

DISSERTATION

Parodontaler und dentaler Status nach Lebertransplantation im
postoperativen Langzeitverlauf

Periodontal and dental status after liver transplantation – a follow-up
cohort

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anja Viktorov

Erstbetreuer: Prof. Dr. Henrik Dommisch
Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGEN	9
ABSTRAKT	11
ABSTRACT	12
1. EINLEITUNG	14
1.1. EINLEITUNG ZUR LEBERTRANSPLANTATION	14
1.1.1. <i>Geschichte der Lebertransplantation</i>	14
1.1.2. <i>Kennzahlen zur Lebertransplantation</i>	15
1.1.3. <i>Indikationen und Kontraindikationen einer Lebertransplantation</i>	16
1.1.4. <i>Wirkungsweise einzelner Immunsuppressiva</i>	17
1.1.5. <i>Risiken und Spätfolgen der Immunsuppression</i>	20
1.2. EINLEITUNG ZAHN-, MUND- UND KIEFERERKRANKUNGEN	21
1.2.1. <i>Karies</i>	21
1.2.2. <i>Parodontitis</i>	22
1.2.3. <i>Mundgesundheit in Deutschland</i>	23
1.2.4. <i>Risiken und Spätfolgen aus zahnärztlicher Sicht</i>	24
1.2.5. <i>Fragestellung und Hypothesenformulierung</i>	26
2. MATERIAL UND METHODEN	27
2.1. ADMINISTRATIVE VORBEREITUNG	27
2.2. PATIENT*INNEN	28
2.3. FRAGEBOGEN	28
2.3.1. <i>Transplantationsgrund</i>	28
2.3.2. <i>Zeit nach Lebertransplantation</i>	29
2.3.3. <i>Immunsuppressiva</i>	29
2.3.4. <i>Raucheranamnese</i>	29
2.3.5. <i>Body-Mass-Index</i>	29
2.3.6. <i>Charlson-Comorbidity-Index</i>	30
2.4. ZAHNÄRZTLICHER BEFUND	31
2.4.1. <i>Decayed Missed Filled Teeth/ Surfaces</i>	31
2.5. PARODONTALER BEFUND	32
2.5.1. <i>Attachmentstatus</i>	32
2.5.2. <i>Parodontale Diagnose</i>	33
2.6. STATISTIK	33
3. ERGEBNISSE	36
3.1. AUSWAHL DER PATIENTENKOHORTE	36
3.2. DESKRIPTIVE ERGEBNISSE	36
3.2.1. <i>Demografie des Patientenkollektivs</i>	36
3.2.2. <i>Tabakkonsum, Body-Mass-Index und Charlson-Comorbidity-Index des Patientenkollektivs</i>	38
3.2.3. <i>Indikation zur Lebertransplantation</i>	40
3.2.4. <i>Immunsuppressiva</i>	41
3.2.5. <i>Zahnstatus</i>	45
3.2.6. <i>Parodontaler Befund</i>	45
3.3. SCHLIEßENDE STATISTIK	48
3.3.1. <i>Decayed Missed Filled Teeth/Surfaces (DMFT/DMFS), Anzahl der fehlenden Zähne, Füllungen und Karies und Zeit nach Lebertransplantation</i>	48
3.3.2. <i>Parodontitisstadien und Zeit nach Lebertransplantation in 5-Jahres-Kategorien</i>	48
3.3.3. <i>Sonderungstiefen und klinischer Attachmentverlust und die Zeit nach Lebertransplantation</i>	52
3.3.4. <i>Subhypothesen</i>	54
4. DISKUSSION	55
	3

