

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Direktor: Professor Dr. Dr. Jörg Wiltfang)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**WEISHEITZÄHNE ALS FOKUS VOR ALLOGENER UND
AUTOLOGER STAMMZELLTRANSPLANTATION.
EINE RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG DER KORRELATION
MIT INFEKTIÖSEN KOMPLIKATIONEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MIKE SCHIEBL

aus **Rotenburg an der Fulda**

Kiel **2018**

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Dr. Falk Birkenfeld
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Felix Braun
Tag der mündlichen Prüfung:	12.10.2018
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	23.07.2018

gez.: Prof. Dr. Katrin Hertrampf
(Prüfungsvorsitzende)

gewidmet den Patienten,
die sich hinter den Daten dieser Arbeit
verbergen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Weisheitszähne und deren Infektionspotential	2
1.1.1	Retinierte Weisheitszähne	3
1.1.2	Teilretinierte Weisheitszähne	4
1.1.3	Vollständig eruptierte Weisheitszähne	4
1.2	Entwicklung der Stammzelltransplantationen in Deutschland	4
1.3	Charakteristik der Stammzellquellen	7
1.4	Fragestellung	8
2.	Methodik	10
2.1	Datenerhebung	10
2.2	Einteilungen und Definitionen	12
2.2.1	Weisheitszahnentitäten	12
2.2.2	Patientengruppierungen	13
2.2.3	Weisheitszahnbefunde	14
2.2.4	Neutropenes Fieber	14
2.2.5	Mukositis	15
2.3	Patientencharakteristik	16
2.3.1	Transplantationen	16
2.3.2	Stammzellquelle	18
2.3.3	Grunderkrankung und Konditionierungsschemata	18
2.3.4	Zahnärztliche Untersuchung vor Transplantation	21
2.4	Statistische Auswertung	21
3.	Ergebnisse	24
3.1	Sanierungstherapien vor Transplantationsbeginn	24
3.2	Transplantationen und Weisheitszahnverteilung im Kollektiv	25
3.3	Häufigkeit neutropener Fieberdiagnosen	27
3.4	Neutropeniedauer	30

3.5	Ergebnisse zur Hypothese 1:	
	Weisheitszähne haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation	34
3.5.1	Ergebnisse zur Hypothese 1b:	
	Weisheitszähne mit Kontakt zur Mundhöhle haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation	37
3.6	Ergebnisse zur Hypothese 2:	
	Klinisch symptomlose Weisheitszahnherde haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation	39
3.7	Ergebnisse zur Hypothese 3:	
	Weisheitszähne in Kombination mit einer oralen Mukositis haben Einfluss auf die Häufigkeit neutropener febriler Infektionen immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation (Interaktionseffekt)	40
4.	Diskussion	43
4.1	Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 1	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 2	45
4.3	Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 3	47
4.4	Diskussion der Fieberhäufigkeit	49
4.5	Diskussion über den Umfang von Zahnbehandlungen vor Stammzelltransplantationen	51
5.	Zusammenfassung	55
6.	Literaturverzeichnis	57
7.	Publikationen	64
8.	Danksagung	65

1. Einleitung

Die Therapie akuter und chronischer leukämischer Erkrankungen, der Lymphome und einiger weiterer neoplastischer hämatologischer Erkrankungen, sowie maligner Tumore stellt einen erheblichen Eingriff in den Organismus und das ohnehin bereits krankheitsbedingt beeinträchtigte Immunsystem der Patienten dar. Die Behandlung dieser Neoplasien beinhaltet die Zerstörung der tumorösen Zellen durch Zytostatika im Laufe einer Chemotherapie. Eine zusätzliche Dezimierung der Tumorzellen durch eine optionale therapeutische Bestrahlung (Radiatio) soll dies unterstützen.

Bei schweren, besonders aggressiven Neoplasien oder in Fällen von Rezidiven reicht diese Behandlung jedoch nicht aus, um alle tumorösen Zellen zu beseitigen. Hierfür muss häufig die Dosis der Chemotherapie derart erhöht werden, dass gesunde körpereigene blutbildende Zellen irreversibel beschädigt werden (myeloablative Therapie). Die begrenzte Selektivität der Zytostatika für maligne entartete Zellen bildet dabei den Grund dafür, dass auch gesunde Gewebekompartimente, wie das Knochenmark, durch die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie beeinträchtigt werden (Dahllöf et al., 1994; Lockhart und Sonis, 1979).

Die Stammzelltransplantation ist eine effektive Methode in der Behandlung leukämischer, sowie lymphoproliferativer Erkrankungen aber auch einiger schwerer solider Tumorerkrankungen (Appelbaum, 1996; Dahllöf et al., 1988). Sie ermöglicht eine intensive, dabei aber auch aggressive antineoplastische Therapie mit der anschließenden Wiederherstellung des blutbildenden Systems.

Die Stammzelltransplantation bietet die Möglichkeit, das erkrankte Knochenmark nach einer therapieinduzierten Zerstörung mittels Hochdosischemotherapie und Bestrahlung, durch die Applikation von Zellen, die dazu fähig sind sich in alle Teile der Hämatopoese, besonders der Leukopoese, zu differenzieren (Blutstammzellen), neu zu besiedeln und damit dessen Funktion anschließend wiederherzustellen. Dieses Verfahren bedingt allerdings eine oftmals nicht unerhebliche Immunsuppression der Patienten. Aufgrund der dadurch fehlenden immunologischen Abwehrfunktion entsteht ein Risiko schwerer septischer Komplikationen durch pathogene Mikroorganismen. Hierbei können auch kleine, sonst unbedenkliche Mengen an Erregern lebensbedrohliche Infekte auslösen (Cohen et al., 1983; Heimdahl et al., 1989; Solberg et al., 1971). Diese systemischen Reaktionen können den Patienten in der Zeit der

Immunsuppression lebensbedrohlich gefährden, da sein Abwehrsystem rudimentär bis gar nicht vorhanden ist (Nauseef und Maki, 1981; Otis und Terezhalmay, 1985).

Trotz vieler Fortschritte in der Therapie der Stammzelltransplantation der vergangenen Jahre, die es beispielsweise ermöglichen, Patienten auch höheren Alters erfolgreich zu therapieren, der Verwendung neuer Medikamente zur Konditionierung oder der Möglichkeit vermehrt Stammzellen unverwandter Spender einsetzen zu können, bleiben Infektionen die häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen bei autologen und allogenen Stammzelltransplantationen (Gil et al., 2007; Patel und Gruber, 2015; Young et al., 2016). Bei der Therapie von Neoplasien werden Septikämien als häufigste Todesursache angegeben (Barson und Brady, 1987; Bergmann, 1988). Hierbei spielt die Mundhöhle eine wichtige Rolle als mögliche Eintrittspforte für sepsisauslösende Bakterien (Bergmann, 1989; Heimdahl und Nord, 1990) und dient als potentielle Quelle fieberauslösender Infektionen (Heimdahl et al., 1989, 1990). Fokale chronische Infektionen können so beispielsweise akut exazerbieren und sich im positiveren Fall lokal begrenzen oder aber im schlimmsten Fall lebensbedrohliche Septikämien auslösen (Heimdahl et al., 1989; Oscier et al., 2004; Peterson und Sonis, 1983). Die Gefahr einer Initiation systemischer Komplikationen durch oral bedingte Infektionen macht es daher notwendig, solche Infektionsherde vor einer geplanten Transplantation ausfindig zu machen und entsprechend zu behandeln. Gleichzeitig bedarf es einer Einschätzung der potentiellen Pathogenität unterschiedlicher odontogener Befunde, um eine Therapieverzögerung durch überflüssige zahnärztliche Eingriffe vor der Transplantation zu vermeiden.

1.1 Weisheitszähne und deren Infektionspotential

Eine wichtige Rolle in der Befunderhebung vor Stammzelltransplantationen nehmen die dritten Molaren ein. Aufgrund ihrer Morphologie und Stellung im Kiefer macht es sie aus gleich mehreren, nachfolgend beschriebenen Gründen zu Risikofaktoren der bakteriellen Besiedelung und deren potentiellen Exazerbation.

Weisheitszähne werden gemäß ihres Durchbruchsgrades und der Lagebeziehung zur Mundhöhle in

- retiniert
- teilretiniert
- vollständig eruptiert

gegliedert.

1.1.1 Retinierte Weisheitszähne

Der Begriff der Retention (lat. *retinere*, „zurückhalten“) bezeichnet eine Position des Weisheitszahnes, bei der nach Abschluss des Wurzelwachstums die Okklusionsebene nicht erreicht wird. Vollständig retinierte Zähne haben dabei keinerlei Verbindung zur Mundhöhle und sind damit vollständig von Knochen oder Schleimhaut umgeben. Ursächlich für die Retention können u.a. Platzmangel, Zysten, Traumata, systemische Faktoren (Down Syndrom), Entzündungen oder Verlagerungen des Zahnkeimes sein.

Retinierte Weisheitszähne werden aufgrund ihrer direkten Lage zu den umgebenen Strukturen, wie Knochen und Schleimhaut, interessant, da sie keinen Kontakt zur Mundhöhle aufweisen. Die Wirkung der Radiatio und Chemotherapie auf Knochen und Weichgewebe mit eventuellen dentalen Wechselwirkungen, wie Abszess- und Zystenbildung oder Entzündungen von Schleimhaut und Knochen, spielen hier die Hauptrolle.

Da es bei Entfernung dieser Zähne in nahezu allen Fällen zu einer umfangreichen Osteotomie, mit entsprechend langer Wundheilung und Risiko der Reinfektion kommt, reicht die zeitliche Spanne nach Entfernung bis zum Beginn der Transplantation kaum für eine ausreichende Wundheilung aus und kann damit die Therapie nachteilig beeinflussen oder unnötig hinauszögern. Deshalb muss genau abgewogen werden, ob eine Entfernung dieser Zähne vor Transplantationsbeginn mit beschriebenen möglichen Komplikationen notwendig ist oder symptomlose retinierte Weisheitszähne belassen werden können.

1.1.2 Teilretinierte Weisheitszähne

Als teilretiniert gelten Weisheitszähne, bei denen Anteile der Krone die Mundhöhle erreichen oder über das Parodont des benachbarten „12-Jahr“- Molaren mit der Mundhöhle in Verbindung stehen. Teilretinierte Molaren stellen aufgrund ihres nicht vollständigen Durchbruchs bis auf Höhe der Kauebene ein besonderes Risiko dar. Sie unterhalten meist schlecht zu reinigende Knochen- bzw. Schleimhauttaschen, in denen sich Bakterien vermehren und sich durch Anschluss an das Gefäßsystem des Kiefers im Organismus verbreiten können. In Beobachtungen von *Peterson und Overholser* an Patienten mit akuter myeloischer Leukämie stellte das marginale Parodont den häufigsten oralen Ausgangsort für septische Krisen dar (Peterson und Overholser, 1981).

1.1.3 Vollständig eruptierte Weisheitszähne

Vollständig eruptierte Weisheitszähne erreichen die Okklusionsebene und ordnen sich physiologisch in den Zahnbogen ein. Auch vollständig eruptierte Weisheitszähne können ein infektiöses Risiko darstellen. Ihre im Zahnbogen am weitesten distal gelegene Stellung erschwert die parodontal- und dentalhygienischen Maßnahmen und damit deren Effektivität. Folgen sind kariöse Destruktionen bis hin zu pulpitischen Auswirkungen. *Pajari et al.* weisen in diesem Zusammenhang auf eine deutlich erhöhte Prävalenz für den kariösen Befall der Zähne während und nach einer Stammzelltransplantation hin (Pajari et al., 1995). Des Weiteren können sie perikoronare Entzündungen entwickeln oder unterhalten bzw. verschlimmern und damit der Bakteriämie Vorschub leisten, indem Erreger durch das therapeutisch bedingt schwächere marginale Parodont systemischen Anschluss finden (Peterson und Overholser, 1981).

1.2 Entwicklung der Stammzelltransplantationen in Deutschland

2014 wurden in Deutschland 6113 neu erfasste Transplantationen durch das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) registriert (Abbildung 1.2.a). Der Datenpool umfasst die Gesamtzahl der an deutschen Transplantationszentren durchgeführten allogenen und

autologen Transplantationen bei verschiedenen Indikationen, einschließlich des Spendertyps (verwandt/unverwandt) und der gewählten Stammzellquelle (Knochenmark/peripheres Blut/Nabelschnurblut). Die Daten wurden von den deutschen Zentren über die von der DRST und der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) entwickelten Internetanwendung (Project Manager Internet Server, ProMiSe) und Meldebögen zusammengetragen. Komplettiert wurde dieser Datensatz durch die Übernahme der pädiatrischen Transplantationszahlen (PRST-Daten) durch die EBMT.

Seit 1998 wurden 38201 allogene und 49020 autologe Transplantationen von Erwachsenen und Kindern registriert. Allein bis 2014 stieg die Zahl der allogenen Transplantationen von 1207 auf 3220 erfolgte Transplantationen an. Auch die Anzahl der autologen Transplantationen in Deutschland stieg von 2448 im Jahre 1998 auf 3241 in 2014. Die Anzahl der jährlichen Transplantationen ist somit in den letzten Jahren stetig gewachsen (Abbildung 1.2.b-c, DRST, 2014).



Abbildung 1.2.a: Erfassung neuer Transplantationen des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen 2010 bis 2014 (DRST, 2014).

2014 lag die Zahl der Ersttransplantationen bei 6113. Jährlich wurden rund 5500 Transplantationen neu erfasst. Es werden drei Erfassungswege unterschieden:

Zentren = Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMiSe.

DRST = Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMiSe durch das DRST.

EBMT = hauptsächlich die Übernahme der PRST-Daten durch die EBMT.

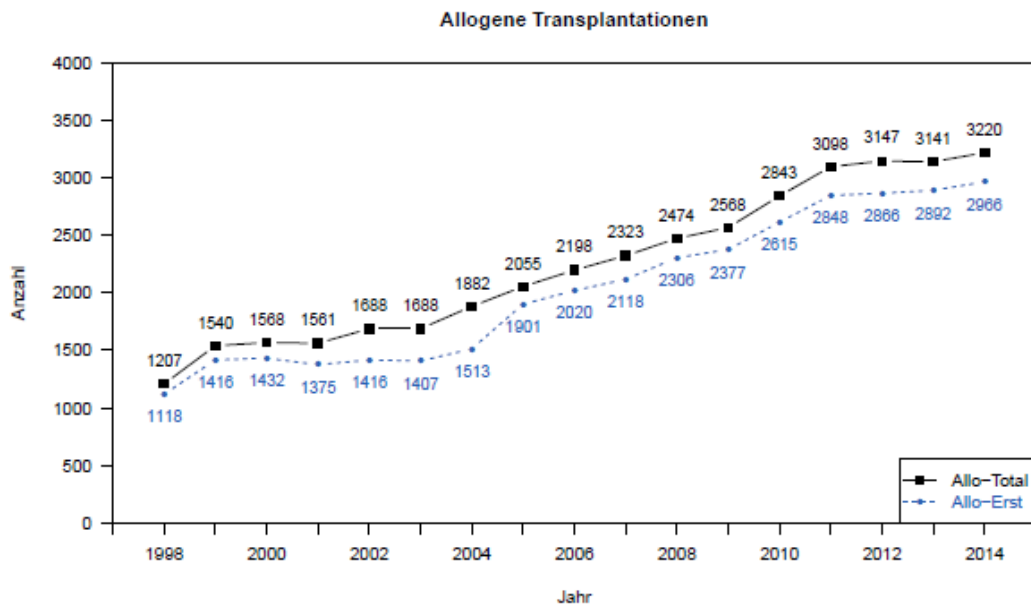


Abbildung 1.2.b: Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland 1998 bis 2014 (DRST, 2014).

Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Retransplantationen.

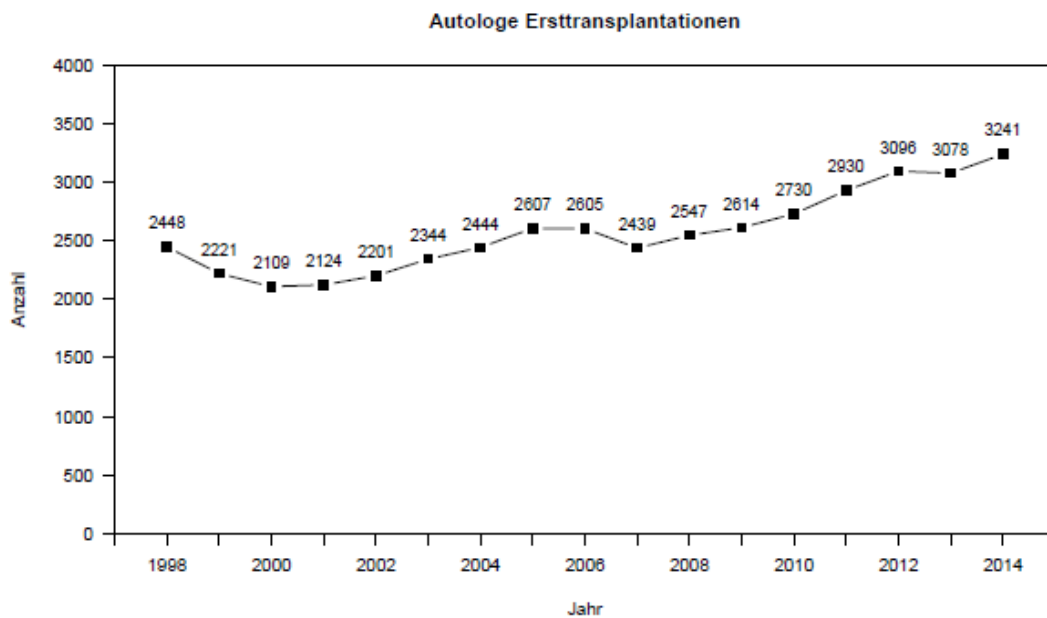


Abbildung 1.2.c: Entwicklungen der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen in Deutschland 1998 bis 2014 (DRST, 2014).

1.3 Charakteristik der Stammzellquellen

In Bezug auf die Spenderzellen sind einige Besonderheiten zu beachten:

Allogene Spenderzellen:

Die Gewinnung dieser Stammzellen erfolgt von Spendern, die möglichst idente/kompatible Gewebemerkmale aufweisen (HLA [Human Leukocyte Antigen] -Übereinstimmung). Dazu zählen genetisch verwandte Spender (allogene Familienspender), sowie Fremdspender (allogene Fremdspender).

Eine ernstzunehmende Komplikation stellt die sogenannte Graft-versus-Host-Disease (GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) dar. Es besteht die Gefahr, dass die neu gebildeten Abwehrzellen das Gewebe des Empfängers als „fremd“ identifizieren und eine immunologische Reaktion hervorrufen. Betroffen sind hauptsächlich Haut (Schleimhaut), Darm und Leber. Vor allem reagieren die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus. Aus diesem Grund wird mit der Gabe der Stammzellen eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe eingeleitet (Cyclosporin-A, Methotrexat, ATG), die diese Immunreaktionen unterdrücken soll. Die Abschwächung des Immunsystems mithilfe der immunsuppressiven Medikamente erhöht wiederum das Risiko für febrile Infektionen und verzögert die immunologische Rekonstitution. Allerdings kann eine Immunreaktion der transplantierten Zellen ebenso die möglich verbliebenen körpereigenen Tumorzellen des Empfängers auf diese Weise beseitigen. Mit diesem Graft-versus-Malignancy Effekt (GvM, Transplantat-gegen-Erkrankung) ist es zudem möglich die Dosis der Chemotherapie in ausgewählten Fällen zu reduzieren (RIC, Reduced Intensity Chemotherapy). Es wird versucht einen schwachen immunologischen Effekt des Transplantates kontrollierend zu unterhalten.

Autologe Spenderzellen:

Diese Stammzellen werden dem Erkrankten vor der Transplantation entnommen. Sie sind somit der Konditionierung nicht ausgesetzt und werden anschließend über eine Infusion zurückgegeben. Damit entfallen immunologische Reaktionen, die bei der allogenen Transplantation zuvor beschrieben wurden. Für eine autologe Transplantation eignen sich besonders Erkrankungen mit hoher Chemotherapiesensitivität, fehlender leukämischer Ausschwemmung und ohne Beteiligung des HSC-Kompartiments (HSC = Hematopoietic Stem Cells, hämatopoetische Stammzellen) an der malignen Grunderkrankung.

