

# Mögliche Wechselbeziehungen zwischen COVID-19 und parodontaler Gesundheit

## Eine Literaturübersicht

Katharina Kremer, Georg Gaßmann



### Indizes

„Oral health“, COVID-19, SARS-CoV-2, „Periodontal disease“, Risikofaktoren

### Zusammenfassung

Die World Health Organization (WHO) erklärte im März 2020 die Ausbreitung des SARS-CoV-2-Virus zur Pandemie. So äußerte der Generaldirektor der WHO am 11. März 2020: „This is the first pandemic caused by a corona virus“<sup>11</sup>. Infolgedessen sollten nur dringend notwendige Behandlungen in den Zahnarztpraxen durchgeführt werden. Diese Empfehlung wurde jedoch nach kurzer Zeit wieder zurückgezogen. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die Systemrelevanz der Zahnheilkunde angesichts der Bedeutung der Mundgesundheit in der pandemischen Situation darzustellen. Es zeigte sich, dass bei kompromittierter parodontaler Gesundheit häufiger COVID-19-assoziierte Komplikationen auftraten als bei gesundem parodontalen Zustand. Dies ließ sich auch unabhängig von Vorerkrankungen nachweisen, was verdeutlicht, dass die Parodontitis als alleiniges Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung gesehen werden kann. Deshalb erscheint die Etablierung oder Aufrechterhaltung einer guten Mundhygiene – insbesondere in Zeiten der Pandemie – wichtiger denn je.

Manuskripteingang: 08.02.2022, Manuskriptannahme: 19.04.2022

## Einleitung

Von Beginn der Coronapandemie an ist das SARS-CoV-2-Virus in den Fokus der Forschung gerückt. Der Erreger wurde – dank globaler interdisziplinärer Kommunikation – zügig identifiziert und molekularbiologisch erforscht<sup>14</sup>. Es zeigte sich: Die COVID-19-Erkrankung und Parodontitis haben gemeinsame Risikogruppen, welche das Risiko für beide Erkrankungen erhöhen. Bereits vor dem Ausbruch des neuen Coronavirus konnte die Wichtigkeit einer guten Mundhygiene von Sjogren et al. dargestellt werden. Ganz allgemein formuliert, könnte einer von zehn pneumoniebedingten Todesfällen vermieden werden, würde man die Mundhygiene bei Senioren verbessern<sup>36</sup>. Daraus lassen sich Zusammenhänge zum Krankheitsverlauf der COVID-19-Erkrankung ableiten. Doch welche Rolle spielt die parodon-

tale Gesundheit bei der Ansteckung bzw. Erkrankung mit SARS-CoV-2?

## Coronaviren

Die herkömmlichen humanen Coronaviren verursachen ca. ein Drittel aller Erkältungskrankheiten weltweit<sup>14</sup>. Hauptsymptome sind Infektionen der Atemwege unterschiedlichen Ausmaßes. Im Dezember 2019 trat ein neues Coronavirus in China auf, das als „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) bezeichnet wird und ursächlich für die Erkrankung „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) ist. Wie die Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV ist auch das SARS-CoV-2 dem gleichen Virenstamm der SARS-artigen Coronaviren zugehörig. Nach der erstmaligen Entdeckung hat sich der virale Erreger



**Abb. 1** Aktuelle Ausbreitung des Coronavirus weltweit (Stand: April 2022)<sup>11</sup>.

weltweit rasant verbreitet (Abb. 1). Ab März 2020 definierte die WHO das Infektionsgeschehen als Pandemie<sup>29</sup>. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand: April 2022) gab es bislang rund 500 Mio. infizierte Menschen, davon starben 6,16 Mio<sup>14</sup>.

## Aufbau des Virus

Die im Tierreich bereits als weitverbreitet geltenden Orthocoronaviren, eine große Unterfamilie der Coronaviren, lassen sich in die vier Gattungen  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Coronaviren einteilen<sup>14</sup>. Sie bestehen aus einem helikalen Nukleokapsid, welches von einer Lipidmembran ummantelt wird. In der Membran sind die Strukturproteine E, M und S eingebaut. Das Membranprotein S, auch Spike-Protein genannt, ist zuständig für die Kopplung des Virus an Zellrezeptoren und das anschließende Eindringen in die Zielzelle. Bedingt durch seine Position auf der Virusoberfläche ist das Spike-Protein das Ziel neutralisierender Antikörper. Es ist bekannt, dass die humanen Coronaviren mithilfe unterschiedlicher Rezeptoren in die Zielzelle gelangen<sup>14</sup>. Der am besten beschriebene Rezeptor ist das transmembrane Enzym Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE-2). Dabei handelt es sich um eine Zink-Metallo-Carboxypeptidase, ein Rezeptor, der im menschlichen Körper weit verbreitet ist. Das Virus ist in der Lage, mit seinem Spike-Protein an den oberflächlichen, aus der Zellmembran der Zielzelle heraus-