4.1.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	55
4.1.1.	<i>Deskriptive Ergebnisse</i>	55
4.1.2.	<i>Diskussion der zahnmedizinischen Variablen</i>	57
4.2.	STÄRKEN UND LIMITATIONEN	64
4.2.1.	<i>Untersuchungsbedingungen</i>	64
4.2.2.	<i>Patientenkohorte</i>	65
4.2.3.	<i>Untersuchungsmethoden</i>	65
4.3.	FAZIT	67
	LITERATURVERZEICHNIS	68
	ANHÄNGE	78
	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	93
	LEBENS LAUF	94
	DANKSAGUNG	96
	BESCHEINIGUNG	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Wirkmechanismus der Immunsuppressiva auf Zellebene nach Jorga	18
Abbildung 2	Gesundes Parodontium (adaptiert nach https://www.dgparo.de)	22
Abbildung 3	Parodontitis (adaptiert nach https://www.dgparo.de)	22
Abbildung 4	Flussdiagramm zur Rekrutierung des Patientenkollektivs	37
Abbildung 5	Histogramm des BMI (Body-Mass-Index) mit Gauß-Normalverteilungskurve)	40
Abbildung 6	Relative Häufigkeiten des Charlson-Comorbidity-Index aufgeteilt nach Geschlecht	41
Abbildung 7	Ätiologie der Lebererkrankung aufgeteilt nach binärem Geschlecht	42
Abbildung 8	Klinische Einteilung der Transplantation aufgeteilt nach Geschlecht	43
Abbildung 9	Vergleich kurzwirkender (Prograf®) und langwirkender (Advagraf® und Envarsus®) Immunsuppressiva in Prozent	44
Abbildung 10	Vergleich Monotherapie und Dualtherapie der Immunsuppression in Prozent	44
Abbildung 11	Prozentualer Anteil der Parodontitisstadien aufgeteilt nach Geschlecht	47

Abbildung 12	Median und Streuungsmaße der mittleren Sondierungstiefe aufgeteilt nach Geschlechtern	48
Abbildung 13	Median und Streuungsmaße des mittleren Attachmentverlustes aufgeteilt nach Geschlechtern	48
Abbildung 14	Häufigkeiten DMFT im Histogramm mit Normalverteilungskurve (DMFT- decayed missed filled teeth)	50
Abbildung 15	Häufigkeiten DMFS im Histogramm mit Normalverteilungskurve (DMFS- decayed missed filled surfaces)	50
Abbildung 16	Absolute Häufigkeiten im Balkendiagramm verschiedener Parodontitisstadien, stratifiziert in 5-Jahres-Kategorien Zeit nach Lebertransplantation	52
Abbildung 17	Mittelwerte von Sondierungstiefen und klinischem Attachmentverlust, stratifiziert in 5-Jahres-Kategorien Zeit nach Lebertransplantation	53
Abbildung 18	Histogramm der mittleren Sondierungstiefen mit Normalverteilungskurve	54
Abbildung 19	Histogramm des mittleren Attachmentverlustes mit Normalverteilungskurve	54
Abbildung 20	Schematische Darstellung der Entzündungskaskade des angeborenen und adaptiven Immunsystems adaptiert nach G. Hajishengallis	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Immunsuppressive Substanzen mit Wirkmechanismus und Nebenwirkungen modifiziert nach Kroy	19
Tabelle 2	Punktwerte zur Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex	31
Tabelle 3	Parodontitis Staging nach Papapanou et al., 2018	35
Tabelle 4	Parodontitis Grading nach Papapanou et al., 2018	36
Tabelle 6	Kennzahlen der Patientenkohorte in Bezug auf das Alter bei Lebertransplantation und bei zahnärztlicher Untersuchung	35
Tabelle 7	Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen zur Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex	40
Tabelle 8	Demographische Daten, Lebensweise und Lebererkrankungen der Kohorte stratifiziert nach Geschlecht	45
Tabelle 9	Fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen, DMFT/S (decayed missed filled teeth/ surfaces)	46
Tabelle 10	Mittelwerte und Standardabweichung der Variablen DMFT (decayed missed filled teeth,) fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen und Zeit nach Lebertransplantation	51
Tabelle 11	Kruskal-Wallis-Test DMFT, DMFS, fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen gruppiert nach 5-Jahres-Kategorien Zeit post LT (DMFT/S, decayed missed filled teeth/surfaces; df, Anzahl der Freiheitsgrade; Kruskal-Wallis-H, Chi-Quadrat-Teststatistik)	51