1.4 Fragestellung

Trotz der hohen Zahl an erfolgten Stammzelltransplantationen und des zu erkennenden ansteigenden Trends zukünftiger Transplantationen gibt es in der Literatur keine evidenzbasierten Untersuchungen in Bezug auf das Komplikationspotential dritter Molaren für die Entstehung und Beeinflussung febriler Infektionen während der neutropenen Phase einer Stammzelltherapie. Ebenso fehlen aus diesen Erkenntnissen abgeleitete Strategien zur Behandlung dieser Zähne.

Die Orientierung an Erfahrungswerten ist derzeit die gängige Methode zur Entscheidung über die Art und den Umfang oraler Therapien vor Beginn der Transplantation. Sie birgt damit aber einerseits die Gefahr therapieverzögernder Überbehandlungen und andererseits das Risiko von Komplikationen während des Transplantationszeitraumes durch die Unterlassung vorhergehender Sanierungen von Befunden, die den Ausgang der Transplantation negativ beeinflussen könnten. Die steigende Zahl der Transplantationen zeigt die Wichtigkeit zur Erstellung eines, durch Studien belegten, definierten Behandlungsablaufes zur oralen Sanierung vor Initiierung der Immunsuppression im Zuge einer Stammzelltransplantation, um eine sichere Prävention und Beseitigung infektiöser Prozesse zu erreichen, sowie therapieverzögernde unnötige bzw. verschiebbare Sanierungen zu vermeiden.

Es soll die Frage geklärt werden, ob Patienten mit Weisheitszähnen häufiger Komplikationen in der neutropenen Phase einer Stammzelltransplantation entwickeln als diejenigen Patienten ohne Vorkommen von Weisheitszähnen. Weiterhin sollen potentiell infektionsauslösende Befunde der dritten Molaren ausfindig gemacht und deren Schweregrad bzw. deren Einfluss auf den systemischen Infektionsgrad eruiert werden, um diesbezüglich eine Therapieempfehlung zur oralen Sanierung vor einer Stammzelltransplantation möglich zu machen.

Dabei soll folgenden Hypothesen nachgegangen werden:

(Primäre Zielsetzung):

Hypothese 1: Weisheitszähne haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation.

Hypothese 1b: Weisheitszähne mit Kontakt zur Mundhöhle haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation.

(Sekundäre Zielsetzung):

Hypothese 2: klinisch symptomlose Weisheitszahnherde haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation.

Hypothese 3: Weisheitszähne in Kombination mit einer oralen Mukositis haben Einfluss auf die Häufigkeit neutropener febriler Infektionen immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation (Interaktionseffekt).

2. Methodik

2.1 Datenerhebung

Die Grundlage zur Untersuchung der aufgestellten Hypothesen bildete die Auswertung der Daten aller durchgeführten allogenen und autologen Stammzelltransplantationen der Jahre 2003 bis 2006 in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der II. medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Zur Erhebung der Daten dienten die Patientenakten der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der II. medizinischen Klinik und Poliklinik, einschließlich der Konsiliarberichte anderer beteiligter Kliniken, und die Unterlagen der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Ausgewertet wurden dabei Operationsberichte, Krankenblätter, zahnärztliche Befunde, Panoramaschichtaufnahmen und Einzelzahnaufnahmen, um für möglichst jeden Patienten einen vollständigen ärztlichen und zahnärztlichen Krankheits- bzw. Behandlungsverlauf zu erstellen, der sich über die Zeitspanne vor, während und nach der Transplantation erstreckte.

Gemäß der in Kapitel 1.4 postulierten Hypothesen wurde dabei das Augenmerk auf die oro-facialen Befunde gelegt. Im Besonderen interessierten hier das Vorhandensein von Weisheitszähnen (Hypothese 1), ihre Lage im Kiefer und Verbindung zur Mundhöhle (Hypothese 1b), deren eventuelle pathologische Befunde (Hypothese 2), sowie die Durchführung oder Unterlassung zahnärztlicher Therapien vor Transplantationsbeginn.

Ebenfalls bestand Interesse an der Entstehung lokaler und systemischer Komplikationen in der Zeit der Neutropenie. Hier interessierten vor allem Komplikationen, die mit dem Auftreten febriler Temperaturen einhergingen, sowie deren klinischer oder mikrobiologischer Ursprung. Aufgrund ihres hohen Aufkommens wurde die (orale) Mukositis als weitere Komplikation zusätzlich dokumentiert und als Kontrollgröße für weitere Auswertungen aufgenommen (Hypothese 3).

Das Hauptkriterium der Selektion der Patienten aus dem Stammzelltransplantationspool der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der II. medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel in die Datenauswertung dieser Arbeit

bestand aus dem Vorhandensein der für diese Studie nutzbarer und kompletter Daten aus den Krankenakten, beginnend mit der prätherapeutischen Diagnostik, einschließlich einer zahnärztlichen Focussuche, und endend mit dem Abschluss der Behandlung.

Aufgrund für diese Studie unzureichender Aufzeichnungen oder durch zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht abgeschlossener Behandlungen mussten von 372 Transplantationen im Zeitraum 2003 bis 2006 209 Fälle ausgeschlossen werden. Damit standen 163 vollständig dokumentierte Therapiezyklen für die weitere Auswertung zur Verfügung. Die Transplantationen, die für diese Arbeit ausgewertet wurden, wurden nicht systematisch selektiert.

Die Betrachtung erstreckte sich von den diagnostischen und therapeutischen Interventionen vor und nach dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation bis zum Ende des stationären Aufenthaltes. Der Zeitraum der Stammzellgabe bis zum Ende des stationären Aufenthalts wurde als Transplantationszeitraum zusammengefasst.

Rezidivfälle oder Tandemprotokolle, bei denen additive Transplantationen vorgenommen wurden, wurden als separate Transplantationen erfasst. Entsprechende Patienten durchliefen nach teilweiser bzw. anfänglicher Wiederherstellung, aber unzureichender Langzeitstabilisation ihres Immunsystems (Engraftment, s. u.) erneut die, der Transplantation vorausgehenden Fokussuche, um eventuelle Neuaufkommen pathologischer dentaler Befunde zu eruieren und unterlagen ggf. Sanierungstherapien. Zwischen den Mehrfachtransplantationen lagen mindestens 1,5 Monate (vgl. Tabelle 2.3.1) und ein vollständiges Engraftment.

Für jede Transplantation wurden Alter, Geschlecht, Tumordiagnose, Konditionierungsschema, die verwendete Stammzellquelle und Art des intravenösen Zugangs des jeweiligen Patienten, sowie die Quantität und Qualität, der zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen vorhandenen Weisheitszähne, inklusive deren odontogene pathologische Befunde dokumentiert. Komplettiert wurde die Krankengeschichte durch die Dokumentation der vor den Transplantationen durchgeführten dento-alveolären chirurgischen, konservierenden und parodontalen Therapien der Weisheitszähne. Weiterhin wurden zusätzlich alle Arten von febrilen und nicht febrilen bzw. infektiösen und nichtinfektiösen neutropenen Komplikationen während der Transplantation festgehalten, sowie die Länge der neutropenen Phase und das Engraftment dokumentiert. Als Engraftment wurde das mindestens dreitägige konstante und selbsterhaltende Vorhandensein einer Leukozytenzahl von über 1000/ μ l bzw. 500 neutrophilen Granulozyten/ μ l peripheren Blutes definiert (entsprechend der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V., DGTI).

Die Daten aller Patienten, die zur Auswertung zur Verfügung standen, ließen sich gemäß oben genannter Kriterien vollständig zusammentragen. Lediglich in 11 Fällen standen keine Röntgenbilder zur Verfügung. In diesen Fällen bestand keine Indikation einer röntgenologischen Untersuchung, wobei aber die vorhandenen Befunde als aussagekräftig zu werten waren.

2.2 Einteilung und Definitionen

2.2.1 Weisheitszahnentitäten

Weisheitszähne lagen in folgenden Erscheinungen vor:

- vollständig eruptiert
- teilretiniert
- vollständig retiniert
- schleimhautretiniert

Vollständig eruptierte Weisheitszähne hatten nach abgeschlossenem Wurzelwachstum die Okklusionsebene der Restbezaehlung erreicht.

Teilretinierte Zähne hatten die Mundhöhlenschleimhaut perforiert, erreichten aber nicht die Okklusionsebene.

Als retiniert galt hier per definitionem ein Zahn, der die Mundhöhlenschleimhaut nicht perforiert hatte und noch vollständig von Knochen umgeben war.

Schleimhautretinierte Zähne hatten demnach den Knochen perforiert, befanden sich aber noch umgeben von oraler Schleimhaut, ohne Kontakt zur Mundhöhle.

2.2.2 Patientengruppierungen

Insgesamt ließen sich hieraus drei Patientengruppen verschiedener Weisheitszahnqualitäten bilden:

Patienten,

1. mit teilretinierten und/oder vollständig eruptierten Weisheitszähnen.
2. mit retinierten und/oder schleimhautretinierten Weisheitszähnen.
3. ohne Vorhandensein von Weisheitszähnen.

Durch diese Einteilung erfolgte eine Trennung von Patienten mit dem Vorhandensein von Weisheitszähnen mit und ohne Kontakt zur keimbeladenen Mundhöhle, sowie denen ohne Vorkommen von Weisheitszähnen.

In Gruppe 3 ordneten sich Patienten, die aufgrund von Extraktionen in früheren Jahren oder Nichtanlagen keine Weisheitszähne aufwiesen, sowie Patienten, bei denen nach Sanierungen vor der Stammzelltransplantation keine Weisheitszähne vorzufinden waren.

Diejenigen Patienten, die im Zuge der zahnärztlichen Fokussuche mindestens einen der Weisheitszähne entfernt bekamen, unabhängig davon, wieviele Weisheitszähne danach noch verblieben, wurden zusätzlich für spätere Betrachtungen aus der Gruppe isoliert und ausgewertet. Patienten der ersten beiden Gruppen besaßen mindestens einen der entsprechend gelisteten Weisheitszahnentitäten.

In Patientenfällen mit gleichzeitigem Vorliegen von Weisheitszähnen mit und ohne Verbindung zur Mundhöhle wurden entsprechende Patienten erstgenannter Gruppe zugeordnet. Hier spielte die Überlegung einer Keimbelastung dieser Zähne und deren Zahnhalteapparat durch die orale Mikroflora die entscheidende Rolle.

Es ließen sich sechs Fälle feststellen, die aufgrund des gleichzeitigen Vorkommens retinierter bzw. schleimhautretinierter und teilretinierter bzw. vollständig eruptierter Weisheitszähne zu dieser Besonderheit gehörten. Die Patientengruppe 2 enthielt damit ausschließlich Patienten mit Weisheitszähnen ohne Anschluss zur Mundhöhle.

2.2.3 Weisheitszahnbefunde

Neben der Lage der Weisheitszähne wurden folgende pathologische Befunde eruiert:

1. kariöse Destruktionen:
 - Caries media (cm): Dentinkaries: Karies bis in das Dentin vorgedrungen.
 - Caries profunda (cp): Tiefer Strukturdefekt: Karies bis in die pulpanahen Dentinschichten des Zahnes vorgedrungen.
2. zerstörte Weisheitszähne:

umfangreicher kariöser oder traumatischer Defekt des Zahnes.
3. apikale Ostitiden:

Entzündung des apikalen Parodonts mit pulpaler Ursache.
4. Parodontopathien:

Entzündung des Zahnhalteapparates mit ≥ 5 mm Sondierungstiefe des parodontalen Sulkus, Furkationsbeteiligung, Lockerungsgrad > 1 oder Knochenabbau über die Hälfte der Wurzellänge (röntgenologisch).

2.2.4 Neutropenes Fieber

Alle erfassten febrilen Komplikationen bezogen sich auf die Zeit der Neutropenie. In dieser Spanne lag eine erhöhte Infektanfälligkeit der Patienten vor.

Der Beginn der neutropenen Phase war definiert als ein Absinken der Neutrophilen auf unter $500/\mu\text{l}$ Blut ($^{\circ}4$ nach CTC [Common Toxicity Criteria] des National Cancer Institutes) oder in Einzelfällen, in denen kein Differentialblutbild zur Auswertung bereitstand, auf eine Konzentration von unter 1000 Leukozyten/ μl Blut. In dieser Konzentration waren ca. 50 % Neutrophile anzunehmen. Stieg die Körpertemperatur in diesem Zeitraum für mindestens eine Stunde über $38,3^{\circ}$ C (aurikulär), wurde von neutropenem Fieber gesprochen. In Fällen auftretenden Fiebers wurden mindestens zwei Blutabnahmen zur Kultivierung genommen. Gleichzeitig wurden die Patienten täglich nach klinischen Infektionszeichen (inklusive dentaler Probleme) und Mukositis untersucht. Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde wurde als Fieber unklarer Ursache (Fever of Unknown Oigin, FUO) bezeichnet.

Das Ende der neutropenen Phase bildete das Engraftment. Dies wurde durch eine gesicherte dreitägige selbsterhaltende Konzentration von Leukozyten von über 1000/ μ l bzw. 500 neutrophilen Granulozyten/ μ l peripheres Blut definiert.

2.2.5 Mukositis

Die in der neutropenen Phase aufgetretene Mukositis wurde anhand der Ausdehnung in der Mundhöhle gemäß der Richtlinie des National Cancer Institutes (NCI) von Grad 0 - IV eingeteilt (common toxicity criteria version 2.0, „mucositis in bone marrow transplantation“):

1. Mukositis Grad 0:
 - Intakte Mundschleimhaut.
2. Mukositis Grad I:
 - Erytheme, schmerzlose Erosionen.
3. Mukositis Grad II:
 - Ulcera, feste Nahrung möglich.
4. Mukositis Grad III:
 - Ulcera, flüssige Nahrung möglich.
5. Mukositis Grad IV:
 - Keine Nahrungsaufnahme möglich.

2.3 Patientencharakteristik

2.3.1 Transplantationen

Die Datenmenge umfasste 130 Patienten im Alter von 3 bis 69 Jahren. Die geschlechtliche Verteilung lag mit 86 männlichen und 43 weiblichen Patienten bei 66 % zu 33 %.

18 männliche Patienten durchliefen eine Zweittransplantation, 3 Patienten eine zusätzliche dritte Transplantation. Bei den Frauen wurden 11 Patientinnen ein zweites Mal transplantiert und 1 Patientin durchlief eine Dritttransplantation. In der Summe konnten so 163 Transplantationen ausgewertet werden. Grund der Mehrfachtransplantationen bildeten vor allem rezidivierende Tumordiagnosen, sowie die, vor allem in der Therapie der Multiplen Myelomen und Keimzelltumoren üblichen Tandemprotokolle.

Bei Männern fiel die Mehrzahl der Zusatztransplantationen auf Tandemverfahren zur Behandlung multipler Myelome. Rezidivierende Tumordiagnosen zählten dagegen bei den Frauen als häufigster Grund der Mehrfachtransplantationen.

Die Zeitspanne zwischen den Transplantationen betrug mindestens 1,5 Monate und maximal 3,8 Jahre. Im Durchschnitt lag die Zeitspanne bei etwa 8,5 Monaten. Tabelle 2.3.1 gibt eine Aufschlüsselung über die Anzahl und den Grund der Mehrfachtransplantationen und der Zeitspanne zwischen den einzelnen Transplantationsinterventionen.

Tabelle 2.3.1: Aufteilung der Mehrfachtransplantationen nach Diagnose und der Zeitspanne zwischen den Transplantationsinterventionen.

AML: Akute myeloische Leukämie, ALL: Akute lymphatische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, BM failure: Knochenmarks- (Transplantats-)versagen.

Geschlecht	Grund der Mehrfachtransplantation	Tumordiagnose	Anzahl der Transplantationen	Zeitspanne zwischen den Transplantationen	
Mann	Rezidiv	AML	2	6 Monate	
		Aplastische Anämie/BM failure		7 Monate	
	Tandem	Multiples Myelom		2	1,5 Monate
					3 Monate
					3 Monate
					4 Monate
					4 Monate
					4,5 Monate
					5,5 Monate
					6,5 Monate
					6,5 Monate
					8 Monate
	8,5 Monate				
				3	3,5 Monate / 7 Monate
				3	4 Monate / 2 Monate
			3	2,3 Jahre / 6 Monate	
			2	12 Monate	
			2	1,5 Monate	
Frau	Rezidiv	Aplastische Anämie/BM failure	2	1,5 Monate	
		NHL		2 Jahre	
		ALL		3 Jahre	
		AML		3,5 Monate / 1,5 Monate	
				2	8 Monate
				2	4,5 Monate
				2	3,8 Jahre
		Tandem	Multiples Myelom	2	3,5 Monate
				5 Monate	
				8 Monate	
				8 Monate	

Alle Patienten wurden in Räumen turbulenzarmer Luftströmung (laminar air flow) behandelt, erhielten entsprechende keimreduzierte Nahrung (low-germ food) und eine antiinfektiöse Prophylaxe gemäß vorliegender Klinikrichtlinien aus den Antibiotika Colistin und Ciprofloxacin, dem Virostatikum Aciclovir und dem Antimykotikum Fluconazol. Jedem Patienten wurde zudem ein intravenöser Zugang in Form eines konventionellen Venenkatheters oder eines Hickman-Katheters gelegt.

2.3.2 Stammzellquelle

Überwiegend wurden Stammzellen transplantiert, die aus dem peripheren Blut gewonnen wurden. Insgesamt wurden in 55 Fällen allogene Stammzellen von mit dem Empfänger nichtverwandten Spendern verwendet. In weiteren 28 Fällen dienten familiäre Spender als allogene Stammzellquelle. In 80 Fällen bestand die Stammzellquelle autologen Ursprungs, die Stammzellen dem Erkrankten also selbst entnommen (Tabelle 2.3.2).

Tabelle 2.3.2: Häufigkeiten der verwendeten Stammzellquellen und deren Entnahmeorten.

Stammzellquelle		Entnahmeort	
		Knochenmark	Peripheres Blut
allogen	nichtverwandte Spender	3	52
	verwandte Spender	5	23
autolog		-	80

2.3.3 Grunderkrankung und Konditionierungsschemata

Hauptsächlich erfolgten Transplantationen aufgrund leukämischer und lymphoproliferativer Erkrankungen. 63 Transplantationen fielen dabei auf das Krankheitsbild der Leukämie, in 83 Transplantationen lag die Indikation lymphoproliferativer Erkrankungen zugrunde. Die restlichen Diagnosen mit der Notwendigkeit zur Stammzelltransplantation verteilten sich auf die Diagnosen von Aplastischen Anämien (AA) bzw. Transplantatversagern (Bone Marrow

failure, BM failure), sowie solider Tumore wie Keimzelltumore, Weichteilsarkome und Neuroblastome. Zusätzlich zählten Tumordiagnosen wie Amyloidosen und das POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Plasmazellerkrankung und Haut [„Skin“]-Veränderungen) zur Komplettierung der Indikation. Den Großteil der Indikation zur Transplantation allogener Stammzellen bildeten leukämische Erkrankungen, während autologe Stammzellen am häufigsten zur Therapie lymphoproliferativer Erkrankungen eingesetzt wurden. Hier vor allem zur Behandlung multipler Myelome.

Die Tabelle 2.3.3 zeigt die Anzahl der allogenen und autologen Transplantationen bezogen auf die Tumordiagnosen. Zusätzlich lassen sich aus dieser Tabelle die durchgeführten Konditionierungstherapien allogener und autologer Transplantationen bezogen auf die Tumordiagnosen ablesen. Die Konditionierung der Patienten erfolgte mittels Chemo- oder kombinierter Chemo- und Bestrahlungstherapie.

In Fällen einer Ganzkörperbestrahlung (TBI = Total Body Irradiation) wurde diese mit einer zusätzlichen Konditionierung durch Etoposid, Cyclophosphamiden oder Melphalan kombiniert. Die Gesamtdosis der Radiatio betrug 10-12 Gy. Hauptsächlich wurde auf diese Weise vor allogenen Transplantationen leukämischer und autologen Transplantationen lymphoproliferativer Erkrankungen konditioniert.

BEAM bezeichnet das Hochdosismetherschema aus BICNU (Carmustin), Etoposid, Arabinosid (Cytarabin) und Melphalan. Im Kollektiv fand diese Art der Konditionierung vor allem vor autologen Transplantationen aufgrund Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphomen Anwendung.