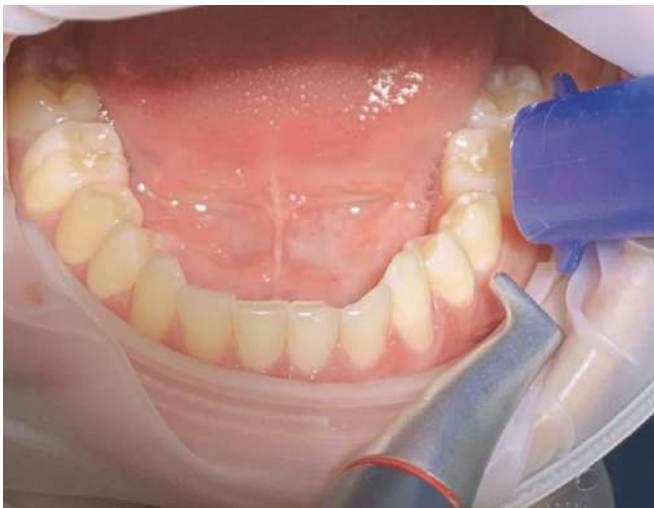
ragenden Teil des Rezeptors anzudocken und letztlich in die Zelle einzudringen. Unterstützt wird dieser Vorgang von unterschiedlichen Membranenzymen<sup>10</sup>. Es werden sowohl Zellen der oberen und unteren Atemwege als auch Zellen der Nieren, spezielle Nervenzellen und Mukosazellen des Darmtrakts infiziert. Auch Abwehrzellen des Immunsystems können durch Coronaviren befallen werden. Betroffene Abwehrzellen dienen dem Virus als Transportmittel, um sich rasch im Organismus auszubreiten. Zudem wird auf diese Weise das Immunsystem geschwächt. Die Beeinflussung der unspezifischen Immunantwort sowie das Stören zellulärer Apoptose-Abläufe und das Hemmen der Antigenpräsentationsfunktion spezieller Abwehrzellen zählt zum Infektionsmechanismus des Virus. Coronaviren werden den RNA-Viren zugeordnet. Sie sind in der Lage, durch Rekombination rasch neue Varianten zu erzeugen, und gelten daher als hochvariabel<sup>14</sup>.

## Infektion

Die Infektion geschieht hauptsächlich durch Tröpfchen, die insbesondere beim Husten und Sprechen entstehen<sup>31</sup>. Grundsätzlich gilt, dass im Radius von 1 bis 2 m um eine infizierte Person herum eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von infektiösen Partikeln besteht<sup>28</sup>. Für Beschäftigte im deutschen Gesundheitswesen galt und gilt



**Abb. 2a und b** Persönliche Schutzausrüstung in Zeiten der Pandemie.



**Abb. 3** Intraorale Absaugtechnik bei Verwendung des Pulverstrahlgeräts.

deshalb das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung als verbindlich (Abb. 2). Zusätzlich kann durch eine angepasste Absaugtechnik die Aerosolbelastung minimiert werden (Abb. 3). Auch wenn es laut der aktuellen Stellungnahme der Bundeszahnärztekammer (BZÄK) vom 31.03.2022 für die Übertragung von COVID-19 durch Aerosole in der Zahnmedizin keine Evidenz gibt, sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes die Entstehung und Verbreitung von dentalem Spraynebel reduziert werden. Dies sei zuallererst durch eine effiziente und hochvolumige Absaugung zu erreichen<sup>6</sup>. Es gilt zu bedenken, dass auch symptomlose Personen das Virus übertragen können, was vermutlich auf die hohe Replikationsrate in den oberen Atemwegen zurückzuführen ist<sup>31</sup>.

## Varianten

Bisher sind einige Mutationen des SARS-CoV-2-Virus gelistet worden, die sich in Bezug auf die Übertragbarkeit und die Virulenz relevant von der üblichen Variante unterscheiden. Diese besorgniserregenden Virusvarianten („Variants of concern“) werden von der WHO verfolgt und die Ausbreitung beobachtet<sup>42</sup>. Um eine Stigmatisierung der einzelnen Länder, in dem die Virusmutationen erstmalig aufgetreten sind, zu vermeiden, hat die WHO die Varianten nach Buchstaben des griechischen Alphabets und nicht wie anfänglich nach den Herkunftsländern benannt. Bei der zuletzt entdeckten Variante Omikron ist die Bedeutung der verschiedenen Mutationen im Spike-Protein noch un-



**Abb. 4** Intraorale Situation eines 50-jährigen Patienten vor der parodontalen Behandlungsphase I und II.



**Abb. 5** Intraorale Situation eines 50-jährigen Patienten in der parodontalen Behandlungsphase III.

klar. Es konnte aber gezeigt werden, dass Delta und Omikron sich in verschiedene Phylotypen aufgeteilt haben und keine gemeinsame Abstammung haben. Omikron weist vielmehr einen gemeinsamen Vorfahren mit der Lambda-Variante auf<sup>3</sup>.