Tabelle 12	Kreuztabelle Parodontitisstadium und Zeit nach Lebertransplantation	52
Tabelle 13	Kruskal-Wallis-Test für Parodontitisstadien und Zeit post LT (LT, Lebertransplantation; df, Anzahl der Freiheitsgrade; Kruskal-Wallis-H, Chi-Quadrat-Teststatistik	53

Abkürzungen- alphabetisch sortiert:

Abb.	–	Abbildung
ANOVA	–	Analysis of variance (deutsch: Varianzanalyse)
BMI	–	Body-Mass-Index
BOP	–	Bleeding on Probing (deutsch: Sondierungstiefen)
CAL	–	Clinical Attachment Loss (deutsch: Attachmentverlust)
CCI	–	Charlston-Comorbidity-Index
CMV	–	Zytomegalievirus
CNI	–	Calcineurininhibitoren
DMFS	–	Decayed Missed Filled Surfaces (deutsch: kavitierte, fehlende restaurierte Zähne)
DMFT	–	Decayed Missed Filled Teeth (deutsch: kavitierte, fehlende restaurierte Zähne)
DSM V	–	Deutsche Mundgesundheitsstudie 5. Studie
DSO	–	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ESA	–	Epidemiologische Suchtsurvey
GEDA	–	„Gesundheit in Deutschland aktuell“
GR	–	Gingiva-Rezession
HBV	–	Hepatitis-B-Virus
HCC	–	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	–	Hepatitis-C-Virus
HU	–	High Urgency
IDZ	–	Institut Deutscher Zahnärzte
IL	–	Interleukin
ILTS	–	International Liver Transplantation Society
LG	–	Lockerungsgrad
LT	–	Lebertransplantation
LTx	–	Zeitpunkt der Lebertransplantation
M	–	Mittelwert
MKG	–	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
MELD	–	Model For End-Stage Liver Disease
MMF	–	Mycophenolatmofetil
mTOR	–	Mechanistic Target Of Rapamycin

n	–	absolute Häufigkeit
OPTG	–	Orthopantogramm
PD	–	Probing depth (deutsch: Sondierungstiefe)
PSI	–	Periodontal Screening Index
RANKL	–	Receptor Activator of NF- κ B-Ligand
RKI	–	Robert-Koch-Institut
SD	–	Standardabweichung
ST	–	Sondierungstiefe (englisch: Probing depth)
SZG	–	Schmelz-Zement-Grenze
Tab.	–	Tabelle
Vgl.	–	Vergleich
ZUTx	–	Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung

Abstrakt

Einleitung Lebertransplantierte Patient*innen nehmen lebenslang immunsupprimierende Medikamente zu sich. Durch den Ersatz von Cyclosporin A durch Tacrolimus-Präparate konnten diverse Nebenwirkungen minimiert werden, die andauernde Auswirkung auf die parodontale und dentale Gesundheit im postoperativen Langzeitverlauf ist jedoch nicht vollends geklärt. Ziel dieser Studie war die Feststellung einer Veränderung der Mundgesundheit nach Lebertransplantation. **Material und Methoden** 204 Patient*innen wurden in der Lebertransplantationsambulanz der Charité-Universitätsmedizin Berlin untersucht. Die Datenerhebung umfasste sowohl die medizinische und zahnmedizinische Anamnese als auch den zahnärztlichen Befund mit DMFT und DMFS und einen vollständigen Attachmentstatus zur Befundung des Parodontiums. 159 Patient*innen konnten in die statistische Analyse aufgenommen werden. Es wurde nach vergangener Zeit nach Transplantation stratifiziert (<5 Jahre, 5-10 Jahre, 10-15 Jahre, >15 Jahre). Die Daten wurden innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. Des Weiteren wurde der Einfluss von lang- und kurzwirkenden Immunsuppressiva (IS) verglichen, sowie die Mono- und Kombinationstherapie mittels mehrerer IS. **Ergebnis** 38% der Untersuchten waren Frauen und 62% Männer, durchschnittlich $58,64 \pm 12,2$ Jahre alt zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung. Der DMFT betrug im Durchschnitt 19,4. Der DMFT innerhalb der Gruppen betrug: <5 Jahre: 18,1; 5-10 Jahre: 20,34; 10-15 Jahre: 19,65; >15 Jahre: 20,16. Die einfaktorielle ANOVA zeigte keinen signifikanten Zusammenhang der Variablen DMFT ($p=0,35$), Anzahl der fehlenden Zähne ($p=0,99$), Anzahl der Füllungen ($p=0,77$), Anzahl der kariösen Zähne ($p=0,39$). Die Sondierungstiefen und der klinische Attachmentverlust zeigten ebenfalls keinen Unterschied innerhalb der Jahresgruppen (ANOVA für ST: $p=0,99$; CAL: $p=0,808$). Der Chi-Quadrat-Test konnte einen Zusammenhang zwischen den Parodontitisstadien und den Subgruppen nicht statistisch belegen ($p=0,964$). Einen Unterschied in DMFT, DMFS, ST und CAL in den Subgruppen lang- und kurzwirkende IS, sowie Mono- und Kombinationstherapie war nicht festzustellen ($p>0,05$). **Fazit** Keine der untersuchten Variablen zeigte einen signifikanten Zusammenhang zu den stratifizierten Gruppen. Unerwartet waren, die über die Jahre unveränderten Befunde. Durch die Ergebnisse wird die Bedeutung der Immunantwort in der Ätiopathogenese der Parodontitis noch deutlicher. Dies lässt die eingangs formulierte Fragestellung abweisen, ob eine Verschlechterung der Mundgesundheit nach Lebertransplantation stattfindet, und

