische, erythematöse Candidiasis (Abb. 2). Dabei handelt es sich um eine Rötung der Schleimhaut, z. B. unter einer Prothese. An der Zunge führt sie zu einem Verlust der Fadenpapillen. Weitere Formen sind die anguläre Cheilitis (Abb. 3), also Mundwinkelrhagaden, die oft auch bakteriell superinfiziert sind. Schließlich gibt es noch die eher seltene chronische hyperplastische Candidiasis, welche durch eine hyper-

ORALE MEDIZIN

Orale Manifestationen bei Immunsuppression



Abb. 2 Candidiasis – atroph-erythematöse Form im Bereich des weichen Gaumens



Abb. 3 Anguläre Cheilitis

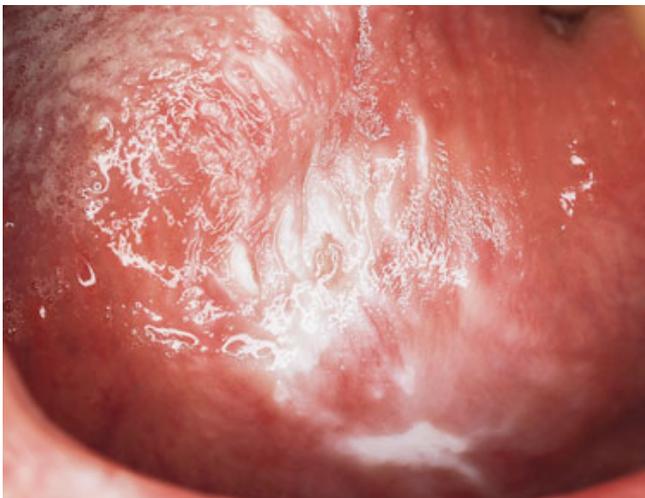


Abb. 4 Haarleukoplakie seitlich an der Zunge

keratotische Plaque charakterisiert ist, die nicht abgewischt werden kann und an eine Leukoplakie erinnert.

Viren

Nach einer Infektion mit dem *Epstein-Barr-Virus* (EBV) bleiben die Viren latent in Memory-B-Zellen. Durch die Suppression von T-Zellen können die befallenen B-Zellen ungehindert proliferieren. Diese „post-transplantat lymphoproliferative disorder“ (PTLD) kann unabhängig vom Ausmaß der Immunsuppression relativ häufig vorkommen, ist im Mundbereich generell jedoch ver-

gleichsweise selten^{8,22}. Die orale PTLD imponiert als meist schmerzlose solitäre Schwellung oder Ulzeration. Eine weitere mögliche Folge von EBV-Infektionen ist die Haarleukoplakie (Abb. 4). Dabei handelt es sich um eine schmerzlose, nicht abwischbare Hyperkeratose an den Seiten der Zunge. Diese Läsion kommt ebenfalls gehäuft bei AIDS vor.

Aufgrund der reduzierten Immunabwehr ist es möglich, dass Herpes, CMV und Varicella-Zoster-Viren stärkere Ulzerationen als üblich auslösen. Neben Neuinfektionen können auch latent vorhandene Viren häufiger reaktiviert werden¹⁹.



Parodontitis und Karies

Durch die medikamentöse Beeinflussung des Gleichgewichts der oralen mikrobiellen Flora (Immunsuppressiva, antimikrobielle Prophylaxe) kommt es zu einer Veränderung hin zu vermehrter Virulenz²¹. Zusammen mit weiteren Risikofaktoren wie Hyposalivation und Veränderung der Speichelzusammensetzung (verminderter IgA-Gehalt³) wird auch ein gehäuftes Auftreten bzw. eine Progression von Karies und Parodontitis marginalis in der Praxis beobachtet¹⁶ (Abb. 5). Die Anzahl der Publikationen über parodontale Erkrankungen und Karies bei immunsupprimierten Patienten ist jedoch noch begrenzt¹⁰. Da die Zahnsanierung zumindest zum Teil in die Leistungspflicht der Krankenkassen fällt, empfiehlt sich dringend eine gute Dokumentation einschließlich Speichelflussrate im Langzeitverlauf.