Bei der Mehrzahl der allogenen Transplantationen aufgrund leukämischer Grunderkrankungen wurde mit einer Kombination aus Cyclophosphamiden und Busulfan konditioniert, während Melphalan hauptsächlich vor Transplantationen aufgrund Multipler Myelome zur Konditionierung verwendet wurde.

Anti-Thymozyten-Globulin, Methotrexat und Cyclosporin-A fanden zudem in der GvHD-Prophylaxe Anwendung. In 36 allogenen Transplantationen wurde auf Basis des Zytostatikum Fludarabin dosisreduziert konditioniert (Tabelle 2.3.3).

Tabelle 2.3.3: Verteilung der Diagnosen und Konditionierungstherapien allogener und autologer Transplantationen.

Diagnose: AML: Akute myeloische Leukämie, ALL: Akute lymphatische Leukämie, CML: Chronische myeloische Leukämie, CLL: Chronische lymphatische Leukämie, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, MPS: Myeloproliferatives Syndrom, POEMS: Poems-Syndrom/Crow-Furkase-Syndrom, BM failure: Knochenmarks- (Transplantats-)versagen.

Konditionierungstherapie: TBI: Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung (10-12 Gy), Bu/Cy: Konditionierungsschema aus Busulfan und Cyclophosphamid, BEAM: BICNU (Carmustine), Etoposid, Arabinosid (Cytarabin) und Melphalan, RIC: Reduced Intensity Conditioning, dosisreduzierte Konditionierung.

Stammzellquelle	Konditionierungstherapie													
	TBI		Bu/Cy		Melphalan		BEAM		RIC		Andere		Gesamt	
	allo	auto	allo	auto	allo	auto	allo	auto	allo	auto	allo	auto	allo	auto
Diagnose														
<u>Leukämie</u>	13	-	26	2	-	-	-	-	21	-	1	-	61	2
AML	2	-	16	2	-	-	-	-	12	-	-	-	30	2
ALL	9	-	1	-	-	-	-	-	2	-	1	-	13	-
CML	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
CLL	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-
MDS	-	-	5	-	-	-	-	-	5	-	-	-	10	-
MPS	-	-	3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	4	-
<u>Lymphoproliferative Erkrankungen</u>	1	8	2	-	1	43	3	15	10	-	-	-	17	66
Non-Hodgkin-Lymphom	1	8	2	-	-	-	3	10	3	-	-	-	9	18
Morbus Hodgkin	-	-	-	-	-	-	-	5	2	-	-	-	2	5
Multiples Myelom	-	-	-	-	1	43	-	-	5	-	-	-	6	43
<u>Solide Tumore</u>	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	4	1	6
Keimzelltumor	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2
Weichteilsarkom	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	1	2
Neuroblastom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	2
<u>Andere</u>	-	-	-	-	-	6	-	-	4	-	-	-	4	6
Amyloidose	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	4
POEMS	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Aplastische Anämie/BM failure	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	4	-

2.3.4 Zahnärztliche Untersuchungen vor Transplantation

Die Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchungen und die getätigten Behandlungen wurden für die Bearbeitung der Hypothesen retrospektiv aus den Untersuchungsakten zusammengetragen und ausgewertet. Alle Patienten wurden vor Initiierung der Immunsuppression auf oro-dentopathogene Befunde untersucht. Die Untersuchung beinhaltete die Inspektion der oralen Hart- und Weichgewebe, die Sondierung des parodontalen Gewebes, Vitalitätsproben der Zähne anhand eines Kryotests, sowie röntgenologische Auswertungen durch Orthopantogramme und Zahnfilme des Kiefers und der Zähne. Die Anzahl der Weisheitszähne und deren Lage zur Mundhöhle (Retention, Teilretention, vollständiger Durchbruch), kariöse oder traumatische Destruktionen, sowie apikale und marginale Parodontopathien wurden notiert. Es erfolgten überwiegend konservierende Füllungstherapien, prophylaktische Extraktionen, sowie Extraktionen aufgrund Nichterhaltungswürdigkeiten und parodontale Sanierungen.

2.4 Statistische Auswertung

Alle gesammelten Daten wurden in einer Exceltabelle (Microsoft Excel 2000, Microsoft Corp., Redmond, USA) aufgelistet und zur Auswertung in ein Statistikprogramm importiert.

Alle statistischen Auswertungen wurden durch SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt und bearbeitet.

Als abhängige Variable wurde dabei das Auftreten neutropenen Fiebers definiert. Als unabhängige Variablen zählten demnach zum einen das Vorhandensein von Weisheitszähnen (Hypothese1), deren Lokalisation (Hypothese1b) und die Diagnose pathologischer Befunde dieser Zähne (Hypothese 2). Für die Untersuchung der dritten Hypothese wurde ein Kollektiv erstellt, in welchem Transplantationszyklen ohne das Auftreten einer Mukositis nach soeben genannten Muster untersucht wurden. Zur Ermittlung einer Abhängigkeit zwischen den erstellten Variablen dienten Kreuztabellen.

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zweier nominaler Zufallsvariablen wurde der exakte Test von Fisher angewendet. Der Mann-Whitney- (2 Gruppen) oder Kruskal-Wallis-Test

(mehr als 2 Gruppen) wurde zur Untersuchung eines Unterschieds in der Verteilung einer stetigen Zufallsgröße zwischen zwei oder mehreren Gruppen verwendet. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. In diesen Fällen wurde die Nullhypothese verworfen. Als Nullhypothese wurde die Unabhängigkeit der Variablen definiert.

Für die Untersuchung der ersten Hypothese wurden die Transplantationen bei Patienten mit und ohne Weisheitszahnvorkommen als unabhängige Variablen dem Auftreten neutropenen Fiebers als abhängige Variable gegenübergestellt, um einen Einfluss der Weisheitszähne auf die Häufigkeit des Auftretens neutropenen Fiebers festzustellen. Im zweiten Schritt wurden nach dieser Verfahrensweise ausschließlich autologe bzw. allogene Transplantationen untersucht, um einen Einfluss des entsprechenden Transplantationsschemas und der Immunreaktion auszuschließen (vgl. 1.3). Die zusätzliche Betrachtung prätherapeutischer Extraktionen und neutropener Fieberaufkommen nach diesem Muster, sollte der Erkenntnis über das Risikopotential von Infektionen nach zeitnahen Extraktionsinterventionen vor der Konditionierung dienen.

Da in 7 von 10 Fällen neutropener Fieberaufkommen kein klinischer oder mikrobiologischer Infektionsherd eruierbar war, wurden für die abschließende Untersuchung der ersten Hypothese diese neutropenen Fieberaufkommen als abhängige Variablen eingesetzt. Kontrollgrößen bildeten die Weisheitszahnvorkommen. Damit sollte unter Ausschluss gesicherter Infektionsherde ein Zusammenhang der Weisheitszahnvorkommen auf die Häufigkeit neutropener Fieberaufkommen und damit Weisheitszähne als mögliche komplikationsauslösende Quelle untersucht werden.

Während zur Prüfung der Hypothese 1b die abhängige Variable unverändert blieb, stellten die in Kapitel 2.2.2 definierten Patientengruppen nun die unabhängigen Variablen. Damit wurde untersucht, ob sich der Mundhöhlenanschluss der Weisheitszähne auf die Häufigkeit des Auftretens neutropenen Fiebers auswirkte. Anschließend bildeten die unterschiedlichen Weisheitszahnentitäten (vgl. 2.2.1) die Kontrollgrößen nach diesem Muster, um einer dieser Entitäten den eventuell größten Einfluss auf die Häufigkeit neutropenen Fiebers beizuordnen.

Neutropene Fieberaufkommen als abhängige Variablen der Kreuztabelle, sowie Transplantationen bei Patienten mit unbehandelten dentopathogenen Befunden bzw. befundlosen Weisheitszähnen als Kontrollgrößen bildeten die Grundlage zur Untersuchung der

zweiten Hypothese. Damit wurde eruiert, ob mögliche pathologische Befunde der Weisheitszähne, wie kariöse Defekte, Parodontitiden oder apikale Ostitiden, die Häufigkeit des Auftretens neutropenen Fiebers gegenüber befundlosen Weisheitszähnen beeinflusst haben könnten. Das hier untersuchte Kollektiv wurde aus den Transplantationen gebildet, in denen die Patienten lediglich Weisheitszähne mit Anschluss zur Mundhöhle aufwiesen, da nur bei diesem Zustand beschriebene pathologische Befunde auftreten konnten. Eine Gegenüberstellung dieser Kontrollgrößen mit neutropenen Fieberaufkommen ohne bekannte Herkunft sollte abschließend klären, ob dentopathogene Keime als Ursprung der Fieberquelle in Frage kommen könnten.

Um einen Interaktionseffekt zwischen der oralen Mukositis und dem Vorkommen von Weisheitszähnen auf die Häufigkeit neutropener febriler Infektionen zu untersuchen, wie es in Hypothese 3 postuliert wird, wurde das Kollektiv entsprechend verändert. Mittels Kreuztabellen wurde vorerst untersucht, ob ein Vorhandensein von Weisheitszähnen (unabhängige Variable) mit einer erhöhten Mukositisrate (abhängige Variable) korrelierte. Anschließend erfolgte die weitere Auswertung nach obigem Muster. Die Kontrollgröße stellte wie zuvor das Weisheitszahnvorkommen dar, während nacheinander zum einen die Häufigkeit des Auftretens der neutropenen Fieberinfektionen bekannten Ursprungs und zum anderen die febrilen Infektionen, deren klinischer und mikrobiologischer Ursprung nicht nachzuweisen war, die abhängigen Variablen definierten. Allerdings bestand nun das Kollektiv aus Fällen rein mukositisfreier Transplantationen. Im Vergleich zur Häufigkeit neutropener Fieberdiagnosen des Gesamtkollektivs (Transplantationen inklusive Mukositisaufkommen) konnte so der Einfluss der Weisheitszähne auf das Aufkommen neutropenen Fiebers in Kombination mit und ohne Mukositis untersucht werden.

Die Population wurde nach Alter, Geschlecht und der Neutropeniezeit charakterisiert. Die Charakterisierung der Population in Bezug auf das Alter, sowie der Neutropeniezeit erfolgte mittels deskriptiver Statistik und Mann-Whitney- bzw. Kruskal-Wallis-Test (s. oben).

Aufgrund des explorativen retrospektiven Charakters dieser Arbeit wurde keine Adjustierung für ein multiples Testen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Sanierungstherapien vor Transplantationsbeginn

Tabelle 3.1.a zeigt die vor den jeweiligen Transplantationen erhobenen Weisheitszahnbefunde, sowie deren Sanierungstherapien. Fast ausnahmslos erfolgten Extraktionen zur Beseitigung kariöser oder zerstörter Weisheitszähne und parodontologischer Befunde. Lediglich in 3 Fällen wurde konservierend bzw. erhaltend therapiert.

Tabelle 3.1.a: prätherapeutische Befunde und Therapien der Weisheitszähne.

Weisheitszahnlage	Anzahl der Weisheitszähne (n = 209)	erhobene pathologische Befunde (n = 63)			Therapien vor Transplantation (n = 33)	
		kariös	zerstört	apikale/ marginale Parodontopathien	Extraktionen	Füllungen
vollständig eruptiert	137	14	3	44	15	3
teilretiniert	24	2	-	-	4	-
retiniert	31	-	-	-	6	-
schleimhautretiniert	17	-	-	-	5	-

Nach erfolgter oraler Sanierung zählte das Kollektiv 122 vollständig eruptierte Weisheitszähne, wovon bei 6 Zähnen eine konservierende Therapie ausblieb. 39 Parodontopathien und eine apikale Ostitis blieben ebenfalls unbehandelt. Weiterhin konnten 25 retinierte Weisheitszähne, 20 teilretinierte Weisheitszähne und 12 schleimhautretinierte dritte Molaren durch die neutropene Phase hindurch beobachtet werden. In keinem Fall ereigneten sich Komplikationen nach erfolgter Sanierungs- bzw. Extraktionstherapie bis unmittelbar vor Initiierung der Transplantation.

Die insgesamt 179 Weisheitszähne verteilten sich auf 59 Patienten, die in insgesamt 76 Transplantationen beobachtet wurden. In 22 dieser Transplantationen wurden ein oder mehrere pathologische Befunde der Weisheitszähne eruiert, die nicht während der

prätransplantatorischen Phase behoben wurden. In 16 Fällen (n = 30 Weisheitszähne) wurden prätherapeutische Extraktionen unternommen. Somit konnten insgesamt 87 Transplantationen (n = 71 Patienten) ohne das Vorkommen von Weisheitszähnen beobachtet werden. Eine genaue Auflistung über das Weisheitszahnvorkommen im untersuchten Kollektiv bietet Tabelle 3.1.b.

Tabelle 3.1.b: Weisheitszahnvorkommen in 163 untersuchten Transplantationen nach prätherapeutischer Sanierung.

Weisheitszahnvorkommen	Anzahl der Transplantationen (n = 163)	Anzahl der Transplantationen mit unbehandelten pathologischen Befunden (n = 22) (in 2 Transplantationen gleichzeitiges Vorliegen von kariöser Läsion und Parodontopathie)		
		kariöse Läsionen	apikale Ostitiden	Parodontopathien
vollständig eruptiert	53	4	1	19
teilretiniert	9	-	-	-
schleimhautretiniert	3	-	-	-
retiniert	11	-	-	-
keine Weisheitszähne	87	-	-	-

Nach der in Kapitel 2.2.2 erläuterten Einteilung zählte das Kollektiv 62 Transplantationen, bei denen die Weisheitszähne Anschluss zur Mundhöhle aufwiesen (vollständig eruptiert n = 53 und teilretiniert n = 9) und 14 Transplantationen ohne Anschluss der Weisheitszähne zur Mundhöhle (retiniert n = 11 und schleimhautretiniert n = 3).

3.2 Transplantationen und Weisheitszahnverteilung im Kollektiv

Es wurden mehr Transplantationen beim männlichen (n = 107) als beim weiblichen Geschlecht (n = 56) unternommen. Die Altersspanne reichte von 3 bis 69 Jahren mit einem Durchschnitt bei 46 Jahren. Dabei war die Generation im fünften Lebensjahrzent am stärksten vertreten (n = 53/163; 33 %).

Weisheitszähne traten signifikant häufiger bei Transplantationen im männlichen Kollektiv als in der weiblichen Vergleichsgruppe auf ($n = 58/107$; 54 % vs. $n = 18/56$; 32 %, $p = 0,008$). (vgl. Abbildung 3.2.a).

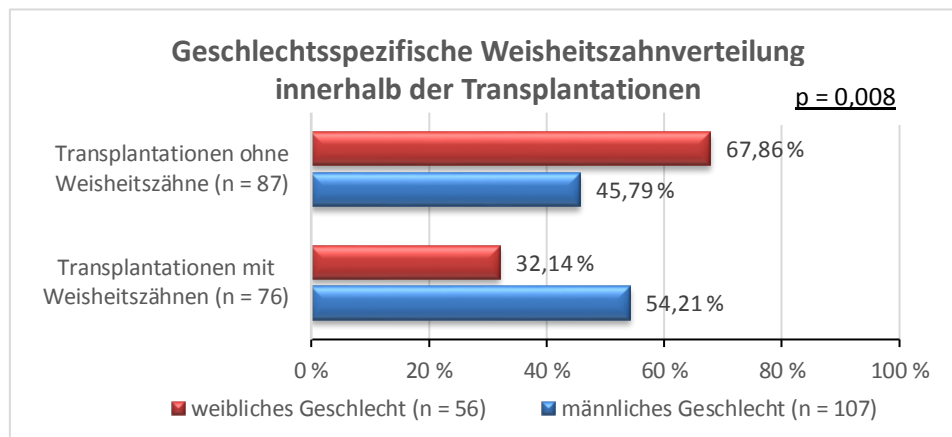


Abbildung 3.2.a: Geschlechtsspezifische Aufteilung der Weisheitszahnaufkommen innerhalb der Transplantationen. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Das Patientenalter, in dem Weisheitszähne auftraten, unterschied sich mit einem Median von 49,5 Jahren nicht signifikant von der Patientengruppe ohne Weisheitszahnvorkommen (Median: 53 Jahre, $p = 0,802$). Bei einer Altersspanne im Kollektiv von 3 - 69 Jahren traten im Alter von 3 bis 14 Jahren keine Weisheitszähne auf. Die Hälfte der Weisheitszahnvorkommen lag zwischen 36 (erstes Quartil) und 57 Jahren (drittes Quartil). Die Hälfte der Patienten ohne Weisheitszahnvorkommen lag dagegen zwischen 34 (erstes Quartil) und 57 Jahren (drittes Quartil, vgl. Abb. 3.2.b).

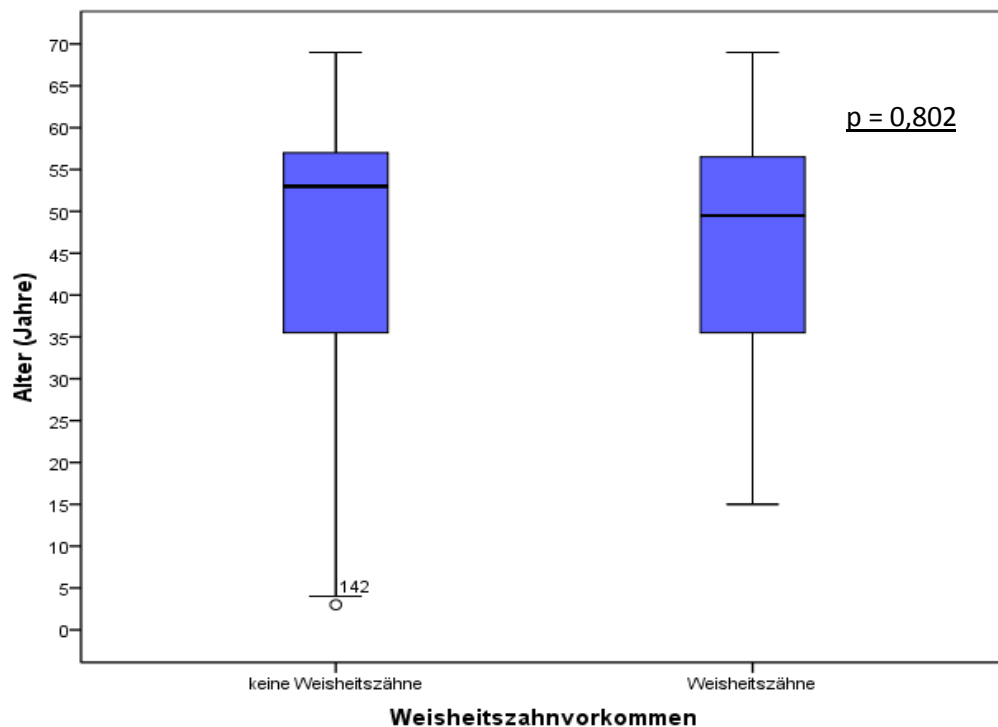


Abbildung 3.2.b: Boxplot zur Altersverteilung der Weisheitszahnträger und Nichtweisheitszahnträger.

Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.
P-Wert = asymptotische Signifikanz (Mann-Whitney-Test).

3.3 Häufigkeit neutropener Fieberdiagnosen

Die Diagnose „neutropenes Fieber“ ließ sich in 131 von 163 Transplantationen stellen ($n = 131/163$; 80 %). Männer entwickelten dabei häufiger neutropenes Fieber als Frauen ($n = 87/107$; 81 % vs. $n = 44/56$; 79 %), ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,683$, Abbildung 3.3.a). In 89 von 131 Diagnosen ($n = 89/131$; 68 %) war dabei kein klinischer oder mikrobiologischer Infektionsherd eruierbar. In den übrigen Fällen galten katheterassoziierte Infekte aufgrund Staphylokokkeninvasionen (Staph. epidermidis, Staph. hominis, Staph. hämolyticus), Corynebakterien und Escherichia coli, medikamentös bedingte Temperaturanstiege (Antithymozytenglobulingabe, ATG-Gabe) und Pneumonien als Ursachen febriler Ereignisse. Weitere septische Geschehen aufgrund multiresistenter bzw. Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus), Streptokokken (Strept. mitis), sowie Klebsiella pneumoniae gehörten ebenfalls zu den fieberauslösenden Ursachen.