wirft die Hypothese auf, ob Immunsuppressiva möglicherweise einen protektiven Effekt auf die parodontale und dentale Gesundheit haben. Weitere klinische Untersuchungen sind notwendig.

Abstract

Introduction After liver transplantation (LTx) a lifelong immunosuppression is indispensable. Various side effects could already be minimized by replacing cyclosporin A with tacrolimus, but the lasting effect on periodontal and dental health in the long-term postoperative course has not been fully clarified. The aim of this study was to determine whether there is a change in oral health after LTx. **Material and methods** 204 patients were interviewed in the liver transplant clinic of the Charité-Universitätsmedizin Berlin using a questionnaire, and clinical examination was performed. The data included both the medical and dental anamnesis as well as the dental findings with DMFT and DMFS and a complete attachment status for the diagnosis of the periodontium. 159 patients were included in the statistical analysis. The patients were stratified by time after transplantation (<5 years, 5-10 years, 10-15 years, >15 years). The data was compared within the groups. Also subgroups were compared to see if the mode of medication made a difference in dental and periodontal parameters. **Results** 38% of the examinees were female and 62% were male. The average age of the patients was 58.64 ± 12.2 years old at the time of the dental examination. The DMFT averaged 19.4. Distributed among the four groups post LTx, the DMFT-index was: <5 years: 18.1; 5-10 years: 20.34; 10-15 years: 19.65; >15 years: 20.16. The one-way ANOVA showed no significant relationship of the variables DMFT ($p=0.35$), number of missing teeth ($p=0.99$), number of fillings ($p=0.77$), number of carious teeth ($p=0.39$) and the stratified groups. Probing depths and clinical attachment loss showed no differences within the subgroups (ANOVA for ST: $p=0.99$; CAL: $p=0.808$). The chi-square test also failed to show a significant correlation between the periodontitis stages and the subgroups ($p=0.964$). No difference has been displayed in the variations of medication. **Conclusion** None of the variables showed a correlation to the stratified groups. Unexpectedly the measured results remained stable in between the groups independently of the years after LTx. The results make the importance of the immune response in the etiopathogenesis of periodontitis even clearer. This not only revises the hypothesis from the beginning, that the time after liver transplantation has a negative effect on oral health, but raises the question of whether

immunosuppressants might have a protective effect on periodontal and dental health. This requires further clinical investigations.

