
Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef
Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs
Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant
Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettlín, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Bern
L.M. Gallo, Zürich
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich

K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Genève
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
G. Pajarola, Zürich
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich

M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
S. Ruf, Bern
H.F. Sailer, Zürich
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P. Schüpbach, Horgen
H. van Waes, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

Publisher
Herausgeber
Editeur
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion
Prof. Jürg Meyer
Zentrum für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

Zahnärztliche Betreuung von Leukämiepatienten

Zusammenfassung

Die Diagnose «Leukämie» fordert meist ein rasches Eingreifen in den Organismus und die Immunabwehr des Patienten, um dessen Leben zu retten. Die Stammzelltransplantation ermöglicht eine intensive, aber auch aggressive antineoplastische Therapie der erkrankten Patienten. Die erforderliche Immunsuppression birgt jedoch die Gefahr, dass orale Infektionen erhebliche systemische Komplikationen initiieren können. Deshalb ist vor einer geplanten Chemotherapie mit Stammzelltransplantation eine professionelle Focussuche erforderlich. Vor, aber auch während und insbesondere nach einer solchen Behandlung kommt der zahnärztlichen Betreuung betroffener Patienten eine ganz wesentliche Bedeutung zu, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung meist sehr kurzfristig konfrontiert worden sind und für die ihre Zähne momentan eher Nebensache sind.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 308–315 (2005)

Schlüsselwörter: Leukämie, Chemotherapie, Stammzelltransplantation, Nebenwirkungen, Focussuche

Zur Veröffentlichung angenommen: 7. Januar 2005

Leukämie

Leukämie ist ein Sammelbegriff für Reifungsstörungen von Leukozyten. Hierbei treten unreife, von der Norm morphologisch und biochemisch abweichende Zellen im Blut und den blutbildenden Organen auf. Das Krankheitsbild entsteht allmählich durch Verdrängung normaler Blutzellen sowie durch Infiltration

TUOMAS WALTIMO¹, SUSANNE CHRISTEN²,
JUKKA H. MEURMAN³ und ANDREAS FILIPPI⁴

¹ Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Universität Basel

² Departement für Innere Medizin, Universität Basel

³ Klinik für Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Helsinki, Finnland

⁴ Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Universität Basel

ation atypischer Zellen in verschiedene Organe, welche mit Reizerscheinungen, Vergrößerung und Funktionsminderung reagieren. Die Folgen sind Anämie, Blutungen infolge von Thrombozytopenie (Abb. 1) und Infektionen durch die resultierende Abwehrschwäche (KIRCH 1994).

Die Einteilung der Leukämien erfolgt nach morphologischen, zytochemischen, immunchemischen, zytogenetischen und molekularbiologischen Kriterien der atypischen Zellen sowie nach dem klinischen Verlauf (akut oder chronisch). Zusätzlich ist eine Unterscheidung zwischen sub- und aleukämischen (= normale oder erniedrigte Leukozytenzahl im Blutbild, häufig bei akuter Leukämie) und leukämischen Verlaufsformen (= erhöhte Leukozytenzahl im Blutbild, häufig bei chronischen Leukämien) üblich (Tab. I).

Die Ursachen für die Entstehung einer Leukämie sind nicht geklärt. Mögliche Faktoren, die das Leukämie-Risiko erhöhen, sind insbesondere ionisierende Strahlen (z. B. Strahlentherapie), einige Chemikalien (z. B. Benzol, Zytostatika), Viren sowie genetische Prädispositionen. Erhöhte Leukämiehäufigkeit findet sich

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Andreas Filippi
Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätskliniken für Zahnmedizin
Hebelstrasse 3, CH-4056 Basel
Tel. 061/267 26 09, Fax 061/267 26 07
E-Mail: andreas.filippi@unibas.ch



Abb. 1 Leukämie-typische Gingivablutungen bei einem 17-jährigen Patienten

bei einigen Syndromen mit Chromosomaberration sowie beim anderen eineiigen Zwilling, wenn der eine leukämiekrank ist.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die ALL ist die häufigste Leukämie im Kindesalter. Jedoch sind lediglich 20% aller akuten Leukämien ALL. Sie kann nach morphologischen und immunchemischen Kriterien weiter in Untergruppen unterteilt werden. Durch Kombination verschiedener Zytostatika können beträchtliche therapeutische Erfolge erzielt werden; die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate beträgt bei Kindern etwa 80%, bei Erwachsenen lediglich 40% (PUI et al. 2004). Die Stammzelltransplantation bringt bei ALL eine deutliche Verbesserung der Prognose, wenn auch nicht bei allen ALL-Unterformen (PUI et al. 2004). Der therapeutische Einsatz von Immuntoxinen ist noch nicht ausreichend dokumentiert.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Die AML ist die zweithäufigste Leukämie im Kindesalter und die häufigste aller akuten Leukämien (80%). Das Risiko, an einer

AML zu erkranken, erhöht sich bei Erwachsenen ab dem 40. Lebensjahr. Auch sie wird wiederum in mehrere Untergruppen differenziert. Die Behandlungserfolge mit Zytostatika sind geringer als bei der ALL (LITTLE et al. 2002). Insbesondere bei jungen Patienten kommt zusätzlich eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation in Frage, was die Prognose für ein erkrankungsfreies Überleben verbessert (CHAUNCEY 2004). Bei älteren an AML erkrankten Patienten ist hingegen mit einer schlechten Prognose zu rechnen (CHAUNCEY 2004).

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL wird zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gerechnet und ist die häufigste Leukämie-Art in westlichen Ländern (OSCIER et al. 2004). Die weltweite Inzidenz dieser häufigsten Form der Leukämie beträgt etwa 3 Neuerkrankungen/100 000 pro Jahr. Das Häufigkeitsmaximum neu erkrankter Patienten liegt über dem 60. Lebensjahr. Die Diagnostik der CLL erfolgt häufig zufällig bei einer Routine-Blutuntersuchung (OSCIER et al. 2004). Neben den allgemeinen Leukämie-Symptomen finden sich insbesondere Lymphknotenschwellungen sowie Milz- und Lebervergrößerungen. Auch hier können verschiedene Formen unterschieden werden. Therapie der Wahl ist eine Chemotherapie. Eine vollständige Heilung der CLL wird in vielen Fällen nicht erreicht, jedoch eine Verbesserung der Lebensqualität. Aufgrund der oft hohen Morbidität der vorwiegend älteren Patienten wird auf eine Stammzelltransplantation verzichtet. Wird transplantiert, zeigt nur die allogene Transplantation Aussicht auf mögliche Heilung der CLL (OSCIER et al. 2004).

Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Das Häufigkeitsmaximum der CML liegt im mittleren Lebensalter; 83% erkranken zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Durch eine Strahlentherapie (insbesondere der Milz) in Kombination mit Zytostatika wird eine deutliche Senkung der meist hohen Leukozytenzahlen erzielt, häufig jedoch nur eine geringe Erhöhung der mittleren Überlebenszeit erreicht. Neuere Präparate wie Imantinib (HARRIS 2004), aber auch Stammzelltransplan-

Tab. 1 Aktuelle Klassifikation vom Leukämien und Lymphomen (mod. nach GOLDMAN & AUSIELLO 2004)

Chronic leukemias	Chronic myelogenous leukemia	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic myeloid leukemia • Chronic myelocytic leukemia • Chronic granulocytic leukemia
	Hairy cell leukemia	
	Chronic lymphocytic leukemia	
Acute leukemias	Acute undifferentiated leukemia	
	Acute myeloid leukemia with minimal differentiation	
	Acute myeloid leukemia with differentiation	
	Acute promyelocytic leukemia	
	Acute myelomonocytic leukemia	
	Acute monocytic leukemia	
	Acute erythroleukemia	
	Acute megakaryocytic leukemia	
	Acute lymphoid leukemia	<ul style="list-style-type: none"> • Child variant • Adult variant
	Burkitt-like acute lymphoid leukemia	
Hodgkin's disease		
Non-Hodgkin's lymphomas	B-cell lymphomas	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor B-cell lymphoma • Mature B-cell lymphoma
	T/NK-cell lymphomas	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor T-cell lymphoma • Mature T/NK-cell lymphoma

tationen werden zur Behandlung der CML eingesetzt wegen ansonsten mässiger Langzeitprognose (CHANG et al. 2004). Heute werden nahezu alle Formen der Leukämie medikamentös (Chemotherapie) in Kombination mit einer Stammzelltransplantation behandelt.

Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Die Indikationen für eine Stammzelltransplantation sind die meisten malignen hämatologischen und Knochenmark-Erkrankungen sowie manche benigne hämatologische Erkrankungen mit schlechter Prognose (z.B. Aplastische Anämie) (GRATWOHL 2002, KEOHANE 2004, CHAUNCEY 2004, VIOLLIER et al. 2004). Der Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation sollte – gemessen an der Grunderkrankung – relativ gut sein. Ein Alter des Empfängers von unter 65 Jahren wird favorisiert. Die transplantierten hämatologischen Stammzellen sollen nach Transplantationen in funktionsfähige Knochenmarkzellen differenzieren. Dieser Vorgang dauert bis zu einem Jahr; vor allem während der ersten Monate ist daher das Infektionsrisiko deutlich erhöht. Die Patienten sind initial auf einer Isolierstation hospitalisiert und bleiben nach Entlassung unter engmaschiger Kontrolle des Transplantationszentrums.

Der Kern der Leukämiebehandlung besteht in einer antineoplastischen Chemotherapie. Diese zerstört hämatopoietische Zellen, die dann durch eigene (autologe) oder fremdgespendete (allogene) Stammzellen ersetzt werden. Eine solche Stammzelltransplantation ermöglicht eine aggressivere und somit effektivere Chemotherapie. Die hochdosierte Gabe der Zytostatika verursacht eine ausgeprägte Immunsuppression, welche die Patienten stark infektionsanfällig macht; Infektionen während dieser Immunsuppression können für den Patienten lebensbedrohlich sein (OSCIER et al. 2004). Die immunologische Abwehr ist zu diesem Zeitpunkt so stark reduziert, dass zunächst eine Abstoßungsreaktion der transplantierten (allogenen) Stammzellen ausbleibt. Die sich in der Zeit nach der Transplantation vermehrenden Stammzellen können jedoch nachfolgend eine akute oder chronische Graft-versus-host-Krankheit (GVHD: Graft-versus-host-disease) verursachen. Deren Beschwerden sind meist Haut- und Schleimhautreaktionen sowie hepatologische Probleme. Häufige Beschwerden sind Mundschleimhaut- und Augentrockenheit, ähnlich wie beim Sjögren-Syndrom (ROWE et al. 1994).

2002 wurden in Europa 20 207 Stammzelltransplantationen von 536 Teams in 39 Ländern bei neuen Patienten durchgeführt (GRATWOHL 2004): Davon waren 6915 allogene und 13 292 autologe Transplantationen.

Intraorale Nebenwirkungen von Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Die wichtigste und häufigste primäre intraorale Nebenwirkung ist die der Zytostatika auf die Speicheldrüsen (MAJORANA et al. 2000). Dies führt bereits während der Chemotherapie zu einer mehr oder weniger deutlichen subjektiven *Xerostomie* und einer objektiven *Hyposalivation* (RATEITSCHAK et al. 1988, MAJORANA et al. 2000) mit den entsprechenden Folgen für die Mundhöhle und den Gesamtorganismus (TENOVUO 1998, 2002). Eine Reduktion der Speichelflussrate meist auf unter 0,7 ml pro Minute bis hin zu gar keinem messbaren Speichelfluss wird regelmässig beobachtet (Abb. 2). Auch eine *Mukositis* der Mundschleimhaut ist eine primäre Nebenwirkung der Zytostatika (LITTLE et al. 2002, MAJORANA et al. 2000). Weitere typische Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind *Beeinträchtigungen des Geschmacksinns*, *Nausea* und *Erbrechen*, was

– ähnlich wie bei Bulimie – Erosionen der Zahnhartsubstanzen verursachen kann.

Sekundäre Folgeerscheinungen sind eine sich schnell entwickelnde *Karies* im Zahnhals- und Wurzelbereich und nicht primär an den Prädilektionsstellen für Karies (Abb. 3–6). Weitere Folgeerscheinung ist ein teilweise erhebliches *Schleimhautbren-*



Abb. 2 Deutliche Veränderung der Speichelmenge und -viskosität unter antineoplastischer Therapie



Abb. 3 Mundtrockenheit, marginale Plaqueakkumulation und beginnende Gingivitis unter antineoplastischer Therapie



Abb. 4 Generalisierte marginale Plaqueakkumulation, Gingivitis und Mukositis unter antineoplastischer Therapie



Abb. 5 Initiale generalisierte Zahnhalskaries etwa 6 Monate nach antineoplastischer Therapie



Abb. 8 Typische Candidiasis des harten und weichen Gaumens unter antineoplastischer Therapie



Abb. 6 Fortgeschrittene generalisierte Zahnhalskaries etwa 1 Jahr nach antineoplastischer Therapie



Abb. 9 Ausgeprägte Mukositis und Veränderungen der Wangenschleimhaut beim GVHD



Abb. 7 Atrophische und pseudomembranöse Veränderung der Wangenschleimhaut unter antineoplastischer Therapie

nen mit atrophischen, hypertrophischen und/oder pseudomembranösen Schleimhautveränderungen (Abb. 7), bis vor wenigen Jahren häufig assoziiert mit einer *Candidainfektion* (Abb. 8) (NÄRHI et al. 1999, MAJORANA et al. 2000), wie dies auch von der Strahlentherapie her bekannt ist (BORNSTEIN et al. 2001a). Heute

werden zunehmend Aspergillosen beobachtet (FILIPPI et al. 1997), was auf die Gabe von Fluconazol (z.B. Diflucan®) als Prophylaxe zurückzuführen ist.

In der Phase der Immunsuppression vor und während der Stammzelltransplantationstherapie werden manche Patienten prophylaktisch antibiotisch behandelt, um lebensbedrohlichen Infektionen vorzubeugen. Diese Antibiotika verschieben das mikrobiologische Gleichgewicht der Mundflora und begünstigen zusätzlich eine Candidainfektion.

Ein weiterer prädisponierender Faktor für opportunistische Candidainfektionen sind akute und chronische *Veränderungen der Mundschleimhaut bei der GVHD* (Abb. 9–10). Aus diesem Grund werden den Patienten zusätzlich prophylaktisch Antimykotika verabreicht (MAJORANA et al. 2000, HITZ LINDENMÜLLER & FILIPPI 2004). Bevorzugt werden lokal applizierbare Amphotericin-B-Präparate, da *Candida crusei*, *C. glabrata* und *C. dubliniensis* oft gegenüber Fluconazol resistent sind. Trotz dieser Prophylaxe sind Candidainfektionen häufig zu beobachten (LITTLE et al. 2002). Diese verschwinden erst, wenn das immunologische System wieder weitgehend regeneriert ist. Zur Therapie zytotoxischer Veränderungen der Mundschleimhaut könnten möglicherweise in Zukunft Fibroblast- (FGF) und Keratinocyte-Growth-Factor (KGF) zum Einsatz kommen (PETERSON & CARIELLO 2004).



Abb.10 Veränderungen der Zungenschleimhaut beim GVHD mit sekundärer Candidiasis

Typische Folgen einer Chemotherapie sind *Gingivitis* bzw. *Parodontitis marginalis*, deren Entstehen durch die Mukositis, die Mundtrockenheit und das Schleimhautbrennen begünstigt wird (MAJORANA et al. 2000), da die Anhaftung von Plaque vereinfacht und die Mundhygiene erschwert sind. Das marginale Parodont ist eine intraorale Eintrittspforte für Mikroorganismen und somit für Infektionen, die während der Immunsuppression unbedingt vermieden werden sollten. Dem betreuenden Zahnarzt kommt hier eine besondere Bedeutung zu.

Herpesinfektionen können unter einer Chemotherapie bei betroffenen Patienten aufflammen (MAJORANA et al. 2000, OSCIER et al. 2004); in diesen Fällen wird systemisch mit Aziclovir behandelt (MAJORANA et al. 2000). Heute werden bei entsprechenden Risikopatienten bereits prophylaktisch Virustatika verabreicht.

Nach einer leukämiebedingten Chemotherapie im Kindesalter wird immer wieder auch über *Zahnmissbildungen* und über *Zahndurchbruchsstörungen* berichtet (FOLWACNY & HICKEL 2001, BOCK et al. 2002, KRÖMER et al. 2002). Die wichtigsten intraoralen Befunde und/oder Nebenwirkungen sind in Tabelle II zusammengefasst.

Zahnärztliche Diagnostik und Therapie vor Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Akute Leukämien sind lebensbedrohliche Erkrankungen, die in der Regel nach deren Diagnostik rasch behandelt werden müs-

sen. Bei chronischen Leukämien ist der Behandlungsbeginn in der Regel etwas weniger rasch erforderlich. Dies bedeutet jedoch für den betreuenden Zahnarzt, dass der zeitliche Korridor für die zahnärztliche Diagnostik und ggf. Therapie sehr klein sein kann. Bei akuten Leukämien und optimaler Zusammenarbeit zwischen Hämatologen und Zahnarzt beträgt der vorhandene Zeitraum vor Chemotherapie und Stammzelltransplantation in etwa eine Woche. Dies bedeutet wiederum, dass die zahnärztliche Diagnostik und Therapie so schnell wie möglich, also in der ersten Behandlungssitzung erfolgen muss. Es ist nachvollziehbar, dass unter solchen Umständen keine umfangreichen zahnärztlichen Sanierungen mehr möglich sind.

Daher muss die zahnärztliche Diagnostik und Therapie auf akute oder unmittelbar bedrohliche lokale Infektionen fokussieren (MAJORANA et al. 2000). Das Ziel der zahnärztlichen Bemühungen ist somit die Elimination bakterieller Entzündungen (Focussuche), soweit dies in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und dem zur Verfügung stehenden Zeitraum überhaupt möglich ist (RATEITSCHAK et al. 1988, LAINE et al. 1992, DGZMK 1999). Diese Elimination betrifft fortgeschrittene Parodontitis marginalis, Parodontitis apicalis, Wurzelreste und teilretinierte Zähne (RATEITSCHAK et al. 1988, LITTLE et al. 2002). Die zahnärztliche Diagnostik muss klinisch und radiologisch erfolgen. Die radiologische Untersuchung erfordert eine Panoramaschichtaufnahme; bei Unsicherheiten oder konkreten Fragestellungen können zusätzlich intraorale Einzelzahnfilme erforderlich werden (DGZMK 1999, MAJORANA et al. 2000). Die klinische Untersuchung umfasst die systematische Inspektion der Mundschleimhaut, der Alveolarfortsätze und der Zähne (RATEITSCHAK et al. 1988, MAJORANA et al. 2000). Zusätzlich sind ein Sensibilitätstest an sämtlichen Zähnen und die Überprüfung des klinischen Lockerungsgrades erforderlich. Im Gegensatz zur Diagnostik vor Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich sollte auf eine Sondierung der Taschentiefen bei sehr kurzem Zeitkorridor aus unterschiedlichen Gründen verzichtet werden: Die Konsequenzen für den Patienten sind bei quasi sofortigem Beginn der Chemotherapie irrelevant, eine zusätzliche Bakteriämie sollte in dieser Phase unbedingt vermieden werden und fortgeschrittener horizontaler oder vertikaler Knochenverlust kann bereits auf der Panoramaschichtaufnahme diagnostiziert werden. Ausserdem sind viele dieser Patienten teilweise erheblich erkrankt, kaum belastbar und bereits schon jetzt erhöht infektionsgefährdet (Abb. 11). In jedem Fall ist nach erfolgter zahnärztlicher Diagnostik eine sofortige Rücksprache mit dem behandelnden Hämatologen erforderlich. Dieser entscheidet als behandelnder

Tab. II Relevante intraorale Befunde und/oder Nebenwirkungen vor, während sowie nach Chemotherapie und Stammzelltransplantation (mod. nach MAJORANA et al. 2000)

Vor Chemotherapie und Stammzelltransplantation	Während Chemotherapie und Stammzelltransplantation	Nach Chemotherapie und Stammzelltransplantation
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Mundschleimhaut (auch durch die Leukämie) • Karies • Zahnstein • Gingivitis, Parodontitis marginalis • Pulpitis, Parodontitis apicalis 	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis • Xerostomie • Gingiva-Blutungen • Pilz-Infektionen: <i>Candida albicans</i>, <i>Aspergillus spp.</i> • Bakterielle Infektionen: Gram-negative Bakterien • Virus-Infektionen: <i>Herpes simplex</i> • Akute GVHD 	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis (abklingend) • Xerostomie • Karies • Gingiva-Blutungen • Pilz-Infektionen: <i>Candida albicans</i>, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Mucor</i> • Bakterielle Infektionen: Gram-negative Bakterien • Virus-Infektionen: <i>Herpes simplex</i>, <i>Varizella zoster Virus</i>, Cytomegalieviren • Chronische GVHD



Abb. 11 An Leukämie erkrankter Patient bei der zahnärztlichen Focussuche: Schutz vor Infektionen beim Transport durch Mundschutz

Arzt und Koordinator der lebensbedrohlichen Erkrankung darüber, ob, wann und welche zahnärztliche Intervention überhaupt noch durchgeführt werden kann. Bei diagnostiziertem intraoralem Bakterienherd müssen sehr sorgfältig die Vor- und Nachteile einer sofortigen oralchirurgischen, parodontologischen oder endodontischen Intervention abgewogen werden (MAJORANA et al. 2000). Zahnärztliche Infektionselimination geht häufig mit invasiver Therapie einher; der Zeitraum für eine intraorale Wundheilung von mindestens einer Woche steht jedoch nur in seltenen Fällen zur Verfügung. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf eine mögliche invasive zahnärztliche Therapie sind die aktuellen Blutwerte des Patienten (MAJORANA et al. 2000): von invasiven Therapien ist bei bestehender Neutropenie (Neutrophile Granulozyten $<1 \times 10^9/l$) abzuraten; Ausnahmen sind akute Entzündungen, die in jedem Fall zahnärztlich behandelt werden müssen. Ebenfalls sollte der Hämoglobinwert $>80 \text{ g/l}$ und die Thrombozytenzahl $>50\text{--}100 \times 10^9/l$ sein. Werden chronische intraorale Infektionen diagnostiziert und lässt ein enger zeitlicher Korridor keinen Platz für eine zahnärztlich-invasive Therapie mit entsprechender Zeit für die Wundheilung, sollte nach Absprache mit dem Hämatologen ein Antibiotikum während der gesamten Phase der Chemotherapie verabreicht werden. Aufgrund des zeitlichen Drucks kann dies jedoch immer nur ein Kompromiss sein und niemals ein Äquivalent zur Elimination der bakteriellen Ursache. Hier müssen in den Phasen der Remission die bakteriellen Erkrankungen behandelt werden, soweit der Allgemeinzustand des Patienten das zulässt. Bleibt genügend Zeit für eine invasive zahnärztliche Therapie, muss nach allen Zahnentfernungen grundsätzlich antibiotisch behandelt werden, um Wundheilungsstörungen und somit -verzögerungen vorzubeugen (RATEITSCHAK et al. 1988, MAJORANA et al. 2000). Empfohlen wird Amoxicillin mit Clavulansäure (Augmentin® oder ein Generikum) in einer Dosierung bei Erwachsenen von $2 \times 1 \text{g/Tag}$ bzw. bei Kindern in Abhängigkeit vom Körpergewicht (LAMBRECHT 2004). Grundsätzlich muss jede zahnärztliche antibiotische Prophylaxe oder Therapie bei Patienten vor Chemotherapie mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Wie vor Strahlentherapie auch sollte eine professionelle Zahnreinigung am ersten Behandlungstag – falls erforderlich – erfolgen (MAJORANA et al. 2000). Karies sollte exkaviert und mindestens temporär verschlossen werden, um einer rasch fortschreitenden Karies bzw. Schmerzen und/oder endodontischen Komplikationen bei den

programmierten Veränderungen in der Mundhöhle, vorzubeugen (RATEITSCHAK et al. 1988, WIESNER 1995, MAJORANA et al. 2000, LITTLE et al. 2002). Erhaltungswürdige Zähne mit Pulpanekrose und/oder Parodontitis apicalis sollten nach Trepanation und vollständiger (!) Aufbereitung des Wurzelkanals mit Kalziumhydroxid bis zum Apex gefüllt werden. Ein bakteriendichter koronaler Verschluss ist selbstverständlich.

Grundsätzlich sind immer eine Mundhygieneinstruktion und eine Motivation des Patienten erforderlich (MAJORANA et al. 2000), der mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung meist sehr kurzfristig konfrontiert worden ist und für den seine Zähne momentan eher Nebensache sind. Es ist Aufgabe des betreuenden Zahnarztes, auf die durch die Chemotherapie veränderte Situation in der Mundhöhle und die erforderliche intensivere Mundhygiene hinzuweisen. In jedem Fall sollten Fluoridierungen aller erhaltungswürdigen Zähne (RATEITSCHAK et al. 1988, WIESNER 1995) und chlorhexidinhaltige Mundspüllösungen im gesamten onkologischen Behandlungszeitraum durchgeführt werden (LITTLE et al. 2002). An der Universität Basel haben sich Emofluor®-Spray und Dentohexin® bzw. Meridol® bewährt; eine Fluorid-Applikation durch den Zahnarzt in Form von Fluoroprotector®-Lack wird nur bei empfindlichen Zahnhälsen oder bei hoher Kariesaktivität durchgeführt. Inszuffiziente Zahnprothesen sollten nur zum Essen getragen werden und ansonsten in Chlorhexidinlösung gelagert werden (LITTLE et al. 2002); Chlorhexidin bindet sich an den Prothesenkunststoff und hemmt dort die mikrobiologische Kolonisation auf der Oberfläche (SAMARANAYAKE et al. 1980, WALTIMO et al. 2004).

Zahnärztliche Diagnostik und Therapie während Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Während der Leukämieintensivtherapie und Stammzelltransplantation, die in der Regel in einer Isolierstation maximal zwei Monate dauert, ist die peritransplantäre Mortalität hoch. Die Isolation soll das Infektionsrisiko während der Immunsuppression weitestmöglich reduzieren. Unbehandelte orale Entzündungen können in dieser Phase potenzielle Quellen für lokale und systemische Infektionen sein (LAINE et al. 1992, FILIPPI et al. 1997, MAJORANA et al. 2000). Auch opportunistische pathogene Keime in einer suffizient versorgten Mundhöhle können allgemeinmedizinische Probleme während der Immunsuppression verursachen. Daher ist eine effiziente Mundhygiene während der Immunsuppression unbedingt erforderlich (MAJORANA et al. 2000). Während der Isolation haben sich als antibakterielle Mundspüllösungen Aminfluorid-Lösungen (Meridol®) und Chlorhexidin-Lösungen (Corsodyl®) bewährt (LAINE et al. 1992, MEURMAN et al. 1997): Fieberschübe wurden deutlich seltener beobachtet. Dies zeigt auch die hohe Bedeutung der oralen Mundflora für den Gesamtorganismus während einer Immunsuppression. Für den Patienten belastend sind die intraorale Mukositis und ggf. eine akute orale GVHD (MAJORANA et al. 2000). Die Beschwerden der Mukositis können vor allem durch milde entzündungshemmende Mundspüllösungen reduziert werden (beispielsweise Tebodont® oder Kamillosan®); Versuche, den toxischen Einfluss der Zytostatika durch Zytokine oder Wachstumsfaktoren zu reduzieren, sind viel versprechend (MAJORANA et al. 2000, PETERSON & CAREILLO 2004). Die Symptome der GVHD können mit topischen oralen Steroiden verbessert werden (MAJORANA et al. 2000).

In aller Regel darf der Patient während der Akuttherapie die Isolierstation nicht verlassen. Bei zahnärztlichen Problemen ist daher immer ein zahnärztliches Konsilium auf dieser Station

erforderlich. Akute orale infektiöse Erkrankungen werden in dieser immunologischen Extremsituation primär antibiotisch behandelt (LITTLE et al. 2002), möglichst nach Anfertigung eines Antibiogramms. Darüber hinausgehende Behandlungen müssen mit den behandelnden Hämatologen abgesprochen werden. Solche Therapien erfordern eine parenterale Antibiotikagabe und sollten ausschliesslich unter intensiver Zusammenarbeit von Hämatologen und oral- bzw. kieferchirurgischen Fachabteilungen erfolgen (DGZMK 1999). Während der Isolationsphase müssen Zahnseide, Zahnhölzer und/oder Interdentälbürsten vermieden werden, um keine Bakteriämie zu provozieren (RATEITSCHAK et al. 1988, LITTLE et al. 2002). Als Ersatz wird zweimal täglich eine Chlorhexidin-Mundspüllösung empfohlen. Zusätzlich sollten fluoridierte Mundspülungen eingesetzt werden, um das Kariesrisiko zu minimieren (RATEITSCHAK et al. 1988, LITTLE et al. 2002). In diesem Zusammenhang wird auch auf eine kariesprotektive, nicht kohlenhydratreiche und nicht klebrige, pH-neutrale Ernährung hingewiesen (RATEITSCHAK et al. 1988). Diese Überlegungen sind jedoch nach Ansicht der Autoren in einer extremen Ernährungssituation (ständige Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen beim Kauen, keinen Appetit) mit der Gefahr einer möglichen Malnutrition irrelevant. In Bezug auf die Oligosialie haben sich pH-neutrale Speichelersatzstoffe bewährt (beispielsweise Emofluor®-Spray) (BORNSTEIN et al. 2001b).

Zahnärztliche Diagnostik und Therapie nach Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Nach Verlassen der Isolierstation – etwa zwei Monate nach der Stammzelltransplantation – kann der Patient grundsätzlich wieder einen Zahnarzt aufsuchen. Am Universitätsspital Basel, an dem Stammzelltransplantationen durchgeführt werden, ist an den Universitätskliniken für Zahnmedizin ein zahnärztliches Recallsystem installiert, welches alle transplantierten Patienten spätestens 6 Monate nach der Behandlung aufbietet oder bei eventuell akut auftretenden Beschwerden sofort anschaut. Vielen dieser Patienten fehlt in den ersten Monaten nach der Behandlung die Kraft und Energie, eine Zahnarztpraxis aufsuchen zu können. Daher sollte die postoperative Betreuung zunächst den Spezialisten der Zahnmedizinischen Zentren vorbehalten bleiben. Es dauert etwa ein Jahr, bis die transplantierten Stammzellen ihre volle Funktion übernommen haben und bis auch die oralen Nebenwirkungen der Zytostatika vollständig abgeklungen sind. Bevor invasive zahnärztliche Behandlungen begonnen werden, muss Rücksprache mit den behandelnden Hämatologen genommen werden, um Infektionsgefahr und Blutungsrisiko abschätzen zu können (LITTLE et al. 2002, DGZMK 1999). Ein Grossteil der Patienten erhält über den stationären Aufenthalt hinaus Immunsuppressiva (z.B. Sandimmun®) und/oder Kortikosteroide, um einer chronischen GVHD vorzubeugen, bzw. um diese zu behandeln. Diese Präparate haben, wie bei organtransplantierten Patienten auch, ganz wesentlich Einfluss auf zahnärztliche Behandlungen. Viele der Patienten erhalten von den behandelnden Ärzten zusätzlich Anxiolytika (z.B. Diazepam, Oxazepam), was negativen Einfluss auf die Speichelfliessrate hat. Dies kann mit pH-neutralen Speichelersatzstoffen teilweise kompensiert werden. Wenn sich die Speichelfliessrate und die Blutwerte nach vielen Monaten wieder normalisiert haben, können die Patienten privat Zahnärztlich weiterbetreut werden. An den Universitätskliniken für Zahnmedizin der Universität Basel werden alle Patienten nach Chemotherapie und Stammzelltransplantation zusätzlich über mindestens drei Jahre kontrolliert, da sich die intraorale Situation bei einigen Patienten auch nach

Jahren noch nicht normalisiert hat (RATEITSCHAK et al. 1988). Die Schwerpunkte der zahnärztlichen Behandlung stammzelltransplantierten Patienten in Basel liegen in der Behandlung von Patienten mit Hyposalivation, GVHD und rezidivierenden Infektionen der Mundschleimhaut.

Schlussfolgerungen

Nach der Diagnose «Leukämie» wird der Stellenwert einer intensiven zahnärztlichen Diagnostik, ggf. Therapie und Betreuung oft weder von den behandelnden Allgemeinmediziner noch von den betroffenen Patienten gesehen und entsprechend der Priorität eingeordnet. Unbehandelte intraorale Infektionen sind jedoch ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor während der Immunsuppression und Stammzelltransplantation. Antibiotika-Prophylaxe kann einer durch orale Infektionen induzierten Sepsis während der Phase der Immunsuppression vorbeugen; trotzdem treten infektionsbedingte Komplikationen nicht selten auf. Die Gründe sind unter anderem in antibiotikaresistenten Bakterien zu suchen. Können intraorale Infektionen noch vor Beginn der Immunsuppression eliminiert werden, erleichtert dies die intra- und postimmunsuppressive Zeit ganz erheblich. Daher ist die zahnmedizinische Elimination bakterieller Entzündungen sowie die prä- und postoperative Betreuung ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Leukämiepatienten.

Summary

WALTIMO T, CHRISTEN S, MEURMAN J H, FILIPPI A: **Dental care of patients with leukemia** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 308–315 (2005)

Leukemias include a variety of acute and chronic malignant hematological diseases that require antineoplastic chemotherapy. Hematological stem cell transplantation allows an aggressive chemotherapy during which patients suffer from severe immunosuppression. Oral infections may cause serious complications during this immunosuppression. Therefore, professional diagnosis and elimination of oral infection foci must be carried out as early as possible before such treatment. Aggressive chemotherapy causes hyposalivation and as a consequence an increased risk for oral hard and soft tissue diseases. Adequate oral care before, during and after chemotherapy combined with a stem cell transplantation is necessary to prevent oral diseases and systemic complications of oral origin.

Résumé

Le diagnostic de leucémie impose une prise en charge rapide, tant sur le plan général que sur celui des défenses immunitaires, afin d'obtenir la guérison du patient. La transplantation de cellules souches représente une thérapie antinéoplasique efficace, mais aussi agressive pour un patient déjà amoindri. L'immunosuppression recherchée dans une telle thérapie implique le risque que des infections orales courantes soient à la base de complications systémiques sévères. Pour cette raison, une recherche minutieuse de foyers infectieux bucco-dentaires est indispensable avant toute chimiothérapie suivie d'une transplantation de cellules souches. Les patients confrontés à cette maladie mettant leur vie en danger à court terme, ont la tendance compréhensible de n'attribuer à leurs dents qu'une importance secondaire. Cependant, la prise en charge médico-dentaire efficace avant, pendant et surtout après un tel traitement joue un rôle capital dans la prévention des complications infectieuses.

Literaturverzeichnis

- BOCK J J, BOCK J, STERZIK G: Einfluss von Tumorbehandlungen im Kindesalter auf die Entwicklung des bleibenden Gebisses am Beispiel zweier Patienten. *Kieferorthopädie* 16: 279–284 (2002)
- BORNSTEIN M, FILIPPI A, BUSER D: Früh- und Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111: 61–73 (2001a)
- BORNSTEIN M, BUSER D, FILIPPI A: Konzepte zur Prophylaxe und Therapie strahlungsbedingter Nebenwirkungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111: 963–977 (2001b)
- CHANG G, ORAV E J, TONG MY, ANTIN J H: Predictors of 1-year survival assessed at the time of bone marrow transplantation. *Psychosomatics* 45: 378–385 (2004)
- CHAUNCEY T R: Autologous bone marrow transplantation improves disease free survival but not overall survival in people with acute myeloid leukaemia. *Cancer Treat Rev* 30: 483–487 (2004)
- DGZMK: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde: Zahnsanierung vor und nach Organtransplantation. *Dtsch Zahnärztl Z* 54: 532–533 (1999)
- FILIPPI A, DREYER T, BOHLE RM, POHLY, ROSSEAU S: Sequestration of the alveolar bone by invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia. *J Oral Pathol Med* 26, 437–440 (1997)
- FOLWACZNY M, HICKEL R: Aspekte der zahnärztlichen Betreuung immunsupprimierter Patienten II. Hämatologische Erkrankungen, Chemotherapie und Knochenmarktransplantation sowie Organtransplantationen. *Dtsch Zahnärztl Z* 56: 285–297 (2001)
- GOLDMAN L, AUSIELLO D: Cecil textbook of medicine. Saunders, Philadelphia, pp. 1150–1184 (2004)
- GRATWOHL A: Neue Entwicklungen der Transplantation hämatopoietischer Stammzellen. *Ther Umsch* 59: 571–576 (2002)
- GRATWOHL A: Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 5: 29–33 (2004)
- HARRIS M: Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 5: 292–302 (2004)
- HITZ LINDENMÜLLER I, FILIPPI A: Oropharyngeale Candidiasis (Kommentar). In: Ollenschläger G et al.: *Kompendium evidenzbasierte Medizin*. Huber, Bern, pp. 384–388 (2003)
- KEOHANE E M: Acquired aplastic anemia. *Clin Lab Sci* 17: 165–171 (2004)
- KIRCH W: Innere Medizin und Zahnheilkunde – Der Risikopatient in der zahnärztlichen Praxis. Hanser, München, pp. 153–156 (1994)
- KRÖMER B, HASAN C, BODE U, WAHL G: Spätfolgen im Zahn- und Mundhöhlenbereich nach antineoplastischer Chemotherapie im Kindesalter. *Dtsch Zahnärztl Z* 57: 87–95 (2002)
- LAMBRECHT T: Antibiotische Prophylaxe und Therapie in der zahnärztlichen Chirurgie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 114: 601–607 (2004)
- LAINE P, LINDQVIST C, PYRHÖNEN S, STRAND-PETTINEN I, TEERENHOVI L, MEURMAN J H: Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Oral Oncol Eur J Cancer* 28: 103–107 (1992)
- LITTLE J W, FALACE D A, MILLER C S, RHODUS N L: Dental management of the medically compromised patient. Mosby, St. Louis, pp. 370–386 (2002)
- MAJORANA A, SCHUBERT M M, PORTA F, UGAZIO A G, SAPELLI P L: Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer* 8: 353–365 (2000)
- MEURMAN J H, PYRHÖNEN S, TEERENHOVI L, LINDQVIST C: Oral sources of septicaemia in patients with malignancies. *Oral Oncol Eur J Cancer* 33: 389–397 (1997)
- OSCIER D, FEGAN C, HILLMEN P, ILLIDGE T, JOHNSON S, MAGUIRE P, MATUTES E, MILLIGAN D: Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 125: 294–317 (2004)
- NÄRHI T O, MEURMAN J H, AINAMO A: Xerostomia and hyposalivation, causes and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 15: 103–116 (1999)
- PETERSON D E, CARIELLO A: Mucosal damage: a major risk factor for severe complication after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 31: 35–44 (2004)
- PUT C H, RELLING M V, DOWNING J R: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350: 1535–1548 (2004)
- RATEITSCHAK E M, RATEITSCHAK K H, HEFTI A, LORI A, GRATWOHL A, SPECK B: Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Knochenmarktransplantation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 98: 472–477 (1988)
- ROWE J M, CIOBANU N, ASCENSAO J, STADTMAUER E A, WEINER R S, SCHENKEIN D P, MCGLAIVE P, LAZARUS H M: Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 120: 143–158 (1994)
- SAMARANAYAKE L P, MCCOURTIE J, MACFARLANE T W: Factors affecting the in-vitro adherence of *Candida albicans* to acrylic surfaces. *Arch Oral Biol* 25: 611–615 (1980)
- TENOVUO J: Antimicrobial function of human saliva – how important is it for oral health? *Acta Odontol Scand* 56: 250–256 (1998)
- TENOVUO J: Antimicrobial agents in saliva – protection for the whole body. *J Dent Res* 81: 807–809 (2002)
- VIOLLIER R, PASSWEG J, GREGOR M, FAVRE G, KUHN T, NISSEN C, GRATWOHL A, TICHELLI A: Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol* (in press)
- WALTIMO T, LUO G, SAMARANAYAKE L P, VALLITTU P K: Glass fibre-reinforced composite laced with chlorhexidine digluconate and yeast adhesion. *J Mater Sci Mater Med* 15: 117–121 (2004)
- WIESNER D D: Prophylaxe der Karies vor und nach Knochenmarktransplantation. Inauguraldissertation. *Med Diss Basel* (1995)