Abb. 5 Karies nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, GvHD und Hyposalivation

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Diese Abstoßungsreaktion tritt trotz immunsuppressiver Behandlung in fast 25 % der Fälle nach allogener HSCT auf. Die orale Form der GvHD imponiert durch Hyposalivation, lichenoid hyperkeratotische Striae oder Plaque mit oder ohne erythematöse Veränderungen (Abb. 6 bis 8). Zusätzlich können Ulzerationen oder oberflächliche Mukozelen vorkommen. Als Spätfolgen entstehen unter Umständen schwere Sklerosie-



Abb. 6 GvHD der Zunge (gemischt erythematös und hyperplastisch, mit Ulzera)



Abb. 7 GvHD der Wange (vorwiegend lichenoid-hyperplastisch)



Abb. 8 GvHD der Lippe

ORALE MEDIZIN

Orale Manifestationen bei Immunsuppression

rungen mit reduzierter Mund- und Kieferöffnung und verminderter Mobilität der Zunge. Eine anhaltende chronische GvHD geht auch mit einem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome einher⁶. Virale Faktoren wie HPV scheinen für die Ätiologie und Pathogenese dieser Karzinome von Bedeutung zu sein¹¹.

Orale Karzinome

Immunsupprimierte Patienten weisen u. a. auch im Mundbereich ein erhöhtes Karzinomrisiko auf. Das höchste Risiko besteht nach Nieren- und Herztransplantation, wobei das standardisierte Inzidenzverhältnis („standardized incidence ratio“, SIR), das etwa dem relativen Risiko entspricht, für Lippenkarzinome 16,8 und für oropharyngeale Karzinome 2,0 beträgt⁷. An der Entstehung beteiligt sind das EBV, das humane Herpesvirus 8 (HHV-8) und das humane Papillomavirus (HPV).

Die Inzidenz sekundärer Neoplasien ist auch für Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation erhöht. Bei ihnen besteht gegenüber der Normalbevölkerung ein ca. 4- bis 7-fach höheres Risiko für Karzinome der Mundhöhle¹⁴. Das Risiko, eine solche Neoplasie zu entwickeln, liegt bei 3,5 % in 10 Jahren und bei 11,5 % in 15 Jahren¹³. In der Mundhöhle handelt es sich primär um Plattenepithelkarzinome. Eine

vorangehende chronische GvHD der Mundschleimhaut gilt als wichtigster Risikofaktor. Dazu kommen weitere Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, HPV, ungenügende Mundhygiene, Immundefizit und Lichen planus als prä maligne Läsion. Die häufigste Lokalisation ist die Zunge (25 bis 37 %), gefolgt von den Speicheldrüsen (15 bis 16 %) und den Lippen (9 bis 22 %)¹⁷. Daher sind regelmäßige und sorgfältige Schleimhautkontrollen während der gesamten immunsuppressiven Therapie unbedingt erforderlich, um solche Veränderungen frühzeitig zu entdecken. Auch sollten die Patienten in dieser Richtung sensibilisiert werden (Abb. 9 und 10).

Medikamentenspezifische Nebenwirkungen

Drug-induced gingival overgrowth (DIGO)

Besonders unter Einsatz von Ciclosporin, aber auch Tacrolimus oder Sirolimus kann es zu einer Schwellung der Gingiva durch Akkumulation extrazellulärer Matrix kommen (Abb. 11 und 12). Nifedipin, welches häufig gegen Hypertonie eingesetzt wird, kann diesen Effekt noch verstärken¹⁸. Früher wurde das Phänomen als Gingivahyperplasie bezeichnet.



Abb. 9 Leukoplakie der Zunge



Abb. 10 Leukoplakie der Gingiva



Abb. 11 Gingivahyperplasie unter Sandimmun (Bild: *Heikki Alapulli, Helsinki*)



Abb. 12 Gleicher Patient wie in Abbildung 11, nach Wechsel auf Tacrolimus (Bild: *Heikki Alapulli, Helsinki*)

Osteoporose

Patienten unter langjähriger Steroidbehandlung weisen signifikant mehr Candidiasis und klinischen Attachmentverlust auf, außerdem ist die Knochendichte – auch im Kieferknochen – reduziert (Osteoporose)². Beides sind Risikofaktoren für Zahnverlust. Bei tiefen parodontalen Taschen können Patienten mit höherer Knochendichte ihre Zähne länger behalten¹². Insgesamt wird vermutet, dass eine Vitamin-D-Supplementierung vor Attachmentverlust schützen kann. Dieser Effekt wird vorwiegend auf die antiinflammatorischen Eigenschaften von Vitamin D zurückgeführt⁵.

Zahnärztliche Betreuung

Erkennen des Risikos

Durch den zunehmenden Einsatz immunsupprimierender Medikamente nimmt auch die Wahrscheinlichkeit zu, dass der Zahnarzt in der Praxis mit dem Thema konfrontiert wird. Aufgrund der beschriebenen Problematik ist es wichtig, vor einer geplanten zahnärztlichen Intervention über die Immunlage der Patienten informiert zu sein.

Patienten nach Organ- oder Blutstammzelltransplantationen wissen in der Regel über die Problematik ihrer Immunsuppression gut Bescheid und sollten ihren Zahnarzt darauf aufmerksam machen. Trotzdem muss bei jedem Patienten nach einer entsprechenden Prädisposition gefragt werden. Hinweise ergeben sich in der Anamnese auch bei Angabe von chronisch entzündlichen Erkrankungen (Gelenkentzündungen, Darm-entzündungen, chronische Lungenerkrankungen). Behandelte Leukämien und Lymphome sollten ebenfalls an die Möglichkeit einer noch bestehenden Immunsuppression denken lassen. Entsprechende Kenntnisse über die oben genannten Medikamente sind sehr hilfreich.

Die Betreuung immunsupprimierter Patienten in der zahnärztlichen Praxis verlangt nach einer engen Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt. Dieser weiß über das Blutbild sowie die aktuelle Abwehrlage des Patienten Bescheid und kann Empfehlungen bezüglich einer möglichen Antibiotikaphylaxe und -therapie geben. Außerdem muss er über orale Infekte, malignomverdächtige Schleimhautveränderungen und die Ausdehnung einer GvHD informiert werden.

Prävention

Wie bereits beschrieben sind regelmäßige Schleimhautkontrollen erforderlich, um sekundäre Karzinome frühzeitig zu entdecken. Sekundäre Infektionen kommen gehäuft bei schlechter Mundhygiene vor. Ebenfalls kann dadurch möglicherweise die Intensität einer GvHD verstärkt werden. Die Aufrechterhaltung einer guten Mundhygiene ist daher sehr wichtig. Umgekehrt können solche Läsionen schmerzbedingt auch eine gute Mundhygiene behindern. Regelmäßige, je nach Zustand mehrmals jährlich durchgeführte dentalhygienische Maßnahmen mit Mundhygieneinstruktionen sind zu empfehlen.

Bei vorhandenen Mundschleimhautveränderungen wie Aphthen oder GvHD werden natriumlaurylsulfat- und mentholhaltige Produkte oft nicht vertragen. Betroffene Patienten meiden sie meist ebenso wie scharfe Speisen. Ggf. muss eine natriumlaurylsulfatfreie Zahnpasta verwendet werden. Als Mundspülung lassen sich Produkte mit antimikrobieller und schleimhautschonender Wirkung empfehlen.

Sämtliche kariösen Läsionen sollten saniert werden. Es ist ratsam, die Patienten zur Einhaltung einer guten Mundhygiene und zu einer zusätzlichen Fluoridierung (direkte Applikation oder mittels Fluoridierungsschienen zu Hause oder in der Praxis) anzuhalten⁶.

Vorhandene odontogene Infektionen sollten möglichst vor der Immunsuppression therapiert werden. Dadurch lassen sich bei Blutstammzelltransplantationen die systemischen Infektionen um ein Drittel senken, und der Tod von zusätzlichen 18/10.000 behandelten Patienten kann vermieden werden⁶. Nach Zahnentfernung ist jedoch eine genügend lange Heilungszeit (2 Wochen) einzuplanen. Gerade bei Leukämiepatienten besteht aber in der Regel ein dringender Therapiebedarf, so dass die zahnärztliche Sanierung auf die Zeit nach der Stammzelltransplantation verschoben werden muss. Aufgrund der Gefahr hämatogener Streuung sollten zahnärztliche Behandlungen unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.

Grundsätzlich sollte bei immunsupprimierten Patienten frühzeitig der Kontakt mit dem behandelnden Arzt

aufgenommen werden. Ggf. empfiehlt sich eine Überweisung an die Universitätszahnkliniken. Dort gehören Immunsupprimierte – auch während der stationären Behandlung – zum zahnärztlichen Alltag, und es kann auf alle diagnostischen Möglichkeiten zugegriffen werden. Ziele der zahnärztlichen Betreuung immunsupprimierter Patienten sind die Prävention von Infekten, die Schmerzbehandlung, der Erhalt der Funktion, die Behandlung von Komplikationen und die Verbesserung der Lebensqualität⁶.

Tipps für die zahnärztliche Praxis

- Zahnärztliche Maßnahmen bei immunsupprimierten Patienten sollten grundsätzlich mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Dieser kennt die aktuellen Blutwerte und kann Empfehlungen abgeben, ob eine antibiotische Prophylaxe oder Therapie indiziert ist.
- Bei immunsupprimierten Patienten muss regelmäßig die Mundschleimhaut kontrolliert werden, um mögliche epitheliale Veränderungen frühzeitig zu entdecken.
- Es sollte bedacht werden, dass heute auch bei rheumatischen Erkrankungen oder Lungenerkrankungen häufig immunsupprimiert wird.
- Vor Beginn einer Immunsuppression empfiehlt es sich, möglichst alle chronischen oder akuten oralen Infektionen zu eliminieren. Dies sollte mit dem behandelnden Arzt koordiniert werden.
- Die Prophylaxe sollte eine genügende Fluoridierung beinhalten. Neben einer fluoridhaltigen Zahnpasta wird eine zusätzliche Fluoridierung mittels direkter Applikation oder über eine Fluoridierungsschiene empfohlen (bei Unverträglichkeit am besten mit neutralem pH).
- Natriumlaurylsulfat- oder mentholhaltige Produkte werden unter Immunsuppression oft nicht vertragen.
- Mundspülungen mit antimikrobieller Wirkung sind zu empfehlen.



Literatur

1. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 1980;25:1-10.
2. Beeraka SS, Natarajan K, Patil R, Manne RK, Prathi VS, Kolaparthi VS. Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health. *Dent Res J (Isfahan)* 2013;10:666-673.
3. Benderli Y, Erdilek D, Koray F, Telci A, Turan N. The relation between salivary IgA and caries in renal transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:588-593.
4. Darwazeh AM, Hammad MM, Al-Jamaei AA. The relationship between oral hygiene and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects. *Int J Dent Hyg* 2010; 8:128-133.
5. Dietrich T, Walter C. Sollte der Zahnarzt zur Vitamin-D-Supplementierung raten? *Zahnärztl Prax* 2011;29(2):2-4.
6. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2014 Sep 5 [Epub ahead of print].
7. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306: 1891-1901.
8. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010;12:383-394.
9. Feller L, Khammissa RA, Chandran R, Altini M, Lemmer J. Oral candidosis in relation to oral immunity. *J Oral Pathol Med* 2014;43: 563-569.
10. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:1007-1021.
11. Khan FM, Sy S, Louie P et al. Genomic instability after allogeneic hematopoietic cell transplantation is frequent in oral mucosa, particularly in patients with a history of chronic graft-versus-host disease, and rare in nasal mucosa. *Blood* 2010;116:1803-1806.
12. Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lassila V. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21:184-188.
13. Kolb HJ, Socié G, Duell T et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group. *Ann Intern Med* 1999;131: 738-744.
14. Kruse AL, Grätz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation – a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol* 2009;1:29.
15. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *J Calif Dent Assoc* 2013;41:263-268.
16. Majhail NS, Rizzo JD. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1145-1151.
17. Mawardi H, Elad S, Correa ME et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:884-891.
18. Petti S, Polimeni A, Berloco PB, Scully C. Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Oral Dis* 2013;19:18-36.
19. Riminton DS, Hartung HP, Reddel SW. Managing the risks of immunosuppression. *Curr Opin Neurol* 2011;24:217-223.
20. Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:673-688.
21. Saraiva L, Lotufo RF, Pustiglioni AN, Silva HT Jr, Imbrônio AV. Evaluation of subgingival bacterial plaque changes and effects on periodontal tissues in patients with renal transplants under immunosuppressive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:457-462.
22. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009;11: 383-392.