1. Einleitung

1.1. Einleitung zur Lebertransplantation

1.1.1. Geschichte der Lebertransplantation

Der Gedanke, menschliches Gewebe zu transplantieren, zieht sich durch die medizinische Historie. Schon 500 v. Chr. finden sich Hinweise, dass indische Heiler versuchten Hautgewebe zur Heilung von Hautkrankheiten zu verpflanzen (1). Die erste orthotope Transplantation im heutigen Sinne führte Theodor Kocher 1883 mit Schilddrüsengewebe durch (2). 1954 gelang Joseph Murray der Durchbruch mit einer Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen, wodurch die Abwehrreaktion des Immunsystems umgangen werden konnte (3). Durch die Entdeckung des HL-Antigens durch Jean Dausset 1958 (4), konnten Abwehrmechanismen besser verstanden werden. 1959 gelang J. Murray eine Nierentransplantation bei zweieiigen Zwillingen unter Gabe von Kortison (5).

Den ersten Versuch einer Lebertransplantation führte Thomas Starzl 1963 durch, welchen der Patient nicht überlebte. Zu dem Zeitpunkt wurde die gleiche Immunsuppression wie bei Nierentransplantationen, d.h. Azathioprin und Glukokortikoide, verabreicht (6). Mit Hilfe von Antithymoglobulin konnte Starzl 1967 in Pittsburgh die erste erfolgreiche Lebertransplantation durchführen. Der Patient verstarb nach einem Jahr an einem wiederkehrenden Leberzellkarzinom (6, 7).

Die Entdeckung von Cyclosporin durch Dreyfuss (8) und seine immunsupprimierende Wirkung durch Borel (9) im Jahr 1976 revolutionierte die Transplantationsmedizin. Hierdurch konnte die Abstoßungsreaktion in Tierversuchen signifikant gesenkt werden, verdeutlichte jedoch die hohe Nephrotoxizität von Cyclosporin A (10, 11). Aufgrund dieser und diverser weiterer Nebenwirkungen wurde immer wieder nach neuen Immunsuppressiva geforscht. 1984 entdeckten Kino et al. Tacrolimus und seine immunsupprimierende Wirkung; ein Makrolid aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* (12). Einerseits traten Bluthochdruck und Hyperlipidämie bei Tacrolimuseinnahme weniger häufig auf als bei Cyclosporin A, andererseits bestand die dosisabhängige Nephro- und Neurotoxizität weiterhin (13). Aufgrund der niedrigeren Abstoßungsrate, vor allem in Kombination mit Kortison, setzte sich dieses neue Medikament weitestgehend durch (14, 15). Die steigende Zahl an Patient*innen, die eine Transplantation benötigten, sowie der Mangel an Spendern, erforderte ein Umdenken. 1988 stellt Pichlmayr an der Universität zu Hannover seine Technik zur Transplantation

der Split-Leber vor (16). Dies bot die Möglichkeit mit einer Spenderleber zwei Empfänger*innen zu versorgen. Inspiriert von dieser Technik versuchten Raia und sein Team 1988 eine Leberlebendspende. Der Patient überlebte nur 6 Tage (17). 1989 gelang Strong et al. die erste erfolgreiche Leberlebendspende zwischen einer 29-jährigen Patientin und ihrem Sohn (18). Bis heute werden diese Techniken angewandt. Starzl et al. veröffentlichte 1989 eine Studie (19) mit 1179 erfolgreichen Lebertransplantationen mit einer Überlebenschance zwischen 73% und 64% (1 und 5-Jahre-Überlebenschance). Somit wurde die Lebertransplantation eine anerkannte Therapiemöglichkeit bei Lebererkrankungen im Endstadium. Seit 1968, dem Gründungsjahr des Europäischen Lebertransplantationsregisters (ELTR), wurden bis 2016 europaweit 146 782 Organe in 132 466 Patient*innen transplantiert (20).

1.1.2. Kennzahlen zur Lebertransplantation

Am 1.12.1997 wurde in Deutschland das Transplantationsgesetz verabschiedet. Dieses regelt Organspende, -vermittlung und -transplantation. Es finden in regelmäßigen Abständen Aktualisierungen statt. Die Organtransplantation wird hingegen von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zentral koordiniert.