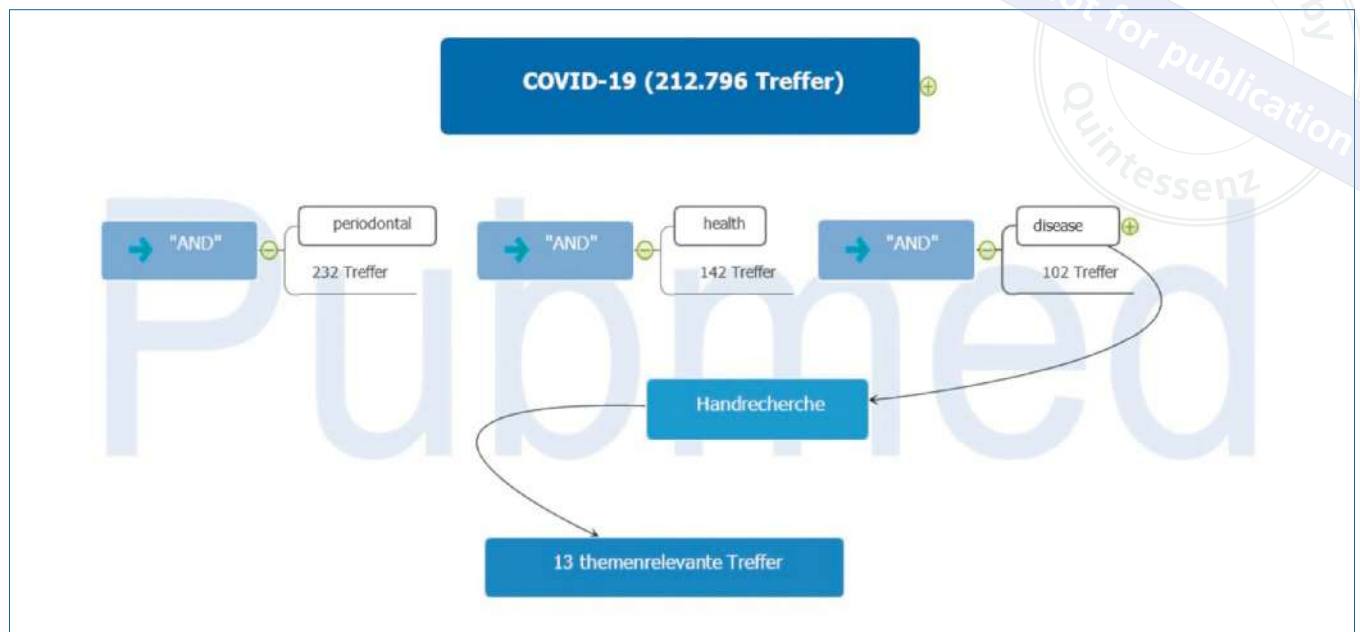
## Parodontale Gesundheit und Erkrankung

Einige Risikofaktoren beeinflussen die Entstehung und Progression einer Parodontitis. Zudem können sie Einfluss auf den Erfolg der Therapie nehmen (Abb. 4 und 5). Diese Umstände müssen aber nicht unmittelbar zu einer Erkrankung führen. Sie lassen sich einteilen in systemische Erkrankungen, genetische Anfälligkeiten oder Umweltfaktoren. Zu letzterem zählt z. B. das Rauchen. Raucher haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken. Weltweit verursacht das Rauchen ca. 40 Mio. Parodontitis-erkrankungen<sup>34</sup>. Dabei ist das Ausmaß der Belastung dosisabhängig. Ab einer Menge von zehn Zigaretten pro Tag ist ein deutlich stärkeres Voranschreiten der Parodontitis zu erwarten<sup>39</sup>. Zudem zeigen sich bei Rauchern geringere Blutung auf Sondierung und weniger Entzündungszeichen am Parodont als bei Nichtrauchern. Als genetische Anfälligkeit für die Etablierung einer Parodontitis zählt unter anderem der Diabetes mellitus Typ I und II. Dies konnten diverse Studien beschreiben. Jedoch waren die Sondierungstiefen und der höhere Attachmentverlust unabhängig vom Erkrankungstyp vorzufinden<sup>16,30</sup>. Ein höheres Risiko für die Etablierung einer parodontalen Erkrankung lässt sich bei schlecht eingestellten Diabetikern mit einem hohen prozentualen Anteil glykosylierter Hämoglobins (HbA1c) von über 9 % feststellen. Liegt dieser Wert unter 9 %, kann kein

signifikanter Unterschied belegt werden<sup>41</sup>. Ein weiterer Risikofaktor ist die Adipositas. Diese liegt ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 vor. Die Häufigkeit dieser Erkrankung liegt im Erwachsenenalter hierzulande bei 20 %. Diese Erkrankung zählt nicht als isolierter Risikofaktor für eine Parodontitis, sondern bezieht sich auf eine Vielzahl von möglichen Folgeerkrankungen wie beispielsweise koronare Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus Typ II. Eine Kausalität zwischen gesteigertem Auftreten einer parodontalen Erkrankung und erhöhtem BMI konnte wissenschaftlich bestätigt werden<sup>25</sup>. Chaffee und Weston sahen auf der Grundlage ihrer Metaanalyse eine Odds Ratio (OR) bei 1,35<sup>7</sup>. Auch die neueste Metaanalyse zu dieser Fragestellung ermittelte eine OR von 1,3<sup>17</sup>.

## Methodik

Die Quellenauswahl für die Übersichtsarbeit erfolgte mit der Meta-Datenbank Pubmed. Mit dem Suchbegriff COVID-19 wurden 212.796 Artikel gefunden (Abb. 6). Aufgrund der Aktualität des Themas wurden alle Artikel in den Jahren 2020 oder 2021 veröffentlicht, weshalb kein Zeitraum als Einschlusskriterium gesetzt werden musste. In-vivo-Studien existierten zum Zeitpunkt der Suche noch nicht. Zusätzlich konnte mithilfe des Booleschen Operators „AND“ und dem Zusatz „periodontal“ die Suche verfeinert werden. Es ergaben sich 232 Veröffentlichungen. Eine weitere Eingrenzung mit „AND“ und dem Begriff „health“ ergab 142 Ergebnisse. Abschließend konnte mit „AND“ und „disease“ weiter eingegrenzt werden. Schlussendlich blieben 102 Veröffentlichungen bestehen. Nachdem keine weitere Eingrenzung der Suche mithilfe Boolescher Operatoren sinnvoll erschien, wurden die Abstracts der verbliebenen Artikel ge-



**Abb. 6** Darstellung der Suchstrategie mithilfe der Suchbegriffe und der Booleschen Operatoren. Weitere Selektion über die Titel, Abstracts und Volltexte.

lesen und anhand des Inhalts die Relevanz für die entstehende Arbeit selektiert. Es verblieben zum Zeitpunkt der Recherche 13 themenrelevante Artikel.

## Ergebnisse

Im Folgenden werden die selektierten Studien nach den Clustern Mundhygiene, alternative Testmöglichkeiten, Mundspüllösung und Einfluss der Parodontitis auf den COVID-19-Verlauf zusammengefasst.

### Bedeutung der Mundhygiene

In zahlreichen Reviews wurde auf die Wichtigkeit einer guten Mundhygiene in Zeiten der Pandemie eingegangen<sup>4,5,24,32,37</sup>. Eine verbesserte Mundgesundheit kann das Risiko für bakterielle Infekte potenziell minimieren, sodass pathogene Bakterien und Viren in verringertem Maße in den Blutkreislauf gelangen oder aspiriert werden<sup>24,37</sup>. Dadurch könnte das Risiko für einen schwerwiegenden COVID-19-Infektionsverlauf minimiert werden.

### Alternative Nachweis- und Testverfahren

Wenn angenommen wird, dass von einer bisher unerkannten Parodontitis ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung ausgehen könnte, so

käme der Früherkennung des Parodontitisrisikos durch den quantitativen Nachweis der Matrix-Metalloproteinase (MMP)-8 zur Früherkennung von COVID-19-Risikogruppen möglicherweise Bedeutung zu<sup>27</sup>.

Dass sich das Virus nicht nur durch den unangenehmen Rachenabstrich oder durch tiefgehenden Nasenabstrich nachweisen lässt, zeigten Badran et al., die auch in der parodontalen Tasche das SARS-CoV-2-Virus nachwiesen<sup>2</sup>. Demnach käme der Nachweis der Erkrankung anhand von Sulkusflüssigkeitsproben infrage, der zeigen könnte, dass auch parodontale Taschen ein Habitat bieten und damit als Reservoir für das Virus relevant sind<sup>2</sup>.

### Bedeutung von oralen Antiseptika

In einem Review von Herrera et al. konnten bezüglich oraler Antiseptika und ihrer Effizienz in der Reduktion des Übertragungsrisikos in der Pandemie keine konkreten Aussagen getroffen werden<sup>13</sup>. In einer nachfolgenden In-vitro-Studie von Meister et al. konnte gezeigt werden, dass 3 von 8 im deutschen Handel erhältliche Mundspüllösungen nach 30 Sek. Expositionszeit 3 verschiedene SARS-CoV-2 Isolate, die nasopharyngeale Sekrete repräsentierten, inaktivieren konnten: UKEssen strain (Stamm 1), BetaCoV/Germany/Ulm/01/2020 (Stamm 2) und BetaCoV/Germany/Ulm/02/2020 (Stamm 3)<sup>19</sup>.

## Parodontitis als modifizierender Faktor für den COVID-19-Verlauf

In mehreren Veröffentlichungen wurde Parodontitis als potenzieller Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf beschrieben<sup>1,12,26</sup>. Hinweise auf eine Assoziation zeigen sich derzeit allein in der Studie von Marouf et al. Hier wurde deutlich, dass Parodontitis ein erhöhtes Risiko für COVID-19-Komplikationen wie die Aufnahme auf Intensivstationen, die künstliche Beatmung oder gar den Tod darstellt. Hierbei erwies sich Parodontitis auch nach der Subgruppenanalyse für Alter, Diabetes und Rauchen als wesentlicher Faktor für ein erhöhtes Risiko<sup>18</sup>.

## Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, auf mögliche Korrelationen zwischen parodontaler Gesundheit und dem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung einzugehen. Als Recherchemedium wurde die Meta-Datenbank Pubmed verwendet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung existierten kaum Studien mit hoher Evidenz, sondern überwiegend Reviews, die aus den anderen Zusammenhängen systemischer Erkrankungen zur Parodontitis schlossen, dass es auch Zusammenhänge zu COVID-19 geben müsse. Des Weiteren gilt es darauf hinzuweisen, dass bei den meisten Veröffentlichungen kein Peer-Review-Verfahren angewandt wurde, wodurch die Aussagekraft dieser Artikel infrage gestellt werden kann. Da das Virus erst seit kurzer Zeit in der Bevölkerung zirkuliert, sind die meisten Zusammenhänge erst ansatzweise erforscht. Dank der globalen Vernetzung ist es jedoch relativ zügig gelungen, den Aufbau und die Übertragungswege des SARS-CoV-2-Virus zu beschreiben, was für den Verlauf der Pandemie bedeutsam war.

Es wurde auch auf die Relevanz der Mundhöhle bei der Virusübertragung und Verbreitung eingegangen. Einige Autoren verwiesen auf die parodontale Tasche, die als mögliches Reservoir für das SARS-CoV-2-Virus agieren könnte<sup>2,3,5,13</sup>. Dies erschien plausibel, da andere Virusarten wie z. B. das Herpes-simplex- oder das Epstein-Barr-Virus in parodontalen Taschen nachweisbar sind<sup>2</sup>. Doch ist das Coronavirus nicht nur in der parodontalen Tasche festzustellen, sondern auch im Speichel. Darauf Bezug nehmend wird aktuell in unterschiedlichen Studien die antivirale Wirkung von Mundspüllösungen auf die Reduktion der Viruslast in der Mundhöhle analysiert. So zeigten die Untersuchungen von Meister et al. die beste Wirksamkeit für die

alkoholhaltigen Mundspüllösungen<sup>14</sup>. Die meist ausgesprochene Empfehlung für die aktuelle klinische Anwendung liegt bei Povidon-Iod, Cetylpyridiniumchlorid und Wasserstoffperoxid, auch wenn die Datenlage noch schwach erscheint<sup>13</sup>. Bei der weit etablierten antiseptischen Spüllösung Chlorhexidin, die antibakteriell wirkt und plaque- sowie entzündungshemmende Eigenschaften aufweist, ist die Wirksamkeit gegenüber SARS-CoV-2 jedoch umstritten. Laboruntersuchungen zeigten, dass bei einer 0,02%igen Konzentration die Wirkung von Chlorhexidin als wenig effektiv angesehen werden kann<sup>13</sup>. Jedoch muss hier überlegt werden, dass diese Aussagen Bezug nehmen auf In-vitro-Studien und dass die normal gebräuchliche Konzentration der Chlorhexidin-Spüllösung in der klinischen Anwendung um ein 10-faches höher ist. Hinzu kommt, dass die antibakterielle Wirkung einen weiteren Nutzen für den Patienten haben könnte. Denn es ist bekannt, dass parodontalpathogene Bakterien durch Aspiration in die unteren Atemwege gelangen und dort weitere Entzündungen auslösen können<sup>4,30</sup>.

Auch aus vorhergehenden Epidemien wie SARS im Jahr 2003 und Influenza A (H1N1) im Jahr 2009 weiß man, dass eine bakterielle Koinfektion zu Komplikationen während der Erkrankung führen kann. Eine Mehrzahl der Patienten starb damals an bakteriellen Superinfektionen<sup>4</sup>. Dies lässt sich in ähnlicher Weise auch auf die COVID-19-Erkrankung projizieren. Denn auch hier kann eine bakterielle Koinfektion bei Erkrankten mit schwerer Verlaufsform zusätzlich zum Zytokinsturm (s. unten) festgestellt werden<sup>32</sup>. Zudem sind bei diesen Patienten orale Bakterien in der Lungenflüssigkeit nachweisbar, was höchstwahrscheinlich mit der Aspiration der Mikroorganismen zu erklären ist. Dies zeigte sich vor allem bei Patienten, die beatmet werden mussten oder längere Zeit in Kliniken behandelt wurden. Durch fehlende oder unzureichende Mundhygienemaßnahmen dieser Patienten konnten sich die pathogenen Bakterien im parodontalen und supragingivalen Biofilm rasch vermehren und somit zu einer Dysbiose führen, was wiederum kritisch für den weiteren Verlauf der COVID-19-Erkrankung zu sehen ist<sup>4</sup>. Auch hier verweisen die Autoren auf die Wichtigkeit einer guten Mundhygiene, da sich so die Anzahl der Bakterien im Mundraum reduzieren ließe, die potenziell aspiriert werden könnte<sup>4,37</sup>.

Ein weiterer Verbreitungsweg der Bakterien ist die Ausbreitung von der Mundhöhle in den Blutkreislauf<sup>2,9</sup>. Um dies zu verhindern, wird auf die große Bedeutung der intakten gingivalen, epithelialen Barriere des Parodonts verwiesen.

Ist diese intakt, also im Zustand eines gesunden Parodontiums, können pathogene Viren und Bakterien in deutlich geringerer Menge in die Blutbahn gelangen<sup>24</sup>. Umgekehrt zeigt sich bei kompromittierter parodontaler Gesundheit der deutliche Anstieg verschiedener Entzündungsmediatoren auf der Grundlage der bakteriellen Invasion. Bei Parodontitis können daher diese Bakterien und Viren verstärkt in den Blutkreislauf gelangen. Wichtige proinflammatorische Mediatoren bei einer Parodontitis sind Interleukin (IL)-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ . Diese sind ebenfalls bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten vermehrt feststellbar<sup>9</sup>. In einigen schweren COVID-19-Erkrankungsfällen kam es zu einer fehlregulierten, überschießenden Immunantwort, welche eine ausufernde Bildung von proinflammatorischen Zytokinen auslöste. Dieser Vorgang wird in mehreren Studien als „Zytokinsturm“ beschrieben, der mitunter für diverse schwerwiegende Komplikationen der COVID-19-Erkrankung verantwortlich gemacht wird<sup>18,9,32,38</sup>. Da mit dem Auftreten einer Parodontitis die oben genannten Entzündungsmediatoren im Sinne einer überschießenden dekompenzierten Immunreaktion freigesetzt werden<sup>20</sup>, kann ein Zusammenhang zwischen der Immunreaktion des Wirts auf die Parodontitis und der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung angenommen werden. Jedoch ist die Rolle der Parodontitis bei der Entstehung eines Zytokinsturms mit multiplem Organversagen noch nicht abschließend geklärt, denn auch andere systemische Allgemeinerkrankungen führen zu erhöhten Zytokinwerten im Blut. So ist beispielsweise bei Diabetes-Typ-II-Patienten der IL-6-Wert erhöht<sup>33</sup>. Diese Vorerkrankung ist in zweierlei Hinsicht interessant, da sie eine Parodontitis verschlechtern, aber auch eine mögliche Entstehung beeinflussen kann. In der neuen Klassifikation ist diese Vorerkrankung ein wichtiger Entscheidungsfaktor für die Verlaufsgeschwindigkeit des parodontalen Abbaus („Grading“). Gleiches gilt für den Hauptrisikofaktor Rauchen. Deshalb gehen manche Studien davon aus, dass Raucher eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung aufweisen könnten, auch wenn hier die Evidenz bisher eher schwach ist<sup>26</sup>.

Es gibt noch weitere Vorerkrankungen, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Parodontitis und/oder einer schweren Erkrankungsform von COVID-19 vermuten lassen, allerdings ist ein eindeutiger Zusammenhang nicht beschrieben. Die Autoren äußern ihre Vermutungen relativ vage: „It is possible that individuals with obesity and Periodontitis have an increased risk [...]“ oder „Relationship

between smoking and severity of COVID-19 illness is not completely clear“<sup>26</sup>. Es ist davon auszugehen, dass mögliche Zusammenhänge noch erforscht werden und darauf aufbauend zukünftig valide Aussagen getroffen werden können. Die orale Gesundheit sollte daher im Fokus weiterer Studien bleiben, da sich bereits in vielfältigen systemischen Zusammenhängen diese wechselseitigen Beziehungen haben zeigen lassen.

In den inkludierten Studien wird appelliert, das Augenmerk auf den Erhalt oder die Etablierung einer guten Mundhygiene zu richten, da die orale bzw. parodontale Gesundheit einen präventiven Nutzen für die gesamte Bevölkerung mit sich bringt. Dies lässt sich anschaulich an der COVID-19-Sterblichkeitsstatistik zeigen. Die Sterberate in Bezug auf COVID-19-Erkrankungen war in den europäischen Ländern erhöht, die keine staatlich unterstützten Mundhygieneprogramme anbieten (Belgien, Spanien, Italien), wohingegen eine niedrige Mortalität in den EU-Ländern Norwegen, Österreich und Deutschland zu sehen war, die gut etablierte Mundhygieneprogramme bereitstellen<sup>24</sup>. Es gilt zu bedenken, dass in anderen Ländern eine andere Struktur des Gesundheitssystems vorliegt und die medizinische Versorgung selbst in Europa von Land zu Land sehr unterschiedlich ist.

Trotzdem könnte eine Verbesserung der Mundhygiene, z. B. für bereits hospitalisierte Patienten, nützlich sein, da mit der Etablierung guter Mundhygienemaßnahmen eine deutliche Verbesserung der Diagnose bei genau dieser Risikogruppe beschrieben wird<sup>5</sup>. Verständlicherweise sollte die Mundhygiene bei diesen Personen nicht der Mittelpunkt der Behandlung sein, da das systemische Geschehen deutlich komplexer und weitreichender ist als die alleinige Mundhygiene. Trotzdem sollte mehr Aufklärung über die Zusammenhänge zwischen der allgemeinen und der Mundgesundheit stattfinden, da bereits ein Minimalprogramm an Mundhygiene einen großen Mehrwert für diese Patienten bieten würde. Denn Mundhygienemaßnahmen, die etwa alle 3 Tage stattfinden, können der Entstehung und Etablierung einer Gingivitis vorbeugen<sup>23</sup>. Hinzu kommt, dass sich einige Erkrankungen erst in der Mundhöhle manifestieren, bevor systemische Auswirkungen im Körper beobachtet werden können. Dazu zählt auch die COVID-19-Erkrankung. Coke et al. berichteten, dass das SARS-CoV-2-Virus früher im Speichel nachweisbar ist, als dass Schädigungen an der Lunge bemerkt werden. Die Autoren sprechen der Mundhöhle eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Diagnose und Therapie dieser Erkrankung zu. Außerdem legten die Autoren dar, dass 45 % der COVID-19-

Patienten orale Manifestationen bemerkten. Dazu zählen Geschmacks- und Geruchsverlust und Bläschenbildung an der Zunge<sup>8</sup>. Damit ähnelt COVID-19 anderen Viruserkrankungen, die sich ähnlich dem SARS-CoV-2-Virus in der Mundhöhle manifestieren. Zwei Beispiele unter vielen wären das Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 und das Herpes-Zoster-Virus<sup>21</sup>.

Da Routinekontrollen beim Zahnarzt deutlich häufiger stattfinden als bei Ärzten anderer Fachbereiche, erscheint die Frühdiagnostik durch den Zahnmediziner besonders wichtig. Frühzeitig erkannt können auch im Fall einer Parodontitis bessere Therapieergebnisse erzielt werden als bei fortgeschrittenen Formen der Erkrankung<sup>22,40</sup>.

Schließlich konnte in einigen wenigen Studien ein Zusammenhang zwischen parodontalem Gesundheitszustand und der Schwere eines COVID-19-Krankheitsverlaufs belegt werden. Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie konnten zeigen, dass orale Mikroorganismen den COVID-19-Krankheitsverlauf beeinflussen könnten. Takahashi et al. zeigten erstmalig auf zellulärer Ebene, dass die Expression von Angiotensin-konvertierendem Enzym (ACE)-2 – durch Mikroorganismen induziert – nachweisbar ist. Mittelpunkt der Studie war das parodontopathogene Bakterium *Fusobacterium nucleatum*. Die durch das *Fusobacterium nucleatum* gesteigerte Expression des ACE-2 und des IL-6 und IL-8 in Epithelzellen des respiratorischen Trakts zeigen, dass eine durch schlechte Mundhygiene erhöhte Anzahl parodontopathogener Keime den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung negativ beeinflussen kann<sup>38</sup>. Das bisher aussagekräftigste Ergebnis konnte in der Fall-Kontroll-Studie von Marouf et al. präsentiert werden. Hier wurde gezeigt, dass Patienten mit schweren Formen der Parodontitis signifikant häufiger COVID-19-Komplikationen erlitten als Patienten mit milden Formen der Parodontitis oder mit gesundem parodontalen Zustand. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem alleinigen Vorliegen einer Parodontitis und Patienten mit Parodontitis und zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Raucher, Diabetiker, Ältere) belegt werden. Dies war auch unabhängig von anderen Vorerkrankungen zu sehen. Es wurde deutlich, dass bei Nichtrauchern, die eine Parodontitis aufwiesen, der Bedarf an zusätzlicher Beatmung signifikant erhöht war. Dies zeigt, dass Parodontitis als unabhängiger Risikofaktor zu bewerten ist. Außerdem hatten ca. 13 % der Studienteilnehmer mit Parodontitis COVID-19-Komplikationen. Demgegenüber stehen ca. 2 % der Studienteilnehmer, die ohne parodontale Erkrankung COVID-19-Komplikationen erlitten. Anhand

dieser Ergebnisse wurde deutlich, dass die Parodontitis ein erhöhtes Risiko für alle untersuchten COVID-19-Komplikationen wie die Aufnahme auf Intensivstationen, die künstliche Beatmung oder gar den Tod darstellte<sup>18</sup>.

Dieses Forschungsergebnis stützt die Hypothese dieser Arbeit, wobei die Autoren die Aussagekraft ihrer Studie bislang noch differenziert betrachten. Als Diagnostikinstrument wurde zwar die neue Klassifikation der Parodontitis verwendet, jedoch nur mithilfe eines einzelnen Parameters. Dies schränkt die Genauigkeit der Diagnostik ein. Zur besseren Bewertung erfolgte die Diagnosestellung durch zwei unabhängige Untersucher. War damit kein eindeutiges Ergebnis zu erzielen, wurde ein weiterer, verblindeter Gutachter hinzugezogen, um sich auf ein eindeutiges Ergebnis festlegen zu können. Aufgrund der geringen Datenlage verweisen die Forscher auf die Notwendigkeit zukünftiger Interventionsstudien, um den Einfluss der Parodontitis bzw. der Parodontitistherapie und die Zusammenhänge mit COVID-19 noch besser verstehen zu können. Sollten weitere Nachweise für diese Zusammenhänge Belege liefern, wird der Etablierung und Aufrechterhaltung der parodontalen Gesundheit eine wichtige Rolle zugesprochen.

## Fazit

Mit dieser Literaturübersicht konnte gezeigt werden, dass verschiedene Risikofaktoren auf die Etablierung einer schweren Form der COVID-19-Erkrankung Einfluss nehmen. Dass die orale Gesundheit eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die systemische Gesundheit haben kann, war schon zuvor bekannt. In Zeiten der Pandemie erscheint die orale Gesundheit deshalb wichtiger denn je. Denn bei guter oraler Gesundheit zeigten sich weniger schwerwiegende COVID-19-Krankheitsverläufe als bei kompromittierter parodontaler Gesundheit. Die sekundärprophylaktischen Maßnahmen, die sich gegen die Gingivitis richten, wirken sich damit nicht nur als primärprophylaktische Maßnahme gegen die Entstehung einer Parodontitis aus, sondern können ebenso für die systemische Gesundheit gewertet werden. Da einige Forscher vermuten, dass uns die Pandemie noch einige Jahre beschäftigen wird, wären In-vitro- und In-vivo-Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Beobachtungszeit sowie – wenn ethisch vertretbar – unter evidenzbasierten Bedingungen wünschenswert, um weitere Zusammenhänge zwischen dem parodontalen Gesundheitszustand und der COVID-19-Erkrankung verdeutlichen zu können.

## Literatur

1. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol* 2022;93(4):584–590.
2. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses* 2020; 143:109907.
3. Bansal K, Kumar S. Mutational cascade of SARS-CoV-2 leading to evolution and emergence of omicron variant. *Virus Res* 2022;315:198765.
4. Bao L, Zhang C, Dong J et al. Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Front Microbiol* 2020;11:1840.
5. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J* 2020;43(4): 325–327.
6. BZÄK. Sars-CoV-2/COVID 19, 2022. Internet: <http://www.bzaek.de/berufsausbildung/sars-cov-2covid-19.html>. Abruf: 15.04.2022.
7. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010;81(12):1708–1724.
8. Coke CJ, Davison B, Fields N. SARS-CoV-2 Infection and oral health: Therapeutic opportunities and challenges. *J Clin Med* 2021;10 (1):156.
9. Elisetti N. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? *Med Hypotheses* 2021;146: 110355.
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126(10):1456–1474.
11. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 2020. Internet: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Abruf: 15.04.2022.
12. Gupta S, Mohindra R, Singla M et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig* 2022;26(2):1361–1374.
13. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Investig* 2020;24(8):2925–2930.
14. Hufert F, Spiegel M. Coronaviren: Von der banalen Erkältung zum schweren Lungenversagen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020;168:488–501.
15. Johns Hopkins University. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE), 2021. Internet: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Abruf: 15.04.2022.
16. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS et al. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: A meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006;20(1):59–68.
17. Maria de Souza G, Willy Douglas de Oliveira D, Santos Lages F et al. Relationship between bariatric surgery and periodontal status: A systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(8):1205–1216.
18. Marouf N, Cai W, Said KN et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 48(4):483–491.
19. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis* 2020;222(8):1289–1292.
20. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 2015;69(1):7–17.
21. Nasemann T. Die Viruskrankheiten der Mundschleimhaut. *Arch Otorhinolaryngol* 1976;213,333–362.
22. Papapanou P, Sanz M, Buduneli N. Consensus report: Periodontitis. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1): S173–S182 and *J Clin Periodontol* 2018;45(Suppl 20):S162–S170.
23. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontol Res* 1975;10(2):51–64.
24. Pfützer A, Lazzara M, Jantz J. Why do people with diabetes have a high risk for severe covid-19 disease? A dental hypothesis and possible prevention strategy. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4):769–771.
25. Pischon N, Heng N, Bernimoulin J et al. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent* 2007;35(5): 400–409.
26. Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses* 2020;144:109969.
27. Räisänen IT, Umeizudike KA, Pärnänen P et al. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Med hypotheses* 2020;144:110276.
28. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 (a), 2021. Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html?fbclid=IwAR0JXVpriSypP-rKYItFFL-3DQfPNBoaREWSVmKxXWZCpvAOX9HxqirlBgo](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?fbclid=IwAR0JXVpriSypP-rKYItFFL-3DQfPNBoaREWSVmKxXWZCpvAOX9HxqirlBgo). Abruf: 15.04.2022.
29. Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19, 2022. Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Risikobewertung.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html). Abruf: 15.04.2022.
30. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang N. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: Update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35(8):398–409.
31. Salzberger B, Buder F, Lampl B et al. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. *Der Internist* 2020;61:782–788.
32. Sampson V, Kamona N, Sampson, A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *Br Dent J* 2020;228(12): 971–975.
33. Schultz O, Oberhauser F, Saech J et al. Die Inhibition von Interleukin-6 verbessert die Insulinsensitivität und senkt die Lipoprotein (a) Serumkonzentration beim Menschen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2010;5:P93.
34. Schwendicke F, Dörfer C, Meier T. Global smoking-attributable burden of periodontal disease in 186 countries in the year 2015. *J Clin Periodontol* 2018; 45(1):2–14.

35. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405–407.
36. Sjogren P, Nilsson E, Forsell M, Johansson O, Hoogstraate J. Eine systematische Überprüfung der präventiven Wirkung der Mundhygiene auf Pneumonien und Infektionen der Atemwege bei älteren Menschen in Krankenhäusern und Pflegeheimen: Wirkung, Schätzungen und methodische Qualität von randomisierten kontrollierten Studien. *J Am Geriatr Soc* 2008;56 (11):2124–2130.
37. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N et al. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci* 2020;3;63(1):1–3.
38. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and proinflammatory cytokines induced by the periodontopathic bacterium *fusobacterium nucleatum* in human respiratory epithelial cells. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1352.
39. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: Etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998;3(1):88–101.
40. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Framework for staging and grading the individual periodontitis case. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):S159–S172 und *J Clin Periodontol* 2018;45(Suppl 20): S149–S161.
41. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30(3): 182–192.
42. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition 42, 2021. Internet: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---1-june-2021>. Abruf: 15.04.2022.



**Katharina Kremer**

B.Sc.  
Oralchirurgie Haidhausen  
Dr. med. dent. S. Schubert  
Weißburger Platz 8  
81667 München

**Georg Gaßmann**

Prof. Dr. med. dent.  
EU|FH – Hochschule für Gesundheit | Soziales |  
Pädagogik Köln

**Katharina Kremer**

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Georg Gaßmann, E-Mail: [g.gassmann@eufh.de](mailto:g.gassmann@eufh.de)