



Primäre Immundefekte und orale Manifestationen

AUTOREN:

DR. MED. DENT., M.SC. DENICA KUZMANOVA

PROF. DR. MED. DENT. HENRIK DOMMISCH

PROF. DR. RER. NAT. ARNE SCHÄFER

Abt. für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin, Charité Berlin

Primäre Immundefekte (PID) sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die zu den seltenen Erkrankungen zählen und deren Zahl kontinuierlich steigt.¹ Genaue Daten zu Prävalenzen der mittlerweile fast 320 verschiedenen Immundefekte fehlen.^{2,3} Allen Formen der Immundefizienz ist gemeinsam, dass die Patienten keine oder nicht genügend Antikörper oder Immunzellen bilden können. Dadurch sind sie nicht in der Lage, auf Infektionen der Mundhöhle und insbesondere des Zahnfleisches angemessen zu reagieren und daher sehr anfällig für bakterielle orale Infektionen, für virale Infektionen und orale Pilzinfektionen.

Etwa die Hälfte der PID-Patienten leidet an einer Antikörpermangelkrankung.⁴ Auch erhöhte Immunglobulinspiegel, insbesondere IgE, IgM und IgG, können auf einen Immundefekt hinweisen.²

Zwei der häufigsten PID sind die MBL-Defizienz und der selektive IgA-Mangel. Das Mannose-bindende-Lektin (MBL) ist ein Akute-Phase-Protein. Mit hoher Affinität bindet er auf Erregern wie Protozoen, Pilzen, Bakterien und Viren (Opsonierung) und löst damit eine Antikörper-unabhängige Aktivierung des Komplementsystems aus (Lectin-pathway of complement activation), wodurch die Lyse des Erregers und die schnelle Elimination durch phagozytierende Zellen der Immunabwehr (Granulozyten, Monozyten/Makrophagen) vermittelt wird. Verringerte MBL-Spiegel im Serum gehen aufgrund des damit assoziierten funktionellen Komplementdefektes mit einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien, Pilzen, Hefen und Viren einher und wurden auch mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischem Lupus Erythematoses, der rheumatoiden Arthritis oder dem Sjögren Syndrom in Verbindung gebracht.^{5,6} Typische klinische Krankheitsbilder sind die rezidivierende Candidiasis oder bakterielle Infekte wie aggressive Pneumokokkeninfektionen oder chronisch rezidivierende Atemwegsinfekte.

Ein selektiver IgA-Mangel liegt bei einer erheblichen Verringerung oder einem Fehlen der IgA-Spiegel im Serum bei normalen IgM- und IgG-Werten vor. Auch in der oralen Schleimhaut oder dem Speichel können IgA-Antikörper sehr gering konzentriert sein oder ganz fehlen. IgA ist für die Abwehr von Infektionen auf Schleimhäuten und in Körperflüssigkeiten notwendig. Viele Patienten sind klinisch asymptomatisch, einige entwickeln rezidivierende respiratorische oder gastrointestinale Infektionen und Autoimmunerkrankungen wie juvenile rheumatoide Arthritis, juveniles Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom und Collitis ulcerosa.⁷

Das Inborn Errors of Immunity Committee teilte die PID-Erkrankungen in 9 Gruppen ein.² Um einen Immundefekt primär einzugrenzen, sollte diese Klassifikation durch eine molekulare Diagnosestellung ergänzt werden. Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung.³

PID-Patienten sind anfällig für bakterielle Infektionen, Zytokin-Dysregulationen, Entzündungsprozesse, Ulzerationen und Nekrosen, die zu einer Vielzahl systemischer, oraler und dentaler Manifestationen, einschließlich parodontaler Entzündungen wie Gingivitis und Parodontitis, führen können.^{8,9}

So wurden herpetische Infektionen häufig bei Patienten mit T-Zell-Mangel festgestellt, während bei Patienten mit B-Zell-Mangel bakterielle Infektionen aufgetreten waren. Parodontitis und orale Candidiasis waren bei einigen Phagozytenmangelkrankungen zu finden.¹⁰ Zu den bei Kindern am häufigsten auftretenden oralen Läsionen zählen unter anderem die rezidivierende aphthöse Stomatitis, rezidivierende Herpes labialis und oropharyngeale Candidiasis.⁹

Viele PID-Patienten verwenden Medikamente, welche den Speichelfluss reduzieren.

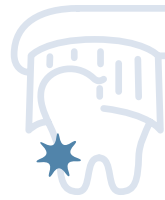
Von den Autoimmunerkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der Speichelproduktion führen, spielt das Sjögren-Syndrom die wichtigste Rolle.¹¹ Der Speichel stellt ein wichtiges mechanisches und chemisches Schutzsystem für die Erhaltung der oralen und der pharyngealen Gesundheit dar und trägt zur Beschleunigung der Wundheilung, zur Reduktion von Mikroorganismen an der Oberfläche von Mundschleimhäuten und Zähnen und zur Zahnremineralisation bei. Nach einer Nahrungsaufnahme helfen Puffersysteme des Speichels, den pH-Wert in der Mundflüssigkeit und in der Plaque zu neutralisieren. Bei Mundtrockenheit (Xerostomie) kann es zu Beeinträchtigungen des Geschmacksempfindens, der Kau- und Schluckfähigkeit, beim Sprechen sowie zur Verminderung der Esslust und vermehrtem Auftreten von Erosionen und Karies kommen. Der Zahnarzt sollte diese Problematik mit dem PID-Patienten eingehend besprechen und nachhaltige Lösungen anbieten. Wenn der Austausch von Medikamenten nicht möglich/sinnvoll ist, können pharmakologische und/oder lokale Maßnahmen zur Stimulation des Speichelflusses und zur Befeuchtung der Mund- und Rachenschleimhaut, z.B. geeignete Medikamente und Lösungen, Speichelersatzstoffe, zuckerfreien Kaugummi, im Sinne einer symptomatischen Therapie empfohlen werden.

Wenn PID-Patienten mit hochdosierten Steroiden behandelt werden, kann es sein, dass sie der Belastung einer intensiven zahnmedizinischen Behandlung nicht ausgesetzt werden können. Steroide erhöhen das Infektionsrisiko für klassische bakterielle und virale Infektionen und erweitern das Erregerspektrum um opportunistische Keime wie Candida, Aspergillus, Pneumocystis jiroveci und Mykobakterien sowie Infektionen und Reaktivierungen von Herpesviren wie Varizella Zoster und Zytomegalie.¹² Eine entsprechende Prophylaxe sollte insbesondere bei einer Langzeittherapie – patientenbezogen – getroffen werden, unterstützt durch individuelle immunologische Laborwerte.

Mediziner und Zahnärzte müssen sich des ständigen potentiellen Risikos einer Infektion und/oder des Auftretens von Autoimmunität bei PID-Patienten bewusst sein.⁸

Aufgrund der beschriebenen Herausforderungen erfordert die zahnmedizinische Behandlung von PID-Patienten besondere zahnmedizinische Behandlungsmethoden. Die zahnärztlichen Eingriffe können in die folgenden drei Gruppen eingeteilt werden:

1. **Nicht-invasive Verfahren.** Da diese Behandlungsarten keine Verletzungen der Mundhöhle verursachen, sind sie bei PID-Patienten grundsätzlich empfohlen. Sie umfassen ein zahnärztliches Beratungsgespräch, eine zahnärztliche Untersuchung, Röntgendiagnostik, Abformungen, Fluoridierungsmaßnahmen und alle Verfahren, die weder ein mentales noch physisches Trauma verursachen. Immunschwache Patienten benötigen vor diesen Eingriffen in der Regel keine speziellen prophylaktischen Maßnahmen.
2. **Minimal-invasive Verfahren.** Wenn erforderlich, können bei PID-Patienten auch minimalinvasive Methoden angewendet werden. Diese umfassen sowohl die Zahnprophylaxe und Zahnreinigung, bei der harte und weiche Ablagerungen an den Zähnen entfernt werden, als auch kleine Füllungsrestaurationen, die mit oder ohne lokale Betäubung durchgeführt werden. Betroffene Patienten können vor diesen Verfahren Medikamente benötigen.
3. **Invasive Verfahren.** Dazu gehören alle zahnärztlichen Eingriffe, bei denen eine lokale Betäubung und/oder Zahnpräparationen erforderlich sind, die Blutungen im Mundbereich verursachen können. Die meisten parodontalen und alle oralchirurgischen Eingriffe sollten als invasiv angesehen werden. Kronen-, Brücken- und Implantatversorgungen gelten als invasiv. Die Patienten sollten vor, während und nach jedem invasiven zahnärztlichen Eingriff sorgfältig überwacht werden. Der behandelnde Arzt/Hausarzt des Patienten sollte während der Therapieplanung konsultiert werden, um Behandlungsrisiken bei der Zahnbehandlung zu minimieren.



Empfehlungen:

Für PID-Patienten ist eine gründliche Mundhygiene wichtig.

- * Die Patienten sollten *täglich ihre Zähne putzen* und eine *fluoridhaltige Zahnpasta, Zahnseide, ggf. auch eine Fluorid- oder antibakteriell wirksame Mundspüllösung* verwenden, *sich gesund ernähren* und den *Verzehr von Süßigkeiten einschränken*.^{13,14}
- * Ebenso wichtig für den Erhalt der Mundgesundheit von PID-Patienten sind bedarfsorientierte *professionelle Zahnreinigungen, Mundhygieneinstruktionen, -motivation und -remotivation* sowie regelmäßige, häufigere *Vorsorgeuntersuchungen* beim Zahnarzt.

- * Die Patienten sollen dabei ihren Zahnarzt über alle Medikamente, die sie einnehmen, informieren. Die Aufgabe des Zahnarztes ist, das Infektionsrisiko gering zu halten bzw. zu verringern und, falls notwendig, die Patienten an einen Parodontologen (Zahnfleischartzten) oder andere Fach(zahn)ärzte zu überweisen.
- * Bakterielle Infektionen des Mundes (z. B. Abszesse), Virusinfektionen und orale Pilzinfektionen bei PID-Patienten können je nach Bedarf mit Antibiotika, antiviralen oder antimykotischen Medikamenten behandelt werden. Bei Patienten mit einer Herzerkrankung, künstlichen Gelenken oder einer oralen bakteriellen Infektion, kann vor einem invasiven Eingriff (Typ 2 oder 3) prophylaktisch eine Antibiotikatherapie indiziert sein.¹⁵

Immunschwache Patienten sind aufgrund ihres hohen Infektionsrisikos anfällig für Mund-, Zahn- und Zahnbetterkrankungen. Eine gute Mundhygiene, regelmäßige intraorale Untersuchungen sowie eine gute Kommunikation unter den behandelnden Ärzten/Zahnärzten sind entscheidend, um die Infektionsrisiken zu minimieren. Für die Versorgung von PID-Patienten ist daher ein Teamansatz erforderlich. Dabei sollen ein Arzt, Zahnarzt und ggf. Parodontologe konsultiert werden, die in der Lage sind, mit Mund-, Zahn- und Zahnfleischartzen sowie -komplikaarten umzugehen und die Patienten aktiv in die Vorsorge und Behandlung eingebunden werden.

Literatur

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Bensaieni I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33(1):1-7.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgeron TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018 Jan; 38(1):129-143.
3. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H et al. S2k-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes“ 2017, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001L_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11.pdf, letzter Zugriff am 25.06.2019
4. European Society for Immunodeficiencies (ESID-Register), <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>, letzter Zugriff am 25.06.2019
5. Boldt AB, Goeldner I, de Messias-Reason IJ. Relevance of the lectin pathway of complement in rheumatic diseases. *Adv Clin Chem.* 2012;56:105-53.
6. Kristjansdottir H, Saevarsdottir S, Gröndal G, Alarcón-Riquelme ME, Erlendsson K, Valdimarsson H, Steinsson K. Association of three systemic lupus erythematosus susceptibility factors, PD-1.3A, C4AQ0, and low levels of mannan-binding lectin, with autoimmune manifestations in Icelandic multicase systemic lupus erythematosus families. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3865-72.
7. Krudewig J, Niehues K. S3-Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. 2012, https://dgpi.de/go/wp-content/uploads/2012/09/027-052L_S3_Therapie_primaerer_Antikoerpermangelkrankungen_092012_092015.pdf, Zugriff am 25.06.2019
8. Peacock et al. (2017) Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2017 Oct; 23(7): 866-888.
9. Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Sep;108(3):e9-20.
10. Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. *J Am Dent Assoc.* 2000 Mar;131(3):345-56.
11. Manthorpe R., Manthorpe T. Das primäre Sjögren-Syndrom - Epidemiologie und Prognose. *Akt Rheumatol* 2005; 30(1): 27-31
12. Speth F, Wellinghausen N, Haas J.-P. Medikamentöse Prophylaxe während intensiver Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen. *Z Rheumatol.* 2013;72:896-909
13. Graetz C, El-Sayed K, Sälzer S, Dörfer C. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie: Häusliches mechanisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis. *ZM.* 2019;3.
14. Ausschill T, Sälzer S, Arweiler NB. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie: Häusliches chemisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis. *ZM.* 2019;3.
15. Yockel-Schneider Y, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhau U, Pretzl B. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie. Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontittistherapie. *ZM* 2019;3.