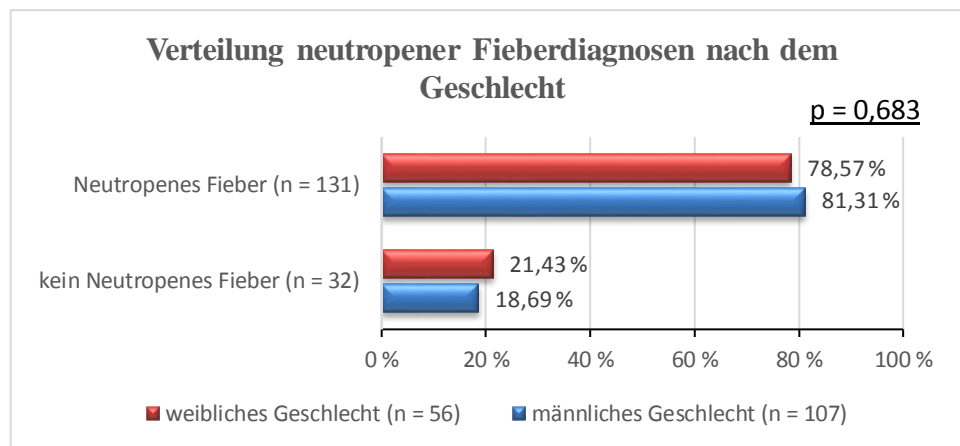


Abbildung 3.3.a: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen nach dem Geschlecht. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Von den 131 positiven neutropenen Fieberdiagnosen fiel die Mehrzahl auf aus allogener Quelle transplantierte Patientenfälle (n = 71/131; 54 %). Transplantationen mit Stammzellen allogener Fremdspender gingen dabei mit der größten Häufigkeit einer febrilen Infektion einher (n = 50/55; 91 %). Jeweils 75 % der Transplantationen mit autologen Stammzellen (n = 60/80; 75 %) und allogenen Stammzellen verwandter Spender (n = 21/28; 75 %) entwickelten ebenfalls neutropenes Fieber (vgl. Abbildung 3.3.b). Es bestand eine knappe statistische Signifikanz ($p = 0,045$).

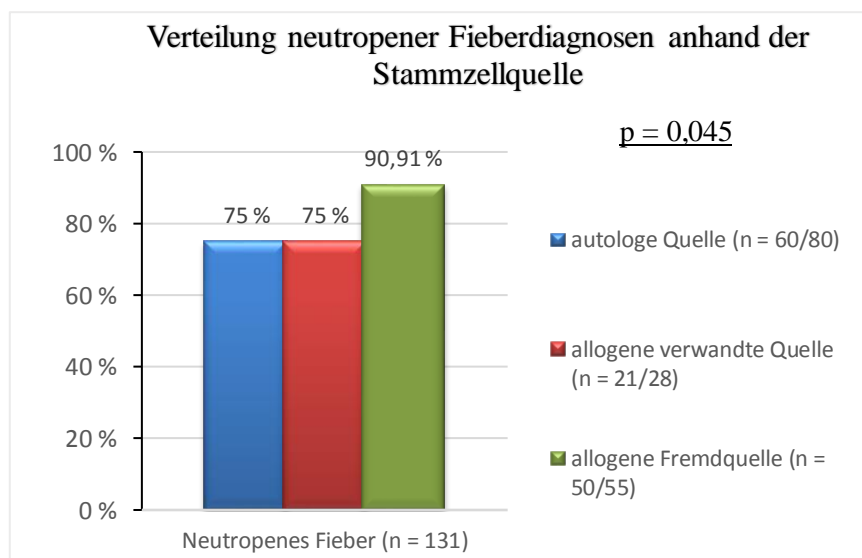


Abbildung 3.3.b: Verteilung der Häufigkeiten für das Auftreten von neutropenem Fieber bei Verwendung unterschiedlicher Stammzellquellen. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Neutropenes Fieber trat in jedem Lebensjahrzehnt auf (3 - 69 Jahre). Die Hälfte der Fieberrate des Kollektivs fand sich zwischen dem 36ten (erstes Quartil) und 57ten (drittes Quartil) Lebensjahr, bei einem Median von 52 Jahren wieder. Dagegen lag die Hälfte der fieberfreien Transplantationsfälle zwischen dem 34ten (erstes Quartil) und 61ten (drittes Quartil) Lebensjahr bei einem Median von 51 Jahren (Abb. 3.3.c). Eine statistisch signifikante Häufung trat in Bezug auf die Altersgruppen nicht auf ($p = 0,967$).

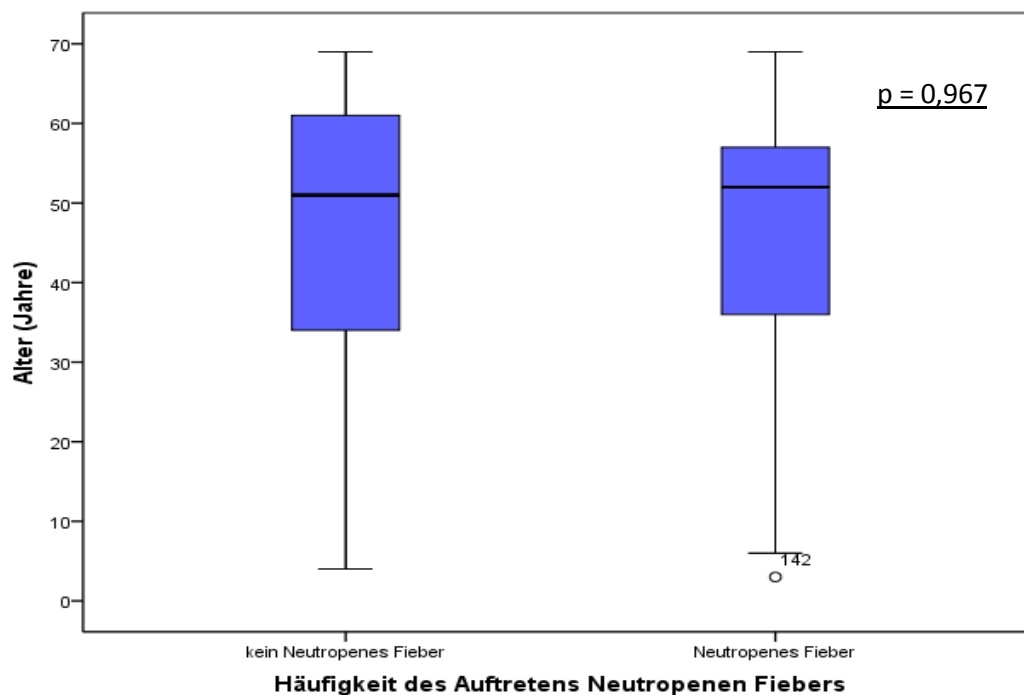


Abbildung 3.3.c: Boxplot zur Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand des Alters

Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.
 P-Wert = asymptotische Signifikanz (Mann-Whitney-Test).

In allen Fällen, in denen eine Ganzkörperirradiation angewendet wurde, entwickelte sich neutropenes Fieber ($n = 22/22$; 100 %). Nachfolgend ließen sich bei der dosisreduzierten Konditionierung (RIC), sowie in den Transplantationen mit BEAM assoziierter Konditionierung die häufigsten neutropenen Fieberereignisse ausmachen ($n = 32/37$; 87 % bzw. $n = 15/19$; 79 %). Der Unterschied in der Konditionierungstherapie bezogen auf das Auftreten neutropenen Fiebers war dabei statistisch signifikant ($p = 0,041$).

Eine Bakteriämie ließ sich in 24 % der Fälle feststellen ($n = 39/163$; 24 %). Die am häufigsten in Blutkulturen isolierten Erreger gehörten zur Gruppe der koagulase-negativen

Staphylokokken (n = 26/39; 67 %), gefolgt von Streptokokken-Spezies und Kolibakterien (n = 5/39; 13 %), Corynebakterien (n = 2/39; 5 %) und Klebsiella pneumoniae (n = 1/39; 3 %). Ließen sich Bakterien kultivieren, so stieg die Rate neutropenen Fiebers, ohne aber die statistische Signifikanzgrenze zu erreichen (n = 38/39; 98 % vs. n = 93/124; 75 %, p = 0,087). Als venöser Zugang wurden neben Hickman-Kathetern hauptsächlich Zentrale Venenkatheter verwendet (n = 58/163; 36 % vs. n = 105/163; 64 %). In 24 % der Fälle (n = 39/163; 24 %) ließen sich Katheterinfektionen feststellen (Hickman-Katheter n = 4/58; 7 % vs. ZVK n = 35/105; 33 %), wobei die Mehrzahl auf Staphylokokken zurückzuführen war (n = 26/39; 66 %). Neutropene Fieberereignisse fanden sich nicht-signifikant häufiger bei Verwendung eines Hickman-Katheters als bei der eines ZVKs (n = 50/58; 86 % vs. n = 81/105; 77 %, p = 0,217). Allerdings wurden Hickman-Katheter am häufigsten im allogenen Kollektiv eingesetzt (n = 38/58; 66 % vs. ZVK n = 45/105; 43 %), während Zentrale Venenkatheter meist im autologen Kollektiv Verwendung fanden (n = 60/105; 57 % vs. Hickman n = 20/58; 35 %).

3.4 Neutropeniedauer

Die neutropene Phase hielt im Kollektiv zwischen 5 und 62 Tagen an. In der Patientengruppe mit Vorkommen von Weisheitszähnen befand sich ein Patient längstens 35 Tage in diesem Zustand. Die Hälfte der Weisheitszahnträger hielt sich hauptsächlich zwischen 8 (erstes Quartil) und 14 (drittes Quartil) Tagen, bei einem Median von 11 Tagen im neutropenen Zustand. Die Hälfte der Patienten ohne Weisheitszähne dagegen 8 (erstes Quartil) bis 18 (drittes Quartil) Tage, bei einem Median von 11,5 Tagen (vgl. Abb. 3.4.a). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (p = 0,191).

Weiterhin gab es keinen signifikanten Unterschied in der Länge der neutropenen Phase zwischen den Patienten mit Weisheitszähnen im Vergleich derer Lokalisation zur Mundhöhle (Mundhöhlenanschluss: teilretiniert und eruptiert vs. kein Mundhöhlenanschluss: retiniert und schleimhautretiniert). Auch die Hälfte dieser beiden Gruppierungen befand sich hauptsächlich zwischen 8 (erstes Quartil) und 14 (drittes Quartil) Tagen im neutropenen Zustand (vgl. Abb. 3.5.1.b bzw. Kapitel 3.5.1).

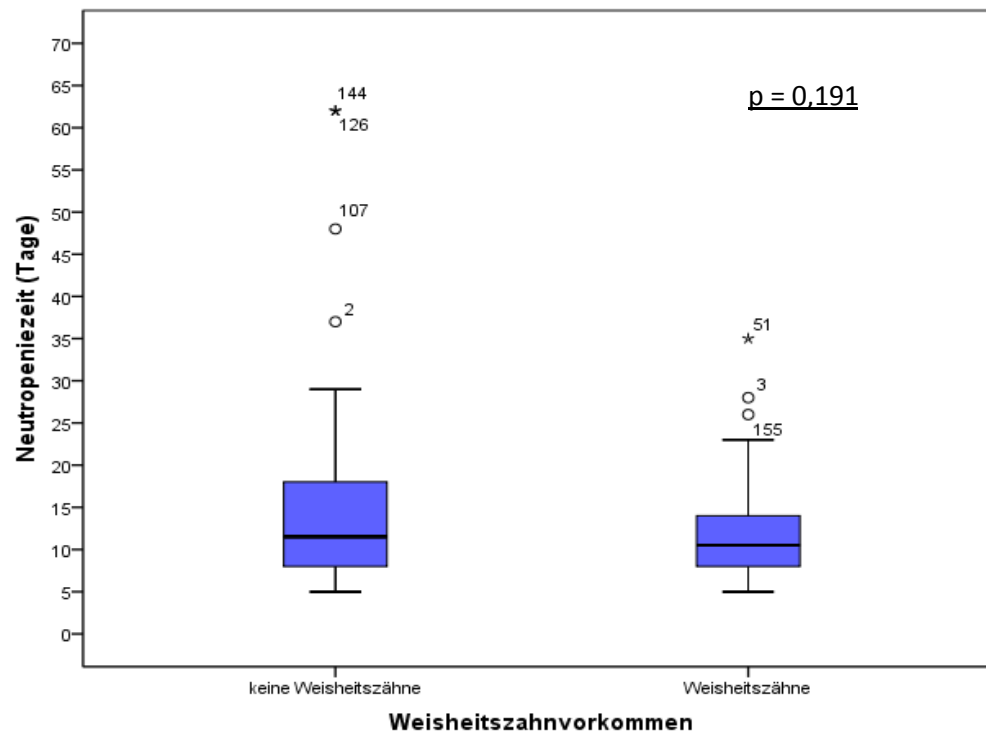


Abbildung 3.4.a: Boxplot zur Länge der Neutropeniezeit von Weisheitszahnträgern und Nichtweisheitszahnträgern.

Extremwert (*): Mehr als der dreifache Interquartilsabstand vom Median entfernt.

Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.

P-Wert = asymptotische Signifikanz (Mann-Whitney-Test).

Abbildung 3.4.b zeigt die Länge der neutropenen Phase bezogen auf die verwendete Stammzellquelle. Patienten, die mit Stammzellen aus allogener Quelle transplantiert wurden befanden sich durchschnittlich fast doppelt so lang in der neutropenen Phase, wie die Patienten, deren Stammzellen aus autologer Quelle stammten (Median: 15 vs. 8 Tage). Weiterhin wurde deutlich, dass sich Patienten, die ihre Stammzellen aus allogener Quelle bezogen haben statistisch hochsignifikant länger im neutropenen, infekтанfälligen Zustand befanden, als diejenigen Patienten, welche aus autologer Quelle transplantiert wurden ($p = < 0,0001$). Die Hälfte der Patienten der Transplantationen aus allogener familiärer Spenderquelle befand sich zwischen 10 (erstes Quartil) und 16,5 (drittes Quartil) Tagen in der neutropenen Phase

(Median: 13 Tage). Die Hälfte der Patienten aus allogener Fremdspende befand sich zwischen 12 (erstes Quartil) und 22 (drittes Quartil) Tagen im neutropenen Zustand (Median: 17 Tage). Die Neutropeniezeit der Hälfte der autologen Eigenspender verkürzte sich dagegen auf 7 (erstes Quartil) bis 11 (drittes Quartil) Tage (Median: 8 Tage).

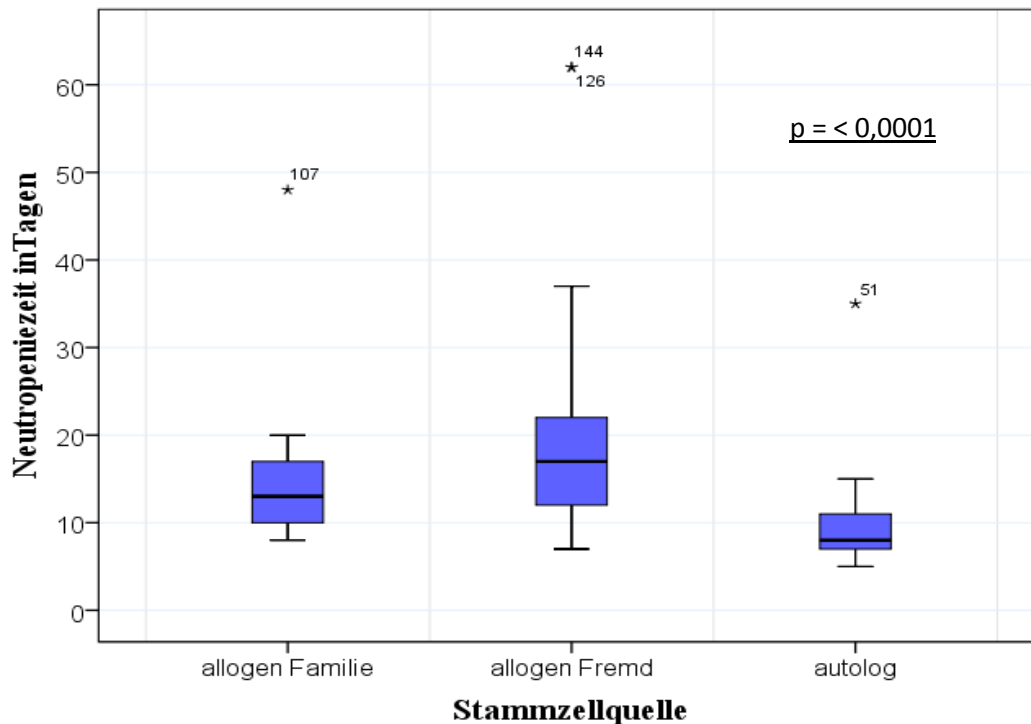


Abbildung 3.4.b: Boxplot zur Dauer der Neutropeniezeit bezogen auf die Stammzellquelle.

Extremwert (*): Mehr als der dreifache Interquartilsabstand vom Median entfernt.

Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.

P-Wert = asymptotische Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test).

Abbildung 3.4.c zeigt im Folgenden, dass die Häufigkeit der neutropenen Fieberdiagnosen mit der Anzahl der Neutropenietage korrelierte. Je länger also der neutropene Zustand anhielt, desto wahrscheinlicher entwickelten die Patienten Fieber ($p = 0,007$).

Die Hälfte der febrilen Komplikationen ereignete sich zwischen dem 8ten (erstes Quartil) und 16,5ten (drittes Quartil) Neutropenietag (Median: 11 Tage). Dagegen verteilte sich die Hälfte der fieberfreien Transplantationen zwischen 7 (erstes Quartil) und 12 (drittes Quartil) Tagen, bei einem Median von 9 Tagen.

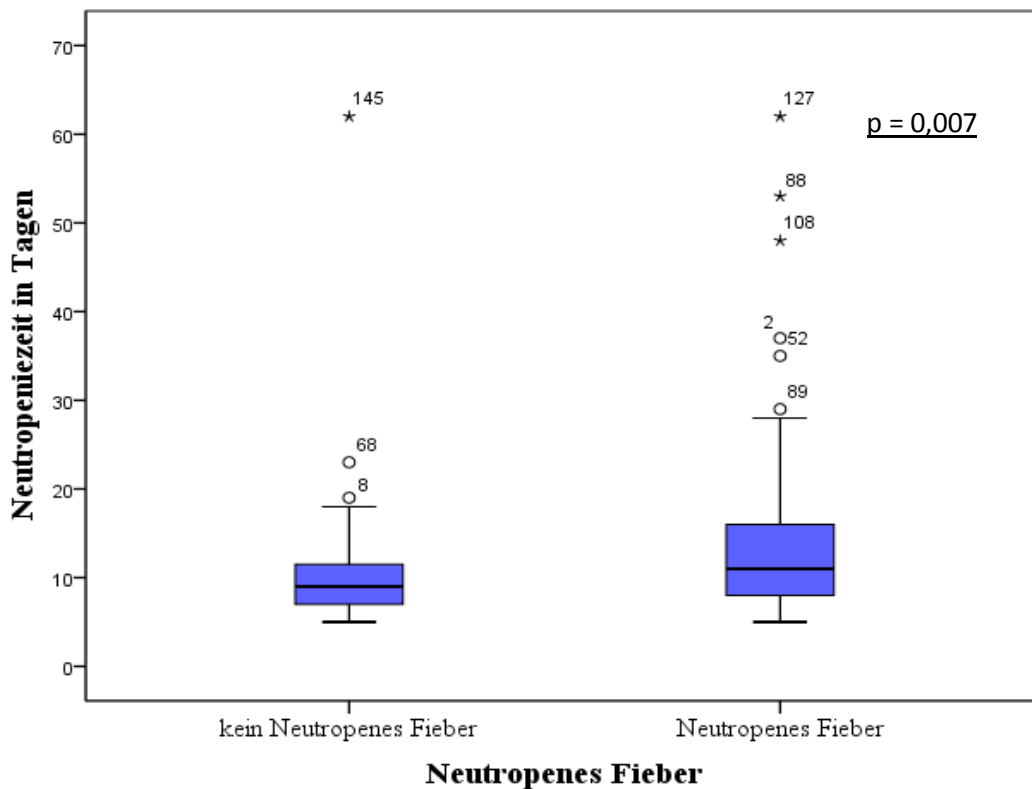


Abbildung 3.4.c: Boxplot zur Verteilung der Fieberdiagnosen anhand der Neutropeniezeit.

Extremwert (*): Mehr als der dreifache Interquartilsabstand vom Median entfernt.

Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.

P-Wert = asymptotische Signifikanz (Mann-Whitney-Test).

3.5 Ergebnisse zur Hypothese 1:

Weisheitszähne haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation

In Abbildung 3.5.a wird deutlich, dass sich ein Vorhandensein von Weisheitszähnen nicht signifikant auf die Häufigkeit des Auftretens neutropenen Fiebers im Kollektiv auswirkte ($p = 0,435$). In etwa 78 % ($n = 59/76$; 78 %) der Transplantationen mit vorhandenen Weisheitszähnen entwickelte sich diese Komplikation. Allerdings wurde in 83 % ($n = 72/87$; 83 %) der Transplantationen in der Gruppe der Patienten ohne Weisheitszähne ebenfalls neutropenes Fieber diagnostiziert. Ebenso war es für die Fieberwahrscheinlichkeit nicht ausschlaggebend, ob ein ($n = 17/22$; 77 %), zwei ($n = 21/24$; 88 %), drei ($n = 8/11$; 73 %) oder vier ($n = 13/19$; 68 %) der Weisheitszähne vorzufinden waren ($p = 0,464$, ohne Abbildung).

In der Untergruppe, in der Extraktionen der Weisheitszähne vor Transplantationsbeginn durchgeführt wurden, entwickelte sich häufiger neutropenes Fieber ($n = 15/16$; 94 %), als in der Gruppe der Transplantationen, bei denen auf Extraktionen verzichtet wurde ($n = 52/69$; 75 %) oder primär keine Weisheitszähne angelegt waren ($n = 64/78$; 82 %). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,257$, Abbildung 3.5.b).

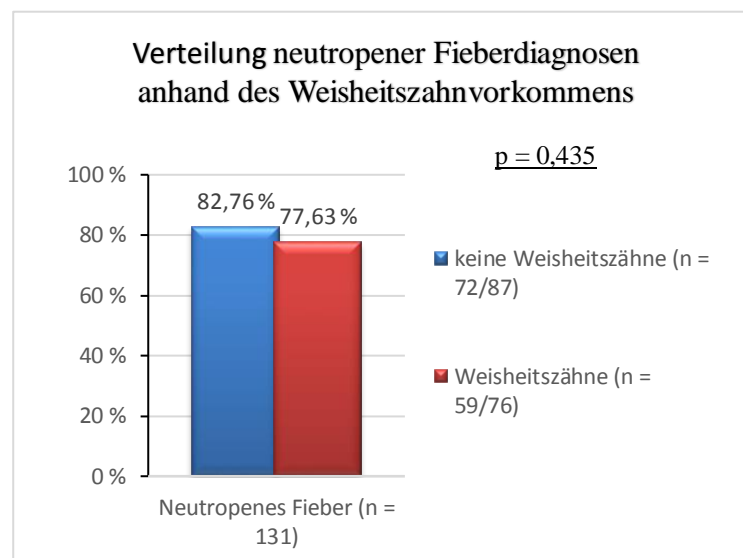


Abbildung 3.5.a: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand des Weisheitszahnvorkommens. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

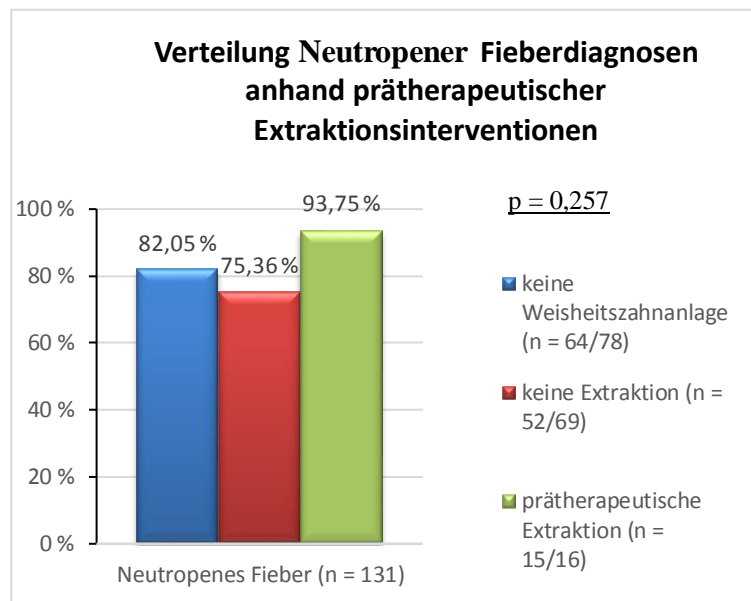


Abbildung 3.5.b: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand der prätherapeutischen Extraktionsinterventionen. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Auch die Untersuchung am allogenen bzw. autologen Stammzellquellenkollektiv konnte einen Einfluss vorhandener Weisheitszähne auf die Häufigkeit neutropener Fieberdiagnosen statistisch nicht bestätigen. In der Gruppe der Weisheitszahnträger der allogenen Transplantationen trat im Vergleich mit der Gruppe ohne Weisheitszähne nahezu gleich häufig Fieber auf (n = 27/31; 87 % vs. n = 44/52; 85 %, p = 1,0). Die Patientengruppe der Weisheitszahnträger autologer Transplantationen entwickelte dagegen weniger neutropene Fieberkomplikationen als diejenige ohne Weisheitszähne (n = 32/45; 71 % vs. n = 28/35; 80 %). Auch hier wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht (p = 0,440) (vgl. Abbildungen 3.5.c und d).

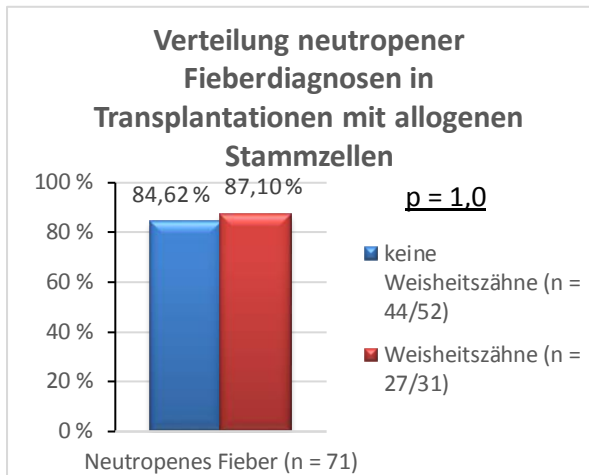


Abbildung 3.5.c: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand des Weisheitszahnvorkommens des mit allogenen Stammzellen transplantierten Kollektivs. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

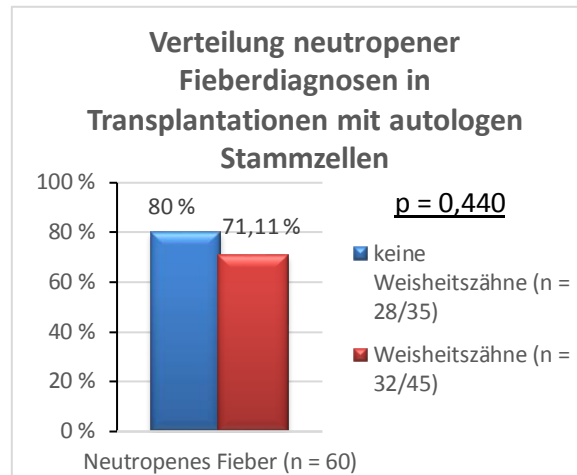


Abbildung 3.5.d: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand des Weisheitszahnvorkommens des mit autologen Stammzellen transplantierten Kollektivs. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Um die erste Hypothese abschließend zu untersuchen zeigt Abbildung 3.5.e die Abhängigkeit neutropener Fieberdiagnosen ohne bekannte Herkunft vom Vorhandensein der Weisheitszähne. Diese Betrachtung schließt klinisch und mikrobiologisch nachgewiesene febrile Infekte aus und bezieht sich auf ein Kollektiv mit ausschließlich febrilen Infekten ohne bekannte Herkunft (FUO, Fever of Unknown Origin). Neutropene Infekte ohne bekannten Ursprung entwickelten sich in 54 % (n = 41/76; 54 %) der Transplantationen bei Patienten mit Vorhandensein von Weisheitszähnen und in 55 % (n = 48/87; 55 %) bei Transplantationen ohne Weisheitszahnvorkommen. Dies war statistisch nicht signifikant (p = 1,0).

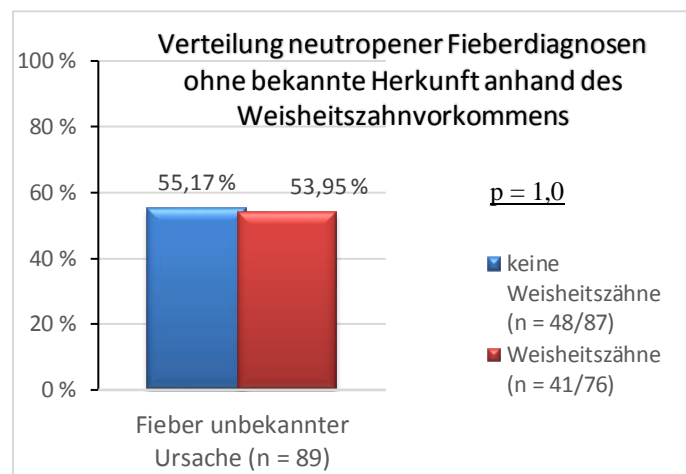


Abbildung 3.5.e: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen ohne bekannte Herkunft anhand des Weisheitszahnvorkommens. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

3.5.1 Ergebnisse zur Hypothese 1b:

Weisheitszähne mit Kontakt zur Mundhöhle haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation

Betrachtete man die Transplantationen bei Patienten mit Vorhandensein von Weisheitszähnen in Bezug auf den Mundhöhlenanschluss der Zähne, so zeigte sich, dass bei den Transplantationen mit Zähnen mit Mundhöhlenanschluss häufiger Fieberereignisse vorzufinden waren, als in der Gruppe, bei denen die Weisheitszähne keinen Anschluss zur Mundhöhle aufwiesen (n = 50/62; 81 % vs. n = 9/14; 64 %). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,284, vgl. Abbildung 3.5.1.a).

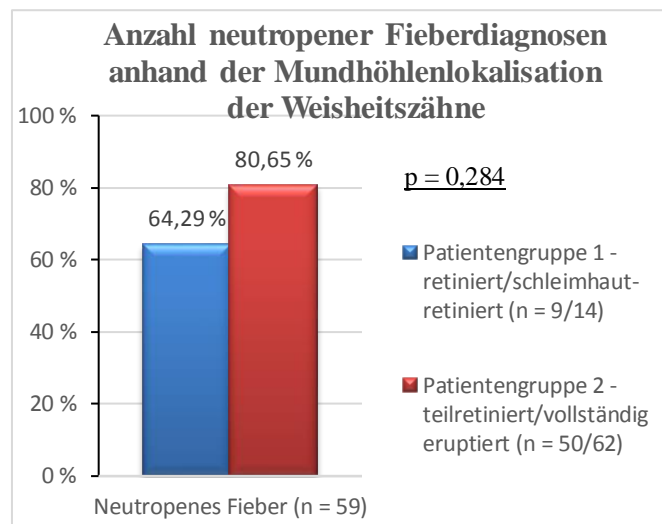


Abbildung 3.5.1.a: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand der Mundhöhlenlokalisierung der Weisheitszähne. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Im Vergleich der einzelnen Weisheitszahnentitäten zeigt Tabelle 3.5.1, dass das Vorkommen teilretinierter und vollständig eruptierter Weisheitszähne am häufigsten mit neutropenen Fieberereignissen korrelierte (n = 8/9; 89 % bzw. n = 42/53; 79 %). Die einzelnen Entitäten wiesen aber verglichen mit Transplantationen ohne Vorkommen von Weisheitszähnen ein niedrigeres oder etwa gleich hohes Fiebrisiko auf. Allerdings bestand in dieser Betrachtung kein signifikanter Zusammenhang der Weisheitszahnentitäten auf die Ausprägung neutropener Fiebervorkommen (p = 0,466).

Tabelle 3.5.1: Relative und absolute Häufigkeiten der Fieberdiagnosen im Vergleich zwischen den einzelnen Weisheitszahnentitäten. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Transplantationen	Weisheitszahnentitäten						p-Wert
	insg. (n = 163)	keine (n = 87)	vollständig eruptiert (n = 53)	teilretiniert (n = 9)	retiniert (n = 11)	schleimhautretiniert (n = 3)	
Neutropenes Fieber	80,37 % (131)	82,76 % (72)	79,25 % (42)	88,89 % (8)	63,64 % (7)	66,67 % (2)	0,466

Die Verweildauer in der neutropenen Phase aller Entitäten (Median: retiniert: 9 Tage; teilretiniert, schleimhautretiniert, vollständig eruptiert: jeweils 11 Tage) unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,680$). Die Hälfte der Patienten mit Vorkommen teilretinierter Weisheitszähne befand sich zwischen 8 (erstes Quartil) und 17 (drittes Quartil) Tagen in der Neutropenizeit, die Hälfte der Patienten mit vollständig eruptierten Weisheitszähnen zwischen 8 (erstes Quartil) und 14 (drittes Quartil) Tagen. Dagegen verteilte sich die Hälfte der Transplantation mit retinierten Weisheitszähnen zwischen 7 (erstes Quartil) und 14 (drittes Quartil) Tagen in der neutropenen Phase und die, bei Vorkommen von schleimhautretinierten Zähnen zwischen 10 (erstes Quartil) und 13 (drittes Quartil) Tagen (vgl. Abbildung 3.5.1.b).

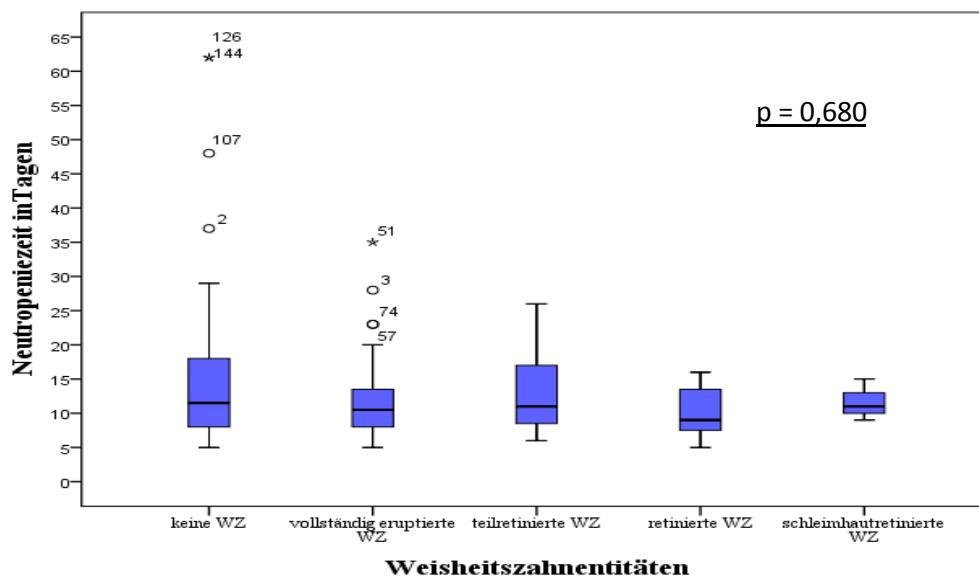


Abbildung 3.5.1.b: Boxplot zur Verteilung der Weisheitszahnentitäten nach der Länge der neutropenen Phase.

Extremwert (*): Mehr als der dreifache Interquartilsabstand vom Median entfernt.
 Ausreißer (°): Zwischen dem 1,5-fachen und dem dreifachen Interquartilsabstand vom Median entfernt.
 P-Wert = asymptotische Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test).

3.6 Ergebnisse zur Hypothese 2:

Klinisch symptomlose Weisheitszahnherde haben Einfluss auf die Häufigkeit der febrilen Infekte immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben konnten 22 Transplantationsfälle untersucht werden, in denen pathologische Weisheitszahnbefunde im Vorfeld nicht saniert wurden und damit als odontogenes Infektionspotential in die Transplantationen eingingen. Nur Patienten, deren Zähne Anschluss zur Mundhöhle aufwiesen fielen in dieses Kollektiv. Abbildung 3.6 zeigt die Abhängigkeit dieser Weisheitszahnbefunde auf die Häufigkeit des Aufkommens neutropenen Fiebers. In 77 % (n = 17/22; 77 %) der Transplantationen, in denen sich Weisheitszähne ohne vorherige Sanierung ihrer pathologischen Befunde vorfinden ließen, entwickelten sich febrile neutropene Komplikationen. 83 % (n = 33/40; 83 %) hingegen in Transplantationen mit Weisheitszähnen ohne pathologischen Befund, inklusive derer mit vorheriger Sanierung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Betrachtungsgruppen bestand nicht (p = 0,740).

Bei der Betrachtung der febrilen Komplikationen ohne bekannten Ursprung zeigte sich eine höhere Rate febriler Komplikationen bei den Transplantationen, bei denen auf eine vorherige Sanierung verzichtet wurde, wohingegen die Fieberrate der befundfreien Weisheitszähne sank (n = 16/22; 73 % vs. n = 20/40; 50 %). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,109).

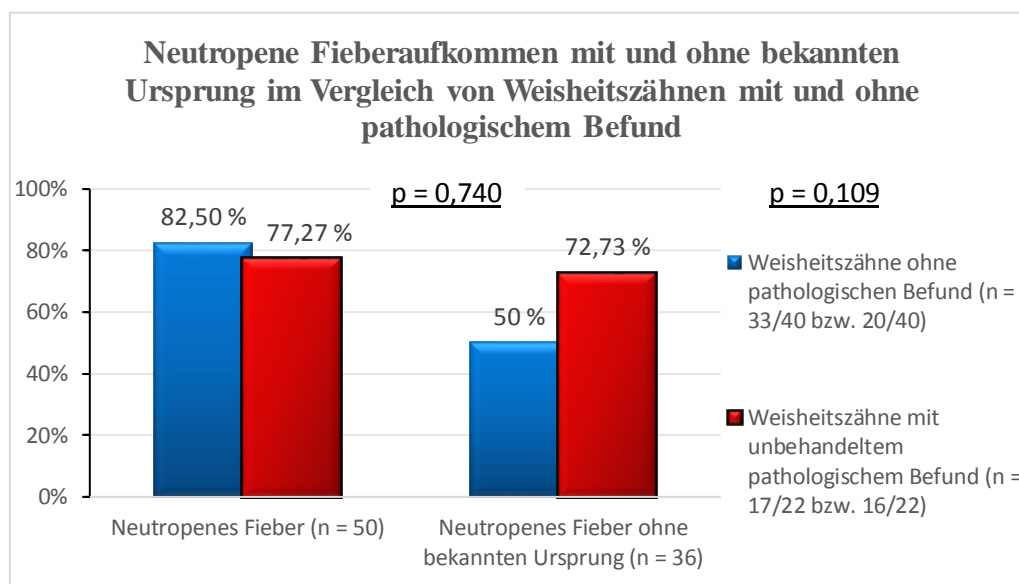


Abbildung 3.6: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen mit und ohne bekannten Ursprung im Vergleich von Weisheitszähnen mit und ohne pathologischen Befund. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

3.7 Ergebnisse zur Hypothese 3:

Weisheitszähne in Kombination mit einer oralen Mukositis haben Einfluss auf die Häufigkeit neutropener febriler Infektionen immunsupprimierter Patienten während einer Stammzelltransplantation (Interaktionseffekt)

Eine der häufigsten nicht infektiösen Erkrankungen der Patienten des Kollektivs während der Stammzelltherapie war die (orale) Mukositis (n = 111/163; 68 %), wobei der Schweregrad variierte (Grad I - II: n = 64/111; 58 %, Grad III - IV: n = 47/111; 42 %). Autologe Transplantationen hatten dabei eine höhere Rate an Mukositiden als die allogene Vergleichsgruppe (n = 59/80; 74 % vs. n = 52/83; 63 %), wobei allerdings höhergradige Mukositiden (Grad ≥ III) häufiger in allogenen als autologen Transplantationen zu finden waren (n = 30/83; 36 % vs. n = 17/80; 21 %).

Die Mukositis mit ihren verschiedenen Schweregraden war signifikant mit dem Auftreten febriler Komplikationen verbunden (p = 0,005). Dabei galt, je höher der Grad der Mukositis, umso wahrscheinlicher war das Fieberaufkommen. Am stärksten korrelierte dabei eine Grad ≥ III Mukositis mit dem Auftreten neutropener Fieberdiagnosen (vgl. Abbildung 3.7.a).

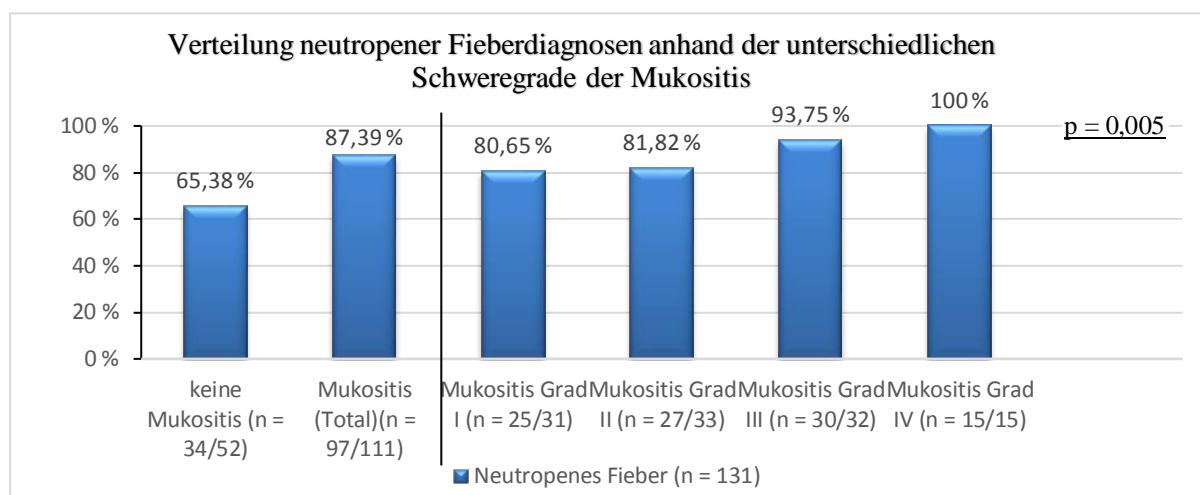


Abbildung 3.7.a: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand der unterschiedlichen Schweregrade der Mukositis. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Tabelle 3.7 zeigt die Verteilung der Mukositisbefunde bezogen auf das Weisheitszahnvorkommen. Ersichtlich wird, dass sich die Mukositisbefunde etwa zur Hälfte auf Transplantationen mit Weisheitszahnvorkommen verteilten (n = 55/111; 50 %). In Relation entwickelte sich in Transplantationen mit Weisheitszahnvorkommen leicht öfter die Diagnose

einer (oralen) Mukositis (n = 55/76; 72 % vs. n = 56/87; 64 %) ohne Signifikanz zu sein (p = 0,314).

Tabelle 3.7: Verteilung der Mukositisdiagnosen nach Schweregrad anhand des Vorkommens von Weisheitszähnen. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Kollektiv: Transplantationen (n = 163)	keine Weisheitszähne (n = 87)	Weisheitszähne (n = 76)	p-Wert
Mukositis			
Keine (n = 52)	35,63 % (31/87)	27,63 % (21/76)	0,506
Grad I (n = 31)	20,69 % (18/87)	17,11 % (13/76)	
Grad II (n = 33)	17,24 % (15/87)	23,68 % (18/76)	
Grad III (n = 32)	16,09 % (14/87)	23,68 % (18/76)	
Grad IV (n = 15)	10,34 % (9/87)	7,89 % (6/76)	
Mukositis insg.: (n = 111)	64,36 % (56/87)	72,37 % (55/76)	0,314

Nachfolgende Betrachtungen untersuchten die Abhängigkeit neutropener Fieberdiagnosen von einem Weisheitszahnvorkommen in einem Kollektiv ohne Mukositisbefund (n = 52). Damit sollte der Einfluss der Mukositis auf die Fieberrate ausgeschlossen werden, um Hinweise auf einen möglichen Einfluss der Weisheitszähne auf die neutropene Fieberhäufigkeit, ohne den verstärkenden Effekt der Mukositis, zu erhalten.

Abbildung 3.7.b zeigt ein vermehrtes Vorkommen neutropenen Fiebers bei mukositisfreien Transplantationen ohne Weisheitszahnvorkommen. Transplantationen mit Weisheitszahnaufkommen zeigten das geringere neutropene Fieberaufkommen in diesem Vergleich (n = 12/21; 57 % vs. n = 22/31; 71 %). Statistisch ergab sich hier keine Signifikanz (p = 0,378). In beiden Gruppen sank die Häufigkeit neutropener Fieberdiagnosen beim Ausschluss der Patienten mit einer Mukositis verglichen zur vorherigen Betrachtung der Transplantationen mit Mukositisaufkommen (n = 72/87; 83 % bzw. n = 59/76; 78 % vs. n = 22/31; 71 % bzw. n = 12/21; 57 %, vgl. Abbildung 3.5.a).

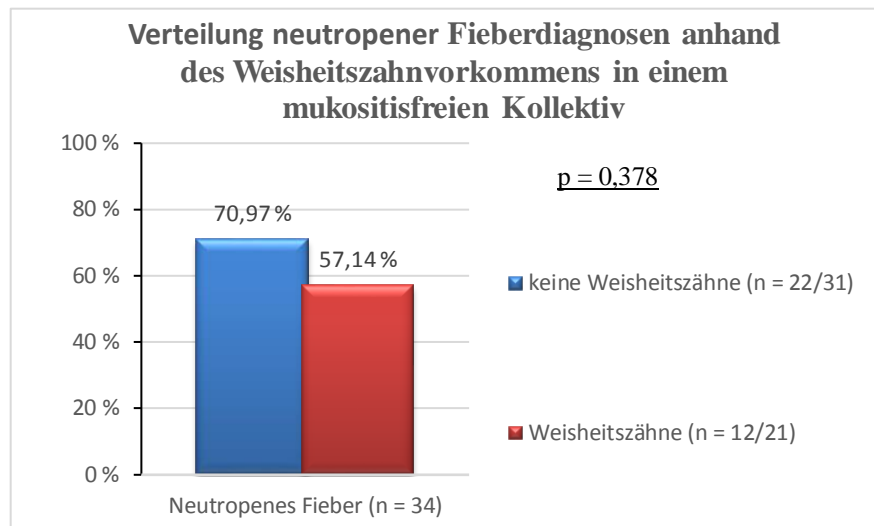


Abbildung 3.7.b: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen anhand des Weisheitszahnvorkommens im mukositisfreien Kollektiv. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

Abbildung 3.7.c zeigt, dass auch die Rate der febrilen Komplikationen ohne klinischen und mikrobiologischen gesicherten Ursprung abnahm, sobald die Mukositis als Einflussfaktor entfernt wurde (n = 48/87; 55 % bzw. n = 41/76; 54 % vs. n = 10/31; 32 % bzw. n = 8/21; 38 %, vgl. Abbildung 3.5.e). Bei den Transplantationen mit Weisheitszähnen kam es im Vergleich zu Transplantationen ohne Vorkommen von Weisheitszähnen zu einer leicht höheren Rate an neutropenen Fieberdiagnosen (n = 8/21; 38 % vs. n = 10/31; 32 %). Auch hier bestand keine Signifikanz in vorliegender Betrachtung (p = 0,769).

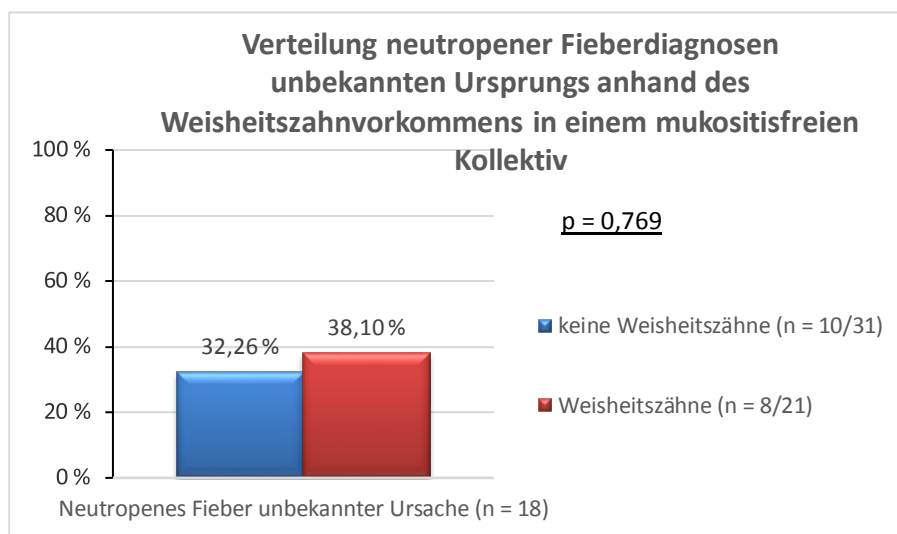


Abbildung 3.7.c: Verteilung neutropener Fieberdiagnosen unbekanntem Ursprungs anhand des Weisheitszahnvorkommens im mukositisfreien Kollektiv. P-Wert = exakte Signifikanz nach Fisher (Fisher-exact-test).

4. Diskussion

Die therapiebedingte Immunsuppression im Zuge einer Stammzelltransplantation bedeutet eine verstärkte Infektanfälligkeit für den Patienten, sodass Infektionen während dieser neutropenen Phase lebensbedrohlich sein können (Bergmann, 1989; Oscier et al., 2004). Aus zahnmedizinischer Sicht gilt dabei besonders die Mundhöhle als Ausgangsort einer möglichen systemischen Invasion pathogener Keime (Greenberg et al., 1982; Heimdahl und Nord, 1990; McElroy, 1984). Nach Palmason et al. wird sogar der Erfolg der Stammzellbehandlung von potentiellen odontogenen Risikofaktoren beeinflusst (Palmason et al., 2011). Dennoch ist wenig über den genauen Einfluss des Zahnstatus auf die Häufigkeit der Infektionen und den Einfluss auf den Ausgang der Transplantation bekannt.

Einige Studien beobachteten einen Austausch von Streptokokken-Spezies durch koagulase-negative Staphylokokken in der oralen Mundflora nach Stammzelltransplantationen, sowie eine erhöhte Anzahl Methicillin-resistenter Staphylokokken (Ebinuma et al., 2014; Soga et al., 2011). Andere Studien wiesen eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Viridans-Streptokokken und pathologischen Zahnbefunden bei allogenen Stammzellpatienten nach (Graber et al., 2001).

Diskutiert werden Auswirkungen unterschiedlicher oro-dentaler Einflussfaktoren auf die Infektionshäufigkeit während einer chemotherapeutischen Intervention, wie sie beispielsweise im Zuge einer Stammzelltransplantation durchgeführt wird (Melkos et al., 2003; Peterson und Ambrosio, 1992; Rosenberg, 1990). Dabei wird besonders die Behandlung dritter Molaren (Weisheitszähne), sowie deren Infektionspotential kontrovers diskutiert.

Über das Ziel der zahnmedizinischen Sanierung vor Stammzelltransplantationen, nämlich der Elimination bakterieller Entzündungen, sowie der Beseitigung akuter und unmittelbar bedrohlicher lokaler Entzündungsherde herrscht Einigkeit in der Literatur (Laine et al., 1992; Majorana et al., 2000; Rateitschak et al., 1988). Ebenso zählt die Evaluierung des Zahnstatus zur Standardbehandlung vor Stammzelltransplantationen und die oro-dentale Sanierung wird als bevorzugte Behandlungsstrategie vor Chemotherapie und Stammzelltransplantation angesehen (Elad et al., 2008). Obwohl die in der Literatur vorkommenden Informationen nur zum Teil auf klinisch kontrollierten Studien basieren, richten sich die bisher beschriebenen Empfehlungen zur Behandlung dritter Molaren nach diesen Kriterien (Folwacny und Hickel, 2001; Little et al., 2002; Rateitschak et al., 1988). Allerdings lässt sich kein einheitliches

Behandlungsmanagement für asymptomatische dritte Molaren, sowie dem Nutzen einer frühzeitigen Extraktion gegenüber dem Belassen dieser Zähne sichten. Das prätransplantatorische Sanierungskonzept, welches in dieser Arbeit eruiert und vorgestellt wurde, zeigt, dass in der Praxis ein uneinheitliches Behandlungskonzept mit einer groben Orientierung an oben genannten Richtlinien vorzufinden ist. Des Weiteren herrscht Uneinigkeit ob oder in welchem Maße bzw. ab welchem Entzündungsgrad dritte Molaren als Risiko potentieller Infektionen gelten könnten und behandlungswürdig sind.

Es wird angenommen, dass von teilretinierten oder vollständig eruptierten dritten Molaren, wegen der Möglichkeit der Bildung von Retentionsnischen (Peterson et al., 1987) ein mögliches Infektionspotential ausgehen könnte (Lockhart und Sonis, 1979; Peterson und Sonis, 1983). Jedoch ist bisher nicht beschrieben worden, ob und in welchem Umfang dritte Molaren die Infektionshäufigkeit während der neutropenen Phase einer Stammzelltransplantation beeinflussen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 1

Wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit abzulesen ist, hatte das Vorhandensein von Weisheitszähnen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten febriler neutropener Komplikationen während der Stammzelltransplantation. Hatten Weisheitszähne Anschluss zur Mundhöhle ließ sich im Gegensatz zu ihrer retentiven Lage eine nicht signifikant erhöhte Rate febriler Ereignisse erkennen. Teilretinierte dritte Molaren waren dabei mit der häufigsten Fieberrate assoziiert.

In einer deutschen Studie mit 58 Patienten wurde ebenso kein Zusammenhang zwischen dentalen Foki und Infektionen, Mukositis und der Überlebensrate gefunden (Melkos et al., 2003). Eine schwedische Studie, die sich auf teilretinierte dritte Molaren fokussierte, stellte ebenfalls kein vermehrtes Risiko systemischer Infektionen durch diese Zähne fest. Allerdings zeigten die Ergebnisse eine höhere Rate lokaler Komplikationen (Ohman et al., 2010).

Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine erhöhte, dennoch nicht signifikante, neutropene Fieberrate in der Patientengruppe, in der im Vorfeld der Stammzelltransplantation Weisheitszähne entfernt wurden, im Gegensatz zu den Transplantationen ohne Extraktionsinterventionen.

In Anlehnung daran wurde in einer Studie von *Tai et al.* gezeigt, dass 40 % deren Kollektiv nach Entfernung symptomatischer oder asymptomatischer dritter Molaren postoperative Komplikationen im Zuge der Tumorbehandlung entwickelten (Tai et al., 1994). Allerdings beschränkte sich das Kollektiv hier lediglich auf 15 Patienten. In einer weiteren Studie von *Raut et al.* konnte gezeigt werden, dass Zahnextraktionen vor Transplantationen im Vergleich zu deren Unterlassung keine signifikanten Auswirkungen auf den Erfolg der Transplantation und die Überlebensrate der Patienten hatten. Dennoch erforderte der Umstand an postoperativen Komplikationen nach Extraktion ein Verschieben der Transplantation bzw. Konditionierung für betroffene Patienten (Raut et al., 2001). Aufgrund der Möglichkeit postoperativer Komplikationen nach Entfernung der Weisheitszähne und damit der Gefahr der Therapieverzögerung der Stammzelltransplantation sollte die Entscheidung bezüglich Extraktionen also kritisch gesehen und gut abgewogen werden.

In der vorliegenden Studie konnte kein protektiver Effekt in Bezug auf die neutropene Fieberrate durch Zahnextraktionen im Vorfeld der Stammzelltransplantation festgestellt werden. Darum sollte die Meinung einiger Autoren zur prophylaktischen Extraktion der Weisheitszähne vor Therapiebeginn (Carl, 1993; Maxymiv und Wood, 1989) aufgrund des potentiellen Risikos der Ausbildung neutropener Infektionen kritisch gesehen werden. Neuere Empfehlungen fordern die Entfernung, sobald ein pathologischer Befund nicht sicher oder auf Dauer beseitigt werden kann (Melkos et al., 2003; Scully und Epstein, 1996) und sehen asymptomatische (teilretinierte) Molaren nicht als behandlungswürdig an (Yamagata et al., 2006).

4.2 Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 2

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen weiterhin, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen Transplantationen bei Patienten mit unbehandelten dentalen Befunden der Weisheitszähne und denen, mit zuvor sanierten Befunden in Bezug auf die neutropene Fieberhäufigkeit ergab. Diese Ergebnisse decken sich mit der von *Melkos et al.* 2003 veröffentlichten Studie über den Einfluss prätransplantatorischer oraler Behandlungen auf den Ausgang der Transplantation (Melkos et al., 2003). 22 Patienten aus diesem Kollektiv schlossen keine prätherapeutische Sanierung aufgrund Zeitmangels oder ihres verminderten Allgemeinzustandes ab und durchliefen die Transplantationstherapie mit unbehandelten

kariösen, parodontitischen oder periapikalen Läsionen, teilretinierten und retinierten Zähnen, sowie einigen Wurzelresten. Es zeigte sich zwar eine erhöhte Komplikationsrate in der Gruppe der unsanierten Patienten, jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen unbehandelten Zähnen oder Zähnen mit vorher ausgeführter Sanierungstherapie auf die Infektions- und Überlebensrate der Patienten während einer Stammzelltransplantation. Dabei ähnelte das Kollektiv der Studie dem, welches dieser Arbeit zugrunde lag.

Dass sich trotz der relativ hohen Anzahl unbehandelter pathologischer Prozesse bezüglich der Weisheitszähne ($n = 22/76$; 29 %) keine Auswirkung auf die neutropene Fieberrate zeigte, kann in Anlehnung an *Toljanic et al.* darin begründet sein, dass sich die orale Sanierung pathologischer Erkrankungen vor Transplantationsbeginn auf die Beseitigung akuter und nichtrestorierbarer Befunde konzentrierte. Wie auch im vorliegenden Kollektiv blieben in dieser Studie chronische pathologische Prozesse weitestgehend unbehandelt. Aus 38 Patienten (79 %) mit chronischen pathologischen dentalen Erkrankungen, wobei 21 Patienten mit potentiell infektiösen fortgeschrittenen pathologischen Befunden angegeben wurden, entwickelten sich lediglich in zwei Fällen akute intertherapeutische Episoden, die durch antibiotische Maßnahmen behandelbar waren. *Toljanic et al.* erklären hierzu, dass Patienten mit chronischen dentalen Pathologien mit geringem Risiko ohne vorhergehende zahnmedizinische Behandlung chemotherapeutisch behandelt werden können, da die Gefahr eines Übergangs in den akuten Zustand als niedrig zu sehen ist, wobei sich auftretende dentale Infektionen effektiv ohne Unterbrechung der Therapie entsprechend behandeln lassen (*Toljanic et al.*, 1999). In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit stellte sich die Rate der neutropenen Fieberereignisse, deren Herd nicht klinisch nachzuweisen war, in Transplantationen mit pathologischem Weisheitszahnbefunden im Vergleich zu den Transplantationen ohne entsprechende Befunde erhöht aber ebenfalls nicht signifikant häufiger dar und lässt damit Weisheitszahnpathologien als potentielle fieberauslösende Ursache in den Hintergrund treten.

Als Grenzwert für parodontopathogene Extraktionen werden in der Literatur Sondierungswerte von mehr als 7 mm und eine erhöhte Lockerung, sowie ein Furkationsbefall Grad II oder höher angegeben (*Folwacny und Hickel*, 2001; *Simon und Roberts*, 1991; *Toth et al.*, 1990; *Yamagata*, 2006). Auch im vorliegenden Kollektiv wurden nach allgemeinzahnärztlichen Richtlinien parodontal und kariös zerstörte Zähne, deren Erhalt durch zahnärztliche Maßnahmen ausgeschlossen werden musste, im Vorfeld der Transplantation entfernt, während chronisch entzündliche dentale Prozesse weitestgehend unbehandelt blieben.

Vorliegende Ergebnisse weisen darauf hin, dass vor allem im Hinblick auf Patienten, deren Blutwerte oder Zeiträume von der Diagnose bis zur Transplantation höchstens präventive oralhygienische Maßnahmen erlauben, Zahnsanierungen auf fortgeschrittene Läsionen oder akute Entzündungen beschränkt werden könnten. Weitere Studien könnten hier Aufschluss geben.

Da die Ergebnisse dieser und einiger anderen Studien vermehrt die opportunistischen bzw. fakultativ pathogenen Erreger und weniger die direkt dento- bzw. parodontopathogenen Erreger mit febrilen Ereignissen in Verbindung bringen, sollte der Durchführung der oral- und allgemeinhygienischen Maßnahmen während der neutropenen Zeitspanne verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Weitere Studien könnten Aufschluss über das Infektionspotential dieser Keime geben.

4.3 Diskussion der Ergebnisse zur Hypothese 3

Mukositis zählte im Kollektiv der vorliegenden Studie zu den häufigsten nicht-infektiösen Komplikationen und steht im signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten neutropener Fieberereignisse. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Offidani bestätigt, indem sie statistisch die positive Korrelation zwischen einer schweren Mukositis (WHO Grad II - IV) und der Entwicklung von Infektionen belegen konnten. Damit konnte nachgewiesen werden, dass eine schwere Mukositis als Risikofaktor für Infektionen zu werten ist (Offidani et al., 1999). Spätere Arbeitsgruppen konnten dies bestätigen (McCann et al., 2009).

Allerdings ließen sich mit vorliegenden Ergebnissen keine signifikanten Zusammenhänge der Mukositisrate mit dem Vorkommen von Weisheitszähnen finden. Anzumerken ist hier, dass sich die Mukositis vor allem auch auf die Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes auswirkt und somit nicht ausschließlich oral manifestiert ist, womit ein größeres und erweitertes potentiell Infektionsrisiko opportunistischer Keime besteht.

Als Risikofaktoren für eine Mukositis wird ein Konditionierungsschema mit TBI, eine Mobilisierungstherapie mit Melphalan und Etoposid, sowie die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms angegeben (Blijlevens et al., 2008; Bolwell et al., 2002; O'Brian et al., 2003). Im

Kollektiv diese Arbeit wurde bei 50 Patienten ($n = 50/163$; 31 %) eine Konditionierung mit Melphalan durchgeführt, 19 ($n = 19/163$; 12 %) erhielten BEAM (u.a. Melphalan und Etoposid), 22 TBI ($n = 22/163$; 14 %) und bei 27 Patienten ($n = 27/163$; 17 %) lag ein Non-Hodgkin-Lymphom als Grunderkrankung vor. Damit fielen bereits die Mehrzahl der Patienten in diese Risikogruppe. Dabei entwickelten 90 % der TBI-Konditionierten Patienten ($n = 20/22$; 90 %) eine Mukositis, während noch 84 % der nach BEAM Schema konditionierten Patienten ($n = 16/19$; 84 %), 72% nach Melphalankonditionierung ($n = 36/50$; 72 %) und 78% der NHL-Erkrankten ($n = 21/27$; 78 %) diese Komplikation ausbildeten. Die Mehrzahl der Mukositisbefunde im autologen Kollektiv kann in der stärkeren Verteilung oben genannter Risikofaktoren in diesem Kollektiv begründet sein (vgl. Tab. 2.3.3). Die vermehrte Rate erhöhter Mukositisgrade im allogenen Kollektiv (\geq III) kann wiederum in der verlängerten Neutropeniezeit dieser Gruppe liegen. Durch die verlängerte Immunsuppression konnte die Mukositis in diesem Fall persistieren und sich verstärken.

Eine Mukositis der Mundschleimhaut wird als eine primäre Nebenwirkung der Zytostatika angegeben (Little et al., 2002; Majorana et al., 2000). Parodontale Schädigungen können Folge der verminderten Mundhygiene aufgrund des Schleimhautbrennens und der allgemeinen reduzierten Abwehrlage sein. Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Mundgesundheit, einer Gingivitis und dem Auftreten einer oralen Mukositis (Borowski et al., 1994; Melkos et al., 2003; Rubenstein et al., 2004). Allerdings weisen Ergebnisse einiger Studien darauf hin, dass sich die Inzidenz einer (oralen) Mukositis und die Rate der Infektionen verringern kann, sofern eine prätransplantatorische orale Sanierung vorausgeht (Aktinoye et al., 2002; Djuric et al., 2006; Frere et al., 2004). Das kann darauf zurückzuführen sein, dass durch geeignete Sanierungsbemühungen potentielle Eingangspforten für Bakterien beseitigt werden und Nischen, die sich der oralen Hygiene entziehen, eliminiert werden können. Durch weitere hygienische Maßnahmen kann die Zahl der opportunistischen Keime zusätzlich reduziert werden und damit eine Invasion unwahrscheinlicher werden. Vor allem für die Infektion durch Streptokokken und koagulase-negative Staphylokokken spielt dies eine große Rolle, da vor allem diese die geschwächte Mukosa als Eintrittspforte nutzen (Blijlevens et al., 2002).

Auch nach Entfernung der Einflussgröße Mukositis stellte sich im Restkollektiv keine Signifikanz einer erhöhten Fieberrate in Verbindung mit dem Weisheitszahnvorkommen ein.

Erwartungsgemäß sank die generelle Anzahl der Fieberaufkommen in diesen Betrachtungen. Anzumerken ist hier, dass die Betrachtungen der rein mukositisfreien Transplantationen ein relativ kleines Kollektiv forderte. Da der Fehlerquotient einer falsch positiven oder falsch negativen statistischen Relevanz mit abnehmenden Fallzahlen erhöht sein kann, ist es empfehlenswert die vorliegenden Betrachtungen in weiteren Studien, mit entsprechend großem Kollektiv zu erweitern und zu vertiefen.

Der Einfluss einer Mukositis auf die Rate der neutropenen Fieberereignisse zeigt, dass es von Vorteil ist eine orale Mukositis durch entsprechende Gegenmaßnahmen zu vermeiden. An der Universität Kiel wird bei Risikopatienten versucht, durch das Lutschen von Eiswürfeln (Kryotherapie) eine Verbesserung der intraoralen Beschwerden zu erreichen bzw. Läsionen oder Ulzerationen zu vermeiden. Durch diese Behandlung werden zum einen Brennen und Schmerzen der Schleimhaut reduziert, wodurch hygienische Maßnahmen ermöglicht oder vereinfacht werden, zum anderen versucht, der möglichen Integritätsstörung durch Spontanblutungen entgegenzuwirken. Der Nutzen eines prophylaktischen Einsatzes von Lasern wird ebenfalls untersucht und diskutiert (Carvalho et al., 2011; Wong und Wilder-Smith, 2002).

Untersuchungen konnten zeigen, dass durch die Gabe von Keratinozyten-Wachstumsfaktoren die Inzidenz und der Schweregrad einer Mukositis verringert werden konnte. Allerdings beziehen sich die Studien bisweilen auf Patienten nach Radiochemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Blijlevens und Sonis, 2007). Ein Nutzen bei alleiniger Hochdosischemotherapie ist nicht belegt (Weigelt et al., 2011). Weitere prospektive Studien könnten hier ansetzen.

4.4 Diskussion der Fieberhäufigkeit

Neutropene febrile Ereignisse konnten verglichen mit anderen Studien ähnlich oft beobachtet werden (Auner et al., 2002; Mullen et al., 2000; Reich et al., 2001). Genau wie in diesen Studien konnte auch in vorliegender Arbeit in der Mehrzahl der Fälle kein Erreger bzw. Ursprungsherd diagnostiziert werden. Mögliche Ursachen für Fieberereignisse ohne bekannten Ursprungsherd können medikamentöse Reaktionen, Transfusionen, Grunderkrankungen oder die Folge bzw. der Verlauf eines Engraftments sein (Weikel et al., 1989). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Neutropeniedauer positiv mit der Dauer des Fiebers

korrelierte und die Neutropenie einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung und den Verlauf infektiöser Komplikationen darstellte (Gil et al., 2007; Offidani et al., 1999). Auch die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Fieberhäufigkeit und der Länge der neutropenen Phase. Je länger diese Phase anhielt, umso wahrscheinlicher stieg die Fieberrate. Weisheitszahnträger und Nichtweisheitszahnträger befanden sich etwa die gleich lange Zeit in der neutropenen Phase.

In Transplantationen mit Stammzellen aus allogener Quelle war im Vergleich zur autologen Quelle signifikant vermehrt neutropenes Fieber vorzuweisen. Dabei gingen Transplantationen mit Zellen allogener Fremdspender mit der höchsten neutropenen Fieberrate einher. Gleichzeitig befand sich dieses Quellenkollektiv signifikant am längsten in der neutropenen Phase. Ein Weisheitszahnvorkommen in einem der Quellenkollektive (autolog bzw. allogene) bedeutete keine signifikante Erhöhung für das neutropene Fieberaufkommen. Die erhöhte Fieberrate der allogenen Transplantationen liegt den unterschiedlichen Konditionierungsschemata, sowie der unterschiedlich guten Kompatibilität der genetischen HLA-Merkmale von Spender und Empfänger zugrunde. Hier können die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus reagieren, was zu unterschiedlich starken Unverträglichkeitsreaktionen und entsprechend verzögerndem Engraftment bzw. längerer Neutropeniezeit führen kann. Zudem wurden medikamentöse prophylaktische Maßnahmen eingesetzt, um diese Reaktion zu unterdrücken, was wiederum die immunologische Rekonstitution verzögern konnte.

Ebenso zeigten die Ergebnisse, dass das angewandte Konditionierungsschema Auswirkung auf die Rate der neutropenen Fieberinfektionen hatte. In allen Fällen einer Ganzkörperirradiation entwickelten sich neutropene Fieberkomplikationen. Melphalanhaltige Konditionierungsschemata waren ebenfalls mit einer höheren Rate an neutropenen Fieberaufkommen assoziiert. Da diese Konditionierungstherapien ebenfalls Auswirkungen auf die Mundschleimhaut in Bezug auf die Ausbildung einer Mukositis haben (Blijlevens et al., 2008; Bolwell et al., 2002; O'Brian et al., 2003), welche wiederum signifikanten Einfluss auf die Fieberrate zeigte, könnte u. a. hierin die erhöhte Häufigkeit neutropener Fieberereignisse begründet sein.

Die häufigsten isolierten Erreger fieberhafter Ereignisse im Kollektiv waren koagulase-negative Staphylokokken. Diese Erregergruppe findet sich häufig auf Haut oder

Schleimhäuten wieder, hat normalerweise keine pathogene Bedeutung und findet sich nicht typischerweise in der dentalen bzw. periodontalen Umgebung vor. Allerdings können sie als opportunistische, fakultativ pathogene Keime gesehen werden und sind durch hygienische Maßnahmen zu beseitigen. Da dieser Erregertyp als vor allem haut- und oberflächenaffin gilt, kann sein Nachweis auf eine Kontamination, beispielsweise des Katheters, oder auf ungenügende hygienische bzw. sterile Maßnahmen hinweisen. In 24 der mit diesem Erreger assoziierten Fieberereignisse des untersuchten Kollektivs wurde ein zentraler Venenkatheter als Zugang verwendet, 2 Infektionen durch diese Bakterien ereigneten sich bei Verwendung eines Hickman-Katheters. Damit wurden also alle Infektionen mit diesem Keim auf eine Katheterinvasion zurückgeführt. Auch die bei Transplantationen am häufigsten in Blutkulturen isolierte Erreger in anderen Studien waren koagulase-negative Staphylokokken (Frere et al., 2004; Reich et al., 2001; Nucci et al., 2003). Im Kollektiv dieser Arbeit wurden neben Hickman-Kathetern hauptsächlich Zentrale Venenkatheter verwendet. Die Rate der Infektionen war hier größer als bei der Verwendung von Hickman-Kathetern. Die höhere neutropene Fieberrate der Patienten mit einem Hickman-Katheter kann darauf zurückzuführen sein, dass diese Art des Zugangs häufiger in der Gruppe der allogenen Transplantationen verwendet wurde.

Ein Einfluss des Alters der Patienten auf die Länge der neutropenen Phase und Rate febriler Komplikationen konnte ebenso wie in anderen Studien mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit nicht belegt werden (Gil et al., 2007). Hier könnte eher das biologische, und damit die konstitutionelle Verfassung, als das chronologische Alter die wichtigere Rolle spielen.

4.5 Diskussion über den Umfang von Zahnbehandlungen vor Stammzelltransplantationen

Eine adäquate orale Sanierung vor der therapiebedingten Immunsuppression im Zuge einer Stammzelltransplantation kann nachweislich die Infektionsrate während der Behandlungsphase verringern (Aktinoye et al., 2002; Frere et al., 2004). Mehrere Studien, in denen der orale Status von Tumorpatienten evaluiert wurde, zeigen, dass bei einem Großteil der Patienten die Notwendigkeit zur oralen Sanierung vor Initiierung der Therapie besteht, gleichzeitig aber die zur Verfügung stehende Zeit für eine umfassende Behandlung nicht ausreicht (Barker, 1999;

Djuric et al., 2006; Elad et al., 2003). Studien zeigen auch, dass intensive prätherapeutische Interventionen nicht notwendig sind und eher eine zurückhaltende Sanierung angestrebt werden kann (Melkos et al., 2003; Toljanic, 1999; Yamagata et al., 2006). Natürlich sind Zahnbehandlungen während der Stammzelltransplantation mit höherem Infektionsrisiko verbunden als solche vor Initiierung dieser Therapie. *Morimoto et al* berichten, dass eine Zahnsanierung neutropener Patienten durchführbar ist, wenn eine ausreichende antibiotische Unterstützung und frühzeitige Thrombozytentransfusion praktiziert wird (Morimoto et al., 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Zahnsanierungen vor Stammzelltransplantationen auf fortgeschrittene oder schwere Zahnläsionen und akute Pathologien beschränkt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass Extraktionen mit einem erhöhten Komplikationspotential einhergehen und keinen protektiven Effekt in Bezug auf das Auftreten neutropenen Fiebers haben.

Gerade das Patientenklientel der Tumorpatienten beinhaltet Individuen, die oftmals aufgrund ihrer schwerwiegenden Erkrankung die orale Hygiene vernachlässigen oder aufgrund ihres Nikotinabusus und fortgeschrittenen Alters zur Risikogruppe parodontaler Erkrankungen zählen. Aus den Daten geht hervor, dass auch ein parodontal geschädigtes Gebiss keinen signifikanten Einfluss auf die Rate der neutropenen febrilen Komplikationen hat (Guenther et al., 2017). Vor allem kommt es auf orale- und parodontalhygienische Maßnahmen vor und besonders während der Immunsuppression an, um opportunistische Infektionen zu vermeiden. Durch frühzeitige Sanierungsbemühungen sollte es Erregern so schwer wie möglich gemacht werden systemischen Anschluss zu finden, sich in Nischen zu vermehren oder sich desinfizierenden Maßnahmen zu entziehen. Es lassen sich bereits Bestrebungen finden, um das Wissen der Zahnärzte über das spezielle Risiko und die Behandlungsstrategien von Transplantationspatienten zu verbessern, um diese frühzeitig in die Behandlung einzubinden (Goldman, 2006).

Der Einfluss fortgeschrittener parodontopathogener Faktoren auf das Auftreten systemischer Infektionen bleibt weiterhin ein zu diskutierender Faktor. Hier könnten weitere Studien Aufschluss geben.

Eine angemessene antibiotische Therapie sollte während der Stammzelltransplantation unterstützend durchgeführt werden. Im Kollektiv dieser Arbeit erfolgte eine prophylaktische Gabe mit Ciprofloxacin und Colistin. Hier konnten *Eleutherakis-Papaiakovou et al.* bestätigen, dass die orale Gabe von Ciprofloxacin nachweislich die Häufigkeit einer Bakteriämie

reduzieren kann (Eleutherakis-Papaiakovou et al., 2010). Ähnliches konnten auch die Ergebnisse aus der Arbeit von *Bucaneve et al.* durch eine antibiotische Prophylaxe mit Levofloxacin zeigen (Bucaneve et al., 2005). Eine Auswirkung auf die Gesamtmortalität konnte in beiden Arbeiten allerdings nicht nachgewiesen werden. Als antibakterielle Mundspüllösungen während der Isolation zur Reduzierung pathogener oder opportunistischer Erreger eignen sich nach einigen Autoren Aminfluorid-Lösungen (Meridol®) und Chlorhexidin-Lösungen (Corsodyl®) (Laine et al., 1992; Epstein et al., 1992).

Extraktionen können indiziert sein, wenn durch konservierende Maßnahmen der pathologische Befund nicht sicher oder auf Dauer beseitigt werden kann (Folwacny und Hickel, 2001; Scully und Epstein, 1996), sollten aber gut abgewogen werden. Die Entscheidung zur Extraktion muss das erhöhte Risiko von Wundinfektionen, -heilungsstörungen und Nachblutungen berücksichtigen, da sich dadurch eine Verzögerung der Transplantation ergeben könnte (Barasch et al., 1993; Overholser et al., 1982). Eine Wundheilungsphase von mindestens einer Woche, bei aufwendigeren Osteotomien aufgrund verlagerter oder retinierter Zähne entsprechend länger, sollte zur Verfügung stehen (Majorana et al., 2000). Bei der Entfernung eines impaktierten Weisheitszahnes kann es dabei bis zu 3 Wochen andauern, bis Ödem und Schwellung abgeheilt sind (Schubert et al., 2007). Des Weiteren sind die Blutwerte des Patienten zu berücksichtigen. Sollte es zu Extraktionen kommen, so zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, sowie die Studien von *Raut et al.* und *Yamagata et al.*, keine negative Beeinflussung des Ausgangs der Transplantation durch Zahnextraktionen (Raut et al., 2001; Yamagata et al., 2011), allerdings eine erhöhte Komplikationsrate, die wiederum zeitverzögernde Maßnahmen erfordern kann.

Es zeigte sich außerdem eine signifikante Mehrverteilung der Weisheitszähne in den Transplantationen des männlichen Kollektivs. Eine Erklärung hierfür liegt bei der höheren Zahl der Therapiezyklen bei diesem Geschlecht aufgrund von Tandemprotokollen oder Rezidivgeschehen, im Gegensatz zu den Frauen. Zudem war die Extraktionsrate der Weisheitszähne bei den Frauen im adoleszenten Alter größer als bei den Männern, weshalb sich bei diesem Geschlecht weniger Weisheitszähne im Vorfeld der Transplantation eruieren ließen. Diese Beobachtung stimmt mit den in einigen Studien über Weisheitszahnentfernungen angegebenen prozentualen geschlechtsspezifischen Unterschieden überein (Goldberg et al., 1985; Neumann, 2003; Wächter und Stoll, 1995). Der höhere Anteil an weiblichen Patienten

könnte in der stärkeren Bereitschaft für Extraktionen zur Vorbeugung oder Behandlung von Gebissanomalien liegen.

Da allgemein, sowie auch in dieser Studie, das Patienten Klientel einer Stammzelltransplantation sehr heterogen ist, bringt dies mit sich, auch die Risikofaktoren einer febrilen neutropenen Erkrankung als multifaktoriell zu sehen. Die Grunderkrankung, das Patientenalter, Umfang und Art der Vortherapien und das Regime der Hochdosischemotherapie stellen Einflussgrößen dar, bei denen es sich empfiehlt, sie in weitere Studien einzubeziehen und in Bezug auf das Auftreten febriler Komplikationen zu untersuchen.

Eine Adjustierung für ein multiples Testen könnte durchgeführt werden und vorliegende Ergebnisse in Folgestudien bestätigt oder erweitert werden, da die Unterteilung in verschiedene Untergruppen, um den multifaktoriellen Einfluss zu verkleinern, die Untersuchung eines teilweise relativ kleinen Kollektivs erforderte, was vereinzelt zu geringen Fallzahlen führte.

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Entfernung dritter Molaren vor einer Stammzelltransplantation für den erfolgreichen Ausgang der Therapie nicht erforderlich ist, spricht es sie nicht von einer prätherapeutischen Diagnostik frei, um potentielle infektiöse Befunde auffindig zu machen. Es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung des Infektionspotentials einzelner Pathologien der Weisheitszähne aber auch aller Zähne und des Zahnhalteapparates, um eine adäquate Behandlung vor einer Stammzelltransplantation zu gewährleisten und damit das Infektionsrisiko, als eines der Hauptursache für die therapiebedingte Morbidität und Mortalität, zu minimieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass verschiedene Faktoren das Infektionspotential bei Patienten in Immunsuppression im Zuge einer Stammzelltransplantation beeinflussen können. Die Risikoabschätzung anhand einzelner Variablen ist demnach schwer möglich. Dennoch liefern die Ergebnisse dieser Arbeit wichtige Erkenntnisse und Informationen über das potentielle Infektionsrisiko ausgehend von oder beeinflussend durch dritte Molaren. Damit wird eine Konkretisierung in der Frage um die prätherapeutische Behandlung dieser Zähne möglich. Weiterhin bestätigen die Ergebnisse der Mukositis eine entscheidende Bedeutung als Risikofaktor für neutropene febrile Komplikationen und stellt deren Prophylaxe in den Fokus zukünftiger Bemühungen. Mit welchen Mitteln und Therapiekonzepten die Vermeidung oder Schwächung der Mukositis erreicht werden kann, bleibt zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Die allogene und autologe Stammzelltransplantation mit vorhergehender Hochdosischemotherapie bzw. Radiatio hat in der Behandlung onkologischer und hämatologischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Im Verlauf der Therapie besteht für die Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung infektiöser Erkrankungen, welche eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität darstellen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Einfluss von Weisheitszähnen auf die Entstehung neutropener febriler Komplikationen während allogener und autologer Stammzelltransplantationen zu untersuchen und odontogene Risikofaktoren zu erkennen, die für die Entstehung einer Infektion relevant sein könnten. Dazu wurden die Daten aller Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2006 eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, Campus Kiel, durchliefen, retrospektiv analysiert.

Es konnten insgesamt 163 Transplantationen von 130 Patienten im Alter von 3 bis 69 Jahren ausgewertet werden, wobei jeweils etwa die Hälfte der Transplantationen auf allogene (51 %) bzw. autologe (49 %) Stammzellen fielen. Weisheitszähne ließen sich in 47 % der Transplantationen nachweisen (70 % vollständig eruptiert, 12 % teilretiniert, 18 % retiniert). In 29 % erfolgte keine vorherige Sanierung der pathologischen Weisheitszahnbefunde.

In 80 % der Transplantationen entwickelten die Patienten Fieber. Transplantationen aus allogener Quelle waren dabei knapp signifikant der autologen Quelle überlegen ($p = 0,045$). Die Fieberhäufigkeit korrelierte signifikant mit der Dauer der Neutropeniezeit ($p = 0,007$). Wurden allogene Stammzellen nichtverwandter Spender verwendet, war die Neutropenedauer signifikant länger als bei der Verwendung autologer Zellen oder allogener Zellen verwandter Spender ($p = < 0,0001$). In 68 % der febrilen Ereignisse war der Ursprungsort klinisch oder mikrobiologisch nicht nachweisbar.

Als nichtinfektiöse Komplikation trat vor allem die (orale) Mukositis auf (68 %). Das Auftreten einer Mukositis korrelierte signifikant mit der Rate des neutropenen Fiebers ($p = 0,005$). Dabei war das Fieberaufkommen umso wahrscheinlicher, je höhergradiger die Mukositis ausfiel.

Bei Patienten mit vorhandenen Weisheitszähnen konnte im Vergleich zu Patienten ohne Weisheitszähne keine statistisch signifikante erhöhte Rate neutropenen Fiebers festgestellt

werden (78 % vs. 83 %, $p = 0,435$). Wurden Weisheitszähne im Rahmen der vorhergehenden Fokussuche entfernt, zeigte sich bei diesen Patienten nicht signifikant häufiger neutropenes Fieber, als in der Gruppe der Transplantationen, bei denen auf Extraktionen verzichtet werden musste oder primär keine Weisheitszähne angelegt waren (94 % vs. 75 % vs. 82 %, $p = 0,257$).

Weisheitszähne mit Anschluss zur Mundhöhle waren häufiger mit dem Auftreten von neutropenem Fieber verbunden, als Weisheitszähne, die durch eine vollständige Retention unter der Schleimhaut oder im Knochen keinen Anschluss zur Mundhöhle hatten (81 % vs. 64 %). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,284$).

Bei Patienten, bei denen eine Sanierung von objektiven pathologischen Befunden der Weisheitszähne nicht erfolgen konnte, wurde keine erhöhte Rate neutropenen Fiebers festgestellt (77 % vs. 83 %, $p = 0,740$). Eine statistisch nicht signifikante Häufung neutropener Fieberbefunde ohne bekannten Ursprung konnte hingegen beobachtet werden (78 % vs. 50 %, $p = 0,109$).

Zwischen dem Vorkommen von Weisheitszähnen und einer Mukositis konnte kein Interaktionseffekt beobachtet werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Weisheitszähnen als Fokus vor allogener und autologer Stammzelltransplantation in Bezug auf die Korrelation mit infektiösen Komplikationen eine untergeordnete Rolle zukommt. Die odontogene Fokussuche vor einer Stammzelltransplantation bleibt aber ein wichtiges Instrument, um akute pathologische Befunde zu erkennen und zu sanieren und damit das Infektionsrisiko während einer solchen Behandlung zu senken, sowie dadurch die therapiebedingte Morbidität und Mortalität zu minimieren.

6. Literaturverzeichnis

Akintoye S.O., Brennan M.T., Graber C.J., McKinney B.E., Rams T.E., Barrett A.J., Atkinson J.C (2002): A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicaemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94(5): 581-588.

Appelbaum F.O.R. (1996): Use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer. *CA Cancer J Clin* 46(3): 142-164.

Auner H.W., Sill H., Mulabecirovic A., Linkesch W., Krause R. (2002): Infections complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma and multiple myeloma. *Ann Hematol* 81(7): 374-377.

Barasch A., Mosier K.M., Ambrision J.A.D., Giniger M.S, Ascensao J., Peterson D.E. (1993): Post Extraction osteomyelitis in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 75(3): 391-396.

Barker G.J. (1999): Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy for bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 7(1): 17-20.

Barson W.J., Bradley M. (1987): Management of infections in children with cancer. *Hematology/Oncology Clin North Am* 1(4): 801.

Bergmann O.J (1988): Oral infections and septicaemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 26(10): 2105-2109.

Bergmann O.J. (1989): Oral infections and fever in immunocompromised patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8(3): 207-213.

Blijlevens N., Sonis S. (2007): Paliferon (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol* 18(5): 817-826.

Blijlevens N., van't Land B., Donnelly J.P., de Pauw B.E (2002): Gram-positive bacteremia coincides with impaired gut integrity in HSCT recipients. *Int J Infect Dis* 6(2): 32-33.

Blijlevens N., Schwenkglenks M., Bacon P., D'Addio A., Einsele H., Maertens J. et al. (2008): Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 26(9): 1519-1525.

Bolwell B.J., Kalaycio M., Sobecks R., Andresen S., Kuczkowski E., Bernhard L., Lomax R., Kohuth J., Mendiola S., Rybicki L. (2002): A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30(9): 587-591.

Borowski B., Benhamou E., Pico B.L., La Planche A., Margainaud J.P., Hayat M. (1994): Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B(2): 93–97.

Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., Martino P., Dionisi M.S., Martinelli G., Allione B., D'Antonio D., Buelli M., Nosari A.M., Cilloni D., Zuffa E., Cantaffa R., Specchia G., Amadori S., Fabbiano F., Deliliers G.L., Lauria F., Foa R., Del Favero A. (2005): Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353(10): 977–987.

Carl W. (1993): Local radiation and systemic chemotherapy: Preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc* 124(3): 119–123.

Carvalho P.A., Jaguar G.C., Pellizzon A.C., Prado J.D., Lopes R.N., Alves F.A. (2011): Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 47(12): 1176–1181.

Cohen J., Worsley A.M., Goldman J.M., Donnelly J.P., Catovsky D., Galton D.A.G. (1983): Septicaemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukemia. *Lancet* 2(8365–8366): 1452–1454.

Dahllöf G., Modéer T., Bolme P., Ringdén O., Heimdahl A. (1988): Oral health in children treated with bone marrow transplantation: a one-year follow-up. *ASDC J Dent Child* 55(3): 196–200.

Dahllöf G., Rozell B., Forsberg C.M., Borgström B. (1994): Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77(1): 56–60.

Djuric M., Hillier-Kolarov V., Belic A., Jankovic L. (2006): Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 14(2): 137–146.

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2015): DRST Jahresbericht 2014, unter: <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf> (abgerufen am 15.10.2015).

Ebinuma T., Soga Y., Sato T., Matsunaga K., Kudo C., Maeda H., Maeda Y., Tanimoto M., Takashiba S. (2014): Distribution of oral mucosal bacteria with *mecA* in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 22(6): 1679–1683.

Elad S., Garfunkel A.A., Or R., Michaeli E., Shapira M.Y., Galili D. (2003): Time limitations and the challenge of providing infection-preventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. *Support Care Cancer* 11(10): 674–677.

Elad S., Thierer T., Bitan M., Shapira M.Y., Meyerowitz C. (2008): A decision analysis: the dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncol* 44(1): 37-42.

Eleutherakis-Papaiakovou E., Kostis E., Migkou M., Christoulas D., Terpos E., Gavriatopoulou M., Roussou M., Bournakis E., Kastiris E., Efstathiou E. et al. (2010): Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol* 85(11): 863-867.

Epstein J.B., Vickars L., Spinelli J., Reece D. (1992): Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73(6): 682–689.

Folwaczny M., Hickel R. (2001): Aspekte der zahnärztlichen Betreuung immunsupprimierter Patienten II. Hämatologische Erkrankungen, Chemotherapie und Knochenmarktransplantationen sowie Organtransplantationen. *Dtsch Zahnärztl Z* 56(6): 285-297.

Frère P., Hermanne J.P., Debouge M.H., de Mol P., Fillet G., Beguin Y. (2004): Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant* 33(7): 745-749.

Gil L., Styczynski J., Komarnicki M (2007): Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 35(6): 421-427.

Goldberg M. H., Nemarich A. N. und Marco W. P. 2nd. (1985): Complications after mandibular third molar surgery: a statistical analysis of 500 consecutive procedures in private practice. *J Am Dent Assoc* 111(2): 277-279.

Goldman K.E. (2006): Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation. *Dent Clin North Am* 50(4): 659-676.

Graber C.J., de Almeida K.N., Atkinson J.C., Javaheri D., Fukuda C.D., Gill V.J. et al. (2001): Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 27(5): 537-542.

Greenberg M.S., Cohen S.G., McKittrick J.C., Cassileth P.A. (1982): The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 53(1): 32–36.

Guenther A., Losch E., Schiessl M., Schrauder A., Humpe A., Repp R., Nitsche T., Wiltfang J., Gramatzki M. (2017): Dental status does not predict infection during stem cell transplantation: a single-center survey. *Bone Marrow Transplant* 52(7): 1041-1043. doi: 10.1038/bmt.2017.76.

Heimdahl A., Nord C.E. (1990): Oral infections in immunocompromised patients. *J Clin Periodontol* 17(7[Pt2]): 501-503.

Heimdahl A., Mattsson T., Dahllöf G., Lönnquist B., Ringdén O. (1989): The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68(6), 711–716.

Laine P.O., Lindquist J.C., Pyrhönen S.O., Strand-Pettinen I.M., Teerenhovi L.M., Meurman J.H. (1992): Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B(2): 103–107.

Little J.W., Falace D.A., Miller C.S., Rhodus N.L. (2002): Dental management of the medically compromised patient. 6th ed. Mosby, St. Louis: 370-386.

Lockhart P.B., Sonis S.T. (1979): Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48(1): 21–28.

Majorana A., Schubert M.M., Porta F., Ugazio A.G., Sapelli P.L. (2000): Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer* 8(5): 353-365.

Maxymiw W.G., Wood R.E. (1989): The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br Dent J* 167(7): 229-234.

McCann S., Schwenkglens M, Bacon P., Einsele H., D'Addio A., Maertens J., Niederwieser D., Rabitsch W., Roosaar A., Ruutu T. et al. (2009): The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 43(2): 141-147.

McElroy T.H. (1984): Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *J Am Dent Assoc* 109(3): 454–456.

Melkos A.B., Massenkeil G., Arnold R., Reichart P.A (2003): Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. *Clin Oral Investig* 7(2): 113-115.

Morimoto Y., Niwa H., Imai Y., Kirita T. (2004): Dental management prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Spec Care Dentist* 24(6): 287-292.

Mullen C.A., Nair J., Sandesh S., Chan K.W (2000): Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 25(1): 59-65.

Nauseef W.M., Maki D.B. (1981): A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 304(8): 448–453.

Neumann, F. (2003): Der Einfluss des chirurgischen Vorgehens zum Schutz des Nervus lingualis bei der Entfernung unterer Weisheitszähne - Eine prospektive Studie. Medizinische Dissertation. Greifswald.

Nucci M., Andrade F., Vigorito A., Trabasso P., Aranha J.F., Maiolino A., De Souza C.A. (2003): Infectious complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 5(4): 167-173.

O'Brian S.N., Blijlevens N.M., Mahfouz T.H., Anaissie E.J. (2003): Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003: 438-472.

Offidani M., Corvatta L., Olivieri A., Rupoli S., Frayfer J., Mele A., Manso E., Montanari M., Centurioni R., Leoni P. (1999): Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 24(10): 1079-1087.

Ohman D., Björk Y., Bratel J., Kristiansson C., Johansson P., Johansson J.E., Brune M., Hasséus B. (2010): Partially erupted third molars as a potential source of infection in patients receiving peripheral stem cell transplantation for malignant disease: a retrospective study. *Euro J Oral Sci* 118(1): 53-58.

Oscier D., Fegan C., Hillmen P., Illidge T., Johnson S., Maguire P., Matutes E., Milligan D. (2004): Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 125(3): 294-317.

Otis L.L., Terezhalmay G.T. (1985): The granulocytopenic patient: another consideration for antimicrobial prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60(1): 125-129.

Overholser C.D., Peterson D.E., Bergman S.A., Williams L.T. (1982): Dental extractions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg* 40(5): 296-298.

Patel A., Gruber P. (2015): Severe infections in neutropenic patients. *Curr Opin Crit Care* 21(6): 568-592.

Pajari U., Ollila P., Lanning M. (1995): Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. *ASDC J Dent Child* 62(5): 349-352.

Palmason S., Marty F.M., Treister N.S. (2011): How do we manage oral infections in allogeneic stem cell transplantation and other severely immunocompromised patients? *Oral and Maxillofac Surg Clin North Am* 23(4): 579-599.

Peterson D.E., Overholser C.D. (1981): Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51(4): 390-393.

Peterson, D.E., Sonis, S. (1983): Oral complications of cancer chemotherapy. *Devel Oncol* 12. Springer Science & Business Media: 79-91.

Peterson D.E., D'Ambrosio J.A. (1992): Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Dent Clin North Am* 36(4): 945–966.

Peterson D.E., Minah G.E., Overholser C.D., Suzuki J.B., DePaola L.G., Stansbury D.M., Williams L.T., Schimpff S.C. (1987): Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol* 5(9): 1461–1468.

Rateitschak E.M., Rateitschak K.H., Hefti A., Lori A, Gratwohl A., Speck B. (1988): Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Knochenmarktransplantation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 98: 472–477.

Raut A., Huryn J.M., Hwang F.R., Zlotolow I.M. (2001): Sequelae and complications related to dental extractions in patients with hematologic malignancies and the impact on medical outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92(1): 49-55.

Reich G., Mapara M.Y., Reichardt P., Dörken, B., Maschmeyer, G. (2001): Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 27(5): 525-529.

Rosenberg S. W. (1990): Oral care of chemotherapy patients. *Dent Clin North Am* 34(2): 239–250.

Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D., McGuire D., Epstein J., Elting L.S., Fox P.C., Cooksley C., Sonis S.T. (2004): Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100(9 Suppl): 2026-2046.

Schubert M.M., Peterson D.E, Lloid M.E. (2004, online 2007): Oral Complications. In: Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum R.F., eds: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science, Inc: 911-928.

Scully C., Epstein J.B. (1996): Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B(5): 281-292.

Simon A.R., Roberts M.W. (1991): Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *ASDC J Dent Child* 58(5): 384–389.

Soga Y., Maeda Y., Ishimaru F., Tanimoto M., Maeda H., Nishimura F. Takashiba S. (2011): Bacterial substitution of coagulase-negative staphylococci for streptococci on the oral mucosa after hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 19(7): 995-1000.

-
- Solberg C.O., Meuwissen H J., Needham R.N., Good R.A., Matsen, J.M.* (1971): Infectious complications in bone marrow transplant patients. *Br Med J* 1(5739): 18-23.
- Tai C.C.E., Precious D.S., Wood R.E.* (1994): Prophylactic extraction of third molars in cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78(2): 151-155.
- Toljanic J.A., Bedard J.F., Larson R.A., Fox J.P.* (1999): A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer* 85(8): 1843-1848.
- Toth B.B., Martin J.W., Fleming, T.J.* (1990): Oral complications associated with cancer therapy. An M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Periodontol* 17(7[Pt2]): 508–515.
- Wächter R. und Stoll P.* (1995): Komplikationen nach operativer Weisheitszahnentfernung im Oberkiefer. Eine klinische und röntgenologische Studie an 1013 Patienten mit statistischer Auswertung. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 40: 128-133.
- Weigelt C., Haas R., Kobbe G.* (2011): Pharmacokinetic evaluation of paliferam for mucosal protection from chemotherapy and radiation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7(4): 505-515.
- Weikel D.S., Peterson D.E., Rubinstein L.E., Metzger-Samuels C., Overholser C.D.Jr* (1989): Incidence of fever following invasive oral interventions in the myelosuppressed cancer patient. *Cancer Nurs* 12(5): 265-270.
- Wong S.F., Wilder-Smith P.* (2002): Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 8(3): 247-254.
- Yamagata K., Onizawa K., Yanagawa T., Hasegawa Y., Kojima H., Nagasawa T. Yoshida H.* (2006): A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38(3): 237-242.
- Yamagata K., Onizawa K., Yanagawa T., Takeuchi Y., Hasegawa Y., Chiba S., Bukawa H.* (2011): Prospective study establishing a management plan for impacted third molar in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111(2): 146-152.
- Young J.A., Logan B.R., Wu J., Wingard J.R., Weisdorf D.J., Mudrick C. et al* (2016): Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(2): 359-370.

7. Publikationen

Originalarbeit

Guenther A., Losch E., **Schiessl M.**, Schrauder A., Humpe A., Repp R., Nitsche T., Wiltfang J., Gramatzki M. (2017): Dental status does not predict infection during stem cell transplantation: a single-center survey. Bone Marrow Transplant 52(7): 1041-1043. doi: 10.1038/bmt.2017.76.

Poster

European Society for Blood and Marrow Transplantation 2011, Paris

Günther A., Losch E., **Schiessl M.**, Schrauder A., Humpe A., Repp R., Nitsche T., Wiltfang J., Gramatzki M.: Dental status prior to stem cell transplantation: a predictor for infection – a single-center survey.

P804

Nitsche T., **Schiessl M.**, Losch E., Günther A., Gramatzki M., Wiltfang J. (2012): Odontogene Fokussuche vor allogener und autologer Stammzelltransplantation: Eine retrospektive Untersuchung der Korrelation von infektiösen Komplikationen mit odontogenen Ursachen. Dtsch Zahnärztl Z 67(6): 8-9.

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. med. Jörg Wiltfang für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Herrn PD. Dr. Dr. Falk Birkenfeld gilt mein Dank für die Betreuung dieser Arbeit, der zahlreichen konstruktiven Ideengebungen, sowie seinem Engagement zur exakten Manuskriptkorrektur.

Herrn Dr. Dr. Tobias Nitsche danke ich ebenso für die freundliche Betreuung meiner Dissertation und dass er mir stets bei Schwierigkeiten mit Zeit und Rat zur Hilfe stand.

Ganz besonderen Dank richte ich an Dr. med. Andreas Günther, der mich stets hilfreich und kompetent in allgemeinärztlichen und transplantatorischen Fragestellungen unterstützte und danke für sein Engagement und seine Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit, sowie seiner zu jeder Zeit allgemeinen Unterstützung. Ihm ist zudem die gute Kooperation zwischen den Abteilungen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie zu verdanken.

Frau Dr. Caliebe danke ich für die statistische Beratung und die Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Ich danke den Mitarbeitern der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie (Dr. Mildred – Scheel-Haus), sowie den Mitarbeitern der Abteilung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie für deren Mithilfe und Engagement.

Meinen Eltern danke ich besonders für die Unterstützung und Aufmunterung während meines Studiums und der Dissertation und für die Ermöglichung meines zahnmedizinischen Werdeganges.