

Nebenwirkungen alkoholhaltiger Mundspüllösungen – ein Update

Schlüsselwörter: Mundspülung, antiseptisch, Chlorhexidin, Alkohol, oropharyngeales Karzinom, Xerostomie

ZAHİ BADRAN¹
CÉLINE BORIES²
CHRISTIAN VERNER³
JULIEN DEMOERSMAN¹
ASSEM SOUEIDAN⁴

¹ AHU, Département de Parodontologie-ERT 2004, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Nantes

² Interne en Odontologie, CHU de Nantes

³ MCU-PH, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Nantes

⁴ PU-PH, Département de Parodontologie, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Nantes

Korrespondenzadresse

Prof. Assem Soueidan
1 place Alexis Ricordeau
44042 Cedex 1, Nantes, France
E-Mail:
assem.soueidan@univ-nantes.fr

Deutsche Übersetzung:
Thomas Vauthier

Zusammenfassung Antiseptische Mundspüllösungen werden in der Zahnmedizin häufig verschrieben. Zudem werden sie mehr und mehr langfristig als ergänzende Massnahme zur täglichen Mundhygiene verwendet. Die Beimischung von Alkohol (Äthanol) in der Mehrzahl der Mundspülungen weckt eine gewisse Beunruhigung seitens der Zahnärzte und der Patienten betreffend mögliche Nebenwirkungen solcher Produkte. Unter den potenziellen Risiken werden vorab das Auftreten von oropharyngealen Karzinomen, Xerostomie, Entzündungen der Schleimhäute und

einer verzögerten Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen genannt. Obwohl verschiedene Studien die Zusammenhänge zwischen alkoholhaltigen Mundspüllösungen und Karzinomen des Mund-Rachen-Raums untersucht haben, gibt es bis anhin keine evidenzbasierte Daten, die eine solche Assoziation wissenschaftlich belegen. Alkohol scheint das Auftreten einer Xerostomie nicht zu begünstigen. Zusätzliche Untersuchungen sollten das karzinogene Potenzial von Alkohol in antiseptischen Mundwässern genauer erforschen und dessen Nutzen in solchen Produkten abklären.

Einleitung

Antiseptische Mundspüllösungen (ASM) werden häufig im Rahmen von parodontalen Behandlungen, bei Verletzungen oder Entzündungen der Mundschleimhaut oder zur Prävention postoperativer Infektionen nach chirurgischen Eingriffen angewendet. Gemäss den zur Zeit verfügbaren Literaturdaten werden zur Kontrolle und Prävention der parodontalen Infektion die grösstmögliche Reduzierung oder Beseitigung aller bakteriellen Herde in der gesamten Mundhöhle (DANSER ET AL. 1996; TANNER ET AL. 2006) gefordert. Diese Ziele bedingen eine langfristige Verwendung von ASM als adjuvante Massnahme der täglichen Mundhygiene (SILVERMAN & WILDER 2006).

Die Mehrzahl der erhältlichen ASM enthalten pharmazeutisch reinen, denaturierten Alkohol als Excipiens (7–26%) (Abb. 1). Die Hauptaufgabe des Äthanols ist, die für den Geschmack

verantwortlichen Moleküle oder aktive Wirkstoffe löslich zu machen und dadurch ihre biologische Verfügbarkeit zu verbessern.

Die Beimischung von Alkohol ist möglicherweise ein Grund dafür, dass Zahnärzte Bedenken haben, solche ASM zu verschreiben. Sie befürchten, Alkohol sei ein Risikofaktor für die Entstehung von oropharyngealen Karzinomen (OPC) (LLEWELYN 1994). Zudem wird Alkohol manchmal als möglicher Auslöser von Entzündungen der Mundschleimhaut angeführt, welcher die Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen verzögern könnte. Ausserdem wird vermutet, Alkohol in den ASM könne als potenzielle Nebenwirkung Mundtrockenheit oder Xerostomie bewirken.

In der vorliegenden Arbeit erläutern die Autoren die aktuell verfügbaren Daten zu vermuteten Zusammenhängen zwischen dem Auftreten oropharyngealer Karzinome und der Anwendung

Abb. 1 Nicht vollständige Liste verschiedener in Frankreich verkaufter Mundspüllösungen und ihr jeweiliger Alkoholgehalt.

Markenname	Aktiver Wirkstoff	Alkoholgehalt
Collunovar®	Chlorhexidin	ohne Alkohol
Corsodyl®	Chlorhexidin	5,52 g/100 ml
Eludril®	Chlorhexidin	33,77 g/100 ml
Paroex®	Chlorhexidin	ohne Alkohol
Periogard®	Chlorhexidin	9,07 g/100 ml
Prexidine®	Chlorhexidin	10 g/100 ml
Listerine® Original	Ätherische Öle	21,22 g/100 ml
Listerine® Menthol	Ätherische Öle	17,91 g/100 ml
Meridol®	Aminfluorid/Zinnfluorid	ohne Alkohol
Givalex®	Hexetidin	45,76 g/100 ml
Hextril®	Hexetidin	4,33 g/100 ml

alkoholhaltiger antiseptischer Mundspüllösungen (AASM) sowie deren vermuteten Nebenwirkungen.

AASM und OPC

Es wird angenommen, dass der ätiopathologische Zusammenhang zwischen alkoholhaltigen antiseptischen Mundspüllösungen (AASM) und oropharyngealen Karzinomen (OPC) darauf basiert, dass die Bakterien im oralen Biofilm die Fähigkeit besitzen, Äthanol in Acetaldehyd zu verstoffwechseln (LACHENMEIER ET AL. 2009). Letzteres gilt als potenziell karzinogen, und seine Einlagerung in der Mundschleimhaut könnte Krebs auslösen und/oder dessen Entstehung begünstigen (McCULLOUGH & FARAH 2008; MEURMAN & UITTAMO 2008). Dieses ätiopathogene Schema ist jedoch nicht unumstritten (TIL ET AL. 1988). Der mutagene Effekt von Acetaldehyd ist beim Menschen bis anhin nicht evidenzbasiert wissenschaftlich belegt (IARC 1999).

Verschiedene epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von OPC und der täglichen Verwendung von AASM nahegelegt (WEAVER ET AL. 1979; WYNDER ET AL. 1983). Die meistzitierte Studie ist jene des amerikanischen National Cancer Institute (WINN ET AL. 1991). In dieser Studie kamen die Autoren zum Schluss, dass Anwender von AASM mit einer Konzentration von mehr als 25% Alkohol ein grösseres Risiko aufwiesen, an einem OPC zu erkranken. Laut dieser Studie ist bei regelmässiger Verwendung von ASM mit hohem Alkoholgehalt das Risiko des Auftretens eines OPC 40% bei Männern und 60% bei Frauen. Die in der Studie gesammelten Daten wurden jedoch etwas später noch einmal einer kritischen Analyse unterzogen (COLE ET AL. 2003). Diese zeigte, dass in der Gruppe der Patienten mit OPC im Zusammenhang mit AASM 6,6% der Männer und 12,6% der Frauen an Krebsformen erkrankt waren, die nicht von den Schleimhäuten abstammen konnten (Adenokarzinome, Hodgkin-Lymphom...), womit der Kontakt mit dem Alkohol in den AASM als begünstigender Faktor für die Entstehung dieser Krebsformen auszuschliessen wäre. Zudem wurde festgestellt, dass die Korrelation zwischen nicht epithelialen OPC und der Verwendung von AASM höher war als jene der von der Schleimhaut ausgehenden Karzinome. Diese Ergebnisse widerlegen die Schlussfolgerungen der Autoren der ursprünglichen Studie.

Hingegen untersuchte eine neuere multizentrische Studie 3210 Patienten mit Karzinomen in der Mund- und Halsregion sowie 2752 Patienten als Kontrollgruppe (GUHA ET AL. 2007). Die Resultate dieser Studie zeigten, dass die tägliche Verwen-

dung von AASM ein Risikofaktor für das Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen ist (Odds Ratio [OR] = 3.40) (GUHA ET AL. 2007). Dieses erhöhte Risiko ist unabhängig vom Konsum von Alkohol und Tabak. Es ist allerdings einzuwenden, dass in dieser Untersuchung weder die Zusammensetzung noch der Alkoholgehalt der verwendeten AASM detailliert angegeben wurden. Zudem machten die Patienten mit Mundhöhlenkrebs im Zusammenhang mit der Anwendung von AASM nur gerade 0,72% (23 Fälle) aller Krebspatienten aus. Ferner ist festzuhalten, dass die Studie an einer Stichprobe von Probanden aus Lateinamerika durchgeführt wurde, wo die Mehrzahl der verkauften Mundspüllösungen eine besonders hohe Alkoholkonzentration enthalten (>20%) (McCULLOUGH & FARAH 2008).

Eine frühere Studie mit 342 Probanden aus Puerto Rico (WINN ET AL. 2001) hatte gezeigt, dass die Anwender von AASM im Vergleich zur Kontrollgruppe kein höheres Risiko für oropharyngeale Karzinome (OPC) aufwiesen (OR = 1.0). Das Risiko, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken, war jedoch in der Untergruppe der Raucher und Alkoholkonsumenten leicht erhöht. Dieses Risiko war aber im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Die Autoren schlossen aus diesen Resultaten, es gebe zwar einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen der längerfristigen Anwendung von AASM und dem Auftreten von Mundhöhlenkrebs, aber dieser sei gering und ohne schlüssige Beweise.

Auch andere Autoren kamen zum Schluss, dass keine der epidemiologischen Untersuchungen evidenzbasierte Daten für einen Zusammenhang zwischen dem Alkohol in AASM und dem Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen erbracht habe (ELMORE & HORWITZ 1995; COLE ET AL. 2003; CARRETERO PELAEZ ET AL. 2004; LEMOS & VILLORIA 2008). Diese Autoren weisen ausserdem darauf hin, dass die epidemiologischen Studien wegen verschiedener methodologischer Fehler keine Schlussfolgerungen für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von AASM und OPC zulassen. So ist beispielsweise der Einschluss von Karzinomen der Rachenhöhle in den verschiedenen Studien nicht zulässig, weil die ASM ausschliesslich im Kontakt mit der Mundhöhlenschleimhaut sind. Zudem wurden meistens keine genügend präzise Daten zum Rauchen und Alkoholkonsum erhoben (SHAPIRO ET AL. 1996).

AASM und Xerostomie

Eine Studie bei 19 Patienten mit vorbestehender Xerostomie untersuchte die Auswirkungen der Verwendung von AASM auf den Speichelfluss und die subjektive Wahrnehmung der Mund-

trockenheit. Nach einer täglichen Anwendung (3×/Tag) während 14 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Testgruppe (AASM) und der Kontrollgruppe festgestellt betreffend die Schwankung des Speichelflusses vor oder nach dem Spülen (FISCHMAN ET AL. 2004).

Eine andere Studie verglich die Schwankung des Speichelflusses nach Anwendung von AASM und einer ASM ohne Alkohol. Weder in der einen noch der anderen Gruppe wurde ein signifikanter Unterschied der Speichelflussrate im Zusammenhang mit den beiden Mundspüllösungen gefunden (KERR ET AL. 2007). Die Resultate dieser Untersuchung lassen die Vermutung zu, die Mundtrockenheit sei in erster Linie der subjektiven Wahrnehmung der Probanden zuzuschreiben.

Andere Nebenwirkungen

Bei gewissen Patienten kann es infolge der Verwendung von AASM zu Schleimhautentzündungen kommen. In den zum Thema publizierten Studien wurden bei einigen Personen leichte Desquamationen der Mundschleimhaut oder ein brennendes Gefühl beobachtet. Die Reizungen können als vorübergehendes Phänomen auftreten und sind meist abhängig von der Alkoholkonzentration in den benutzten Produkten (SILVERMAN & WILDER 2006).

Was die Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen anbelangt, zeigte eine Untersuchung an einem Ex-vivo-Modell mit menschlicher Mundhöhlenschleimhaut, dass die Anwendung von AASM (Chlorhexidin 0,1%) die Heilung der Schleimhaut nicht negativ beeinflusst. In dieser Studie erwies sich die Kombination von Chlorhexidin und Alkohol sogar günstiger in Bezug auf die Schleimhautheilung (BOISNIC ET AL. 2006).

Eine weitere In-vivo-Studie konnte zeigen, dass AASM einen schwachen, nicht signifikanten zytotoxischen Effekt auf Zellen der Mundhöhlenschleimhaut ausüben (MOHARAMZADEH ET AL. 2009). Der Kontakt von AASM mit solchen Zellen könnte auch eine leichte Erhöhung des IL-1 β , eines proinflammatorischen Zytokins, hervorrufen (MOHARAMZADEH ET AL. 2009).

Diskussion

Gewisse epidemiologische Daten lassen vermuten, es bestehe ein Zusammenhang zwischen AASM und der Entstehung von Mundhöhlenkrebs, und vom wissenschaftlichen Standpunkt aus ist diese Hypothese plausibel. Mehrere epidemiologische Untersuchungen kamen zum Schluss, AASM seien ein potenzieller Risikofaktor für das Auftreten von oropharyngealen Karzinomen (OPC). Es ist jedoch einzuwenden, dass diese Studien keine Angaben, weder zur Zusammensetzung noch zum Alkoholgehalt, der untersuchten AASM enthielten. Zudem wurden weder die Dauer noch die Häufigkeit der Anwendung durch die in diesen Studien eingeschlossenen Personen festgehalten. Die zitierten Untersuchungen wurden ausserdem in Ländern durchgeführt, in denen die tägliche Verwendung

von AASM ein wichtiger Bestandteil der persönlichen Mundhygiene ist, was beispielsweise in Frankreich oder in Westeuropa noch nicht der Fall ist. Nach eingehender und kritischer Durchsicht dieser Studien vertraten verschiedene Experten die Meinung, methodologische Verzerrungen hätten zu falschen Schlussfolgerungen geführt.

In Anbetracht der heute verfügbaren Daten gibt es keinen Grund zur Annahme, der Zusatz von Alkohol in antiseptischen Mundspüllösungen sei ein relevanter Risikofaktor für die Gesundheit der Anwender. Ebenso wenig gibt es schlüssige wissenschaftliche Beweise dafür, AASM seien potenziell karzinogen (LA VECCHIA 2009).

In der Praxis scheint es sinnvoll, als Vorsichtsmassnahme den Patienten von einer länger dauernden Verwendung solcher Produkte abzuraten. Die zeitlich begrenzte Verschreibung von AASM als Unterstützung der Mundhygiene scheint jedoch für den Patienten kein Risiko darzustellen. Im Übrigen sind das tägliche Zähneputzen und die mechanische Elimination der Plaque in den Zahnzwischenräumen nach wie vor die Pfeiler einer ausreichenden Mundhygiene zum Erhalt der oralen Gesundheit.

Was das Gefühl der Mundtrockenheit anbelangt, scheint der Alkohol keinen Einfluss auf die Speichelflussrate zu haben. In einigen Studien wurde, jedoch nur in Einzelfällen, über unangenehme Nebenwirkungen nach Verwendung von AASM berichtet (Reizungen der Schleimhaut, brennendes Gefühl, Geschmacksveränderungen). Anscheinend ist das Auftreten solcher Beschwerden proportional zum Alkoholgehalt in den einzelnen AASM. Hingegen hat eine klinische Studie gezeigt, dass die Verwendung von ASM ohne Alkohol (Chlorhexidin 0,2%) während einer Woche zu ähnlichen Nebenwirkungen führte wie ein Placebo (GURGAN ET AL. 2006).

Es ist darauf hinzuweisen, dass alkoholhaltige Mundspüllösungen bei Probanden unter Alkoholentzug mit Disulfiram (Esperal[®], in der Schweiz: Antabus[®]) die typischen aversiven Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Flush etc.) auftreten können. Deshalb muss in solchen Situationen von der Verschreibung von AASM dringend abgeraten werden.

Ausserdem besteht die Gefahr, dass Personen, denen der Konsum von Alkohol verboten ist (Angehörige des Militärs, Gefangene in Haftanstalten etc.) AASM als Ersatz für alkoholhaltige Getränke missbrauchen (MCLAY ET AL. 2009).

Zum Schluss bleibt festzuhalten, dass der Zusatz von Alkohol die Wirksamkeit von ASM nicht signifikant verbessert, was die Plaquehemmung und/oder die Entzündung der Gingiva anbetrifft (CARRTERO PELAEZ ET AL. 2004; VAN STRYDONCK ET AL. 2005; LORENZ ET AL. 2006). Dies stellt die Rolle der Beimengung von Alkohol in der Zusammensetzung antiseptischer Mundspüllösungen grundsätzlich infrage. In weiteren Studien sollte eine allfällige karzinogene Wirkung des Alkohols in AASM genauer untersucht werden, ebenso wie die Frage, ob der Zusatz von Äthanol in solchen Produkten wirklich sinnvoll ist.

Literatur siehe Text französisch, Seite 606.