Die Zahl der benötigten Organe 2019 betrug in Deutschland 9271. Demnach lag die Leber mit 868 benötigten Organen auf dem zweiten Platz nach der Niere. 2019 gab es lediglich 2995 postmortal gespendete Organe, davon 726 Lebern. Der Organbedarf in Deutschland wird im europaweiten Vergleich nur mäßig gedeckt. Der Prozentwert der realisierten Organspenden pro eine Million Einwohner lag 2019 hierzulande bei 11,2%. Spanien hingegen lag bei 48,9%. Die Allokation, also die Zuordnung der Organe, erfolgt in Europa u.a. durch Eurotransplant, einer Vereinigung von acht verschiedenen europäischen Staaten: Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien. Hierdurch können Organspenden europaweit vermittelt und transplantiert werden. Dabei profitiert Deutschland seit Jahren durch diese Kooperation; im Jahr 2019 wurden 335 Organe ins Ausland vermittelt, während 538 Organe aus dem Ausland erhalten wurden.

Zwischen 1963 und Ende 2019 wurden 139 074 Organe transplantiert, davon 26 269 Lebern. 2019 wurden in Berlin 100 Patient*innen auf die Warteliste aufgenommen, jedoch nur 41 transplantiert. Darunter befand sich keine Leberlebendspende. 17 Patient*innen verstarben, während sie auf ein Organ warteten. Im Vergleich zu den vorangegangenen

Jahren ist die Zahl der gelisteten Patient*innen erneut gestiegen (2017: 71 ; 2018: 74), die Zahl der Transplantationen jedoch gesunken (2017: 61 ; 2018: 48).

1.1.3. Indikationen und Kontraindikationen einer Lebertransplantation

Grundsätzlich gilt, dass die Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei einem Leberversagen besteht, unabhängig davon, ob chronisch oder akut. Dabei unterscheidet man Leberzirrhose, akutes Leberversagen, cholestatische, genetische und metabolische Erkrankungen (21). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Lebertransplantation bei kleinen, nicht-metastasierten hepatozellulären Karzinomen (HCC). Mischformungen oder Überlappungen der Erkrankungen sind möglich. Um eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung, d.h. Funktionseinschränkung der Leber, zu bestimmen, wird der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) erhoben. Dabei wird mit folgender Formel ein Punktwert ausgerechnet:

$$\text{MELD-Score} = 10 \times (0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der MELD-Score wird somit ein Indikator für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation (MELD >15) verwendet und gibt auch eine Prognose über die 3-Monats-Mortalitätswahrscheinlichkeit (22). Bei akutem Leberversagen werden als Indikation zur Lebertransplantation zusätzlich die Kings-College-Kriterien hinzugezogen. Es wird zwischen akutem Leberversagen durch Paracetamolintoxikation und akutem Leberversagen durch andere Ursachen unterschieden. Paracetamol wirkt bei einer Dosis von 4g/d hepatotoxisch und kann ab einer Dosis von 12g/d letal wirken. Befindet sich der Quick-Wert unter 7% oder der INR über 6,7, liegt ein akutes Leberversagen mit schlechter Prognose vor; alternativ muss eine ungünstige Ätiologie vorliegen (kryptogene Hepatitis, Medikamententoxizität, Halothanhepatitis), sowie ein Ikterus seit über 7 Tage mit Enzephalopathie und/oder ein Bilirubin Serumwert höher als 300 µmol/l. Besondere Kriterien gelten bei Paracetamolintoxikation. Der arterielle pH-Wert liegt dabei unter 7,3 und/oder folgende Punkte sind erfüllt: Quick-Wert liegt unter 7% bzw. der INR über 6,7, der Kreatinin Wert liegt über 300µmol/l und es liegt eine Enzephalopathie Grad 3 oder 4 vor. Dringend notwendige Lebertransplantationen werden als High Urgency (HU) gelistet. Gründe dafür sind „akutes Leberversagen, akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation, akute Dekompensation bei Morbus Wilson und Budd-Chiari-Syndrom, lebensbedrohliches Lebertrauma und anhepatischer Zustand

als Folge eines akuten Leberversagens mit toxischem Lebersyndrom" (21). Kontraindikationen sind Komorbiditäten der Empfänger*in, wie zum Beispiel AIDS, schwere Herz- oder Lungenerkrankungen, metastasiertes HCC, oder eine unkontrollierte Sepsis. Aber auch eine mangelhafte Compliance des Erkrankten in Bezug auf den Alkohol- und/oder Drogenkonsum ist ein Ausschlusskriterium (22). Dabei gilt eine Mindestdauer für die Abstinenz von sechs Monaten (21). Darüber hinaus muss zur Aufnahme auf die Warteliste eine Konferenz mit Transplantationchirurg*innen oder involvierten Internist*innen, sowie mindestens einem interdisziplinären Vertretendem stattfinden (21).

1.1.4. Wirkungsweise einzelner Immusuppressiva

Um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, ist im Regelfall die postoperative Einnahme von Immusuppressiva unerlässlich. Aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen muss dabei allerdings eine medikamentöse Balance gefunden werden, um bei minimal notwendiger Dosis eine Abstoßungsreaktion wirksam zu verhindern. Es werden bei der Gabe der Immusuppressiva die Richtlinien der ILTS (23) (International Liver Transplantation Society) beachtet. Immusuppressive Substanzen lassen sich in vier Kategorien unterteilen: Calcineurinhemmer (CNI), Glukokortikoide, Antimetabolite, mTOR-Inhibitoren (vgl. Tabelle 1).

CNI waren die ersten erfolgreichen Immusuppressiva, dazu zählen Cyclosporin A und Tacrolimus. Der Wirkmechanismus basiert auf der Hemmung der T-Zell-Aktivierung, indem u.a. die Interleukin-2-Produktion unterbrochen wird (vgl. Abbildung 1 (24)). Aufgrund von geringerer Nebenwirkungen hat Tacrolimus mittlerweile

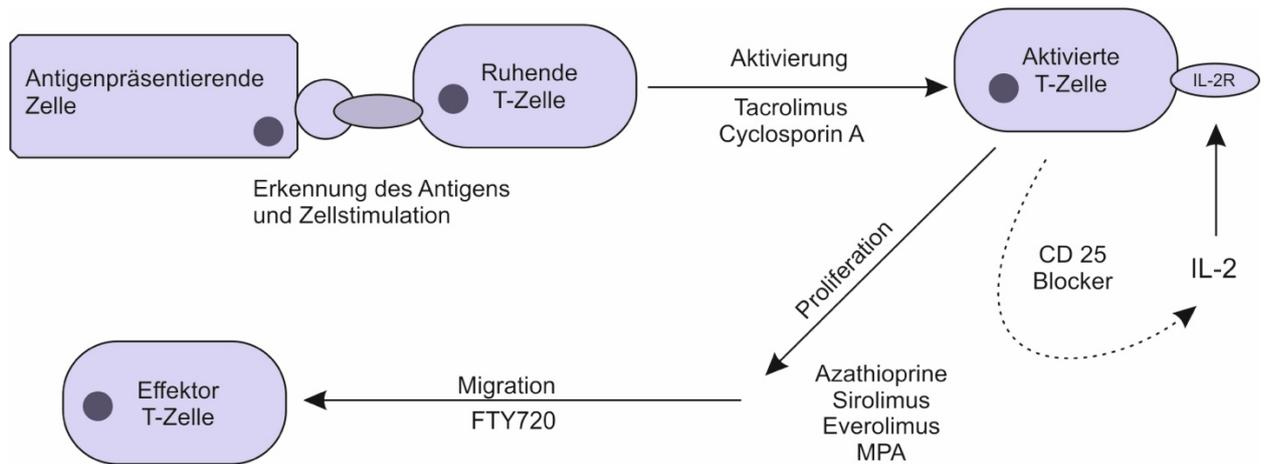


Abbildung 1 Wirkmechanismus der Immunsuppressiva auf Zellebene nach Jorga 2005

Cyclosporin A fast gänzlich abgelöst (25). Das Grundprinzip der immunsuppressiven Therapie lautet: so viel wie nötig und so wenig wie möglich in individueller Anpassung. So können die Nebenwirkungen möglichst gering gehalten werden. Eine einmal tägliche Gabe von Tacrolimuspräparaten kann durch die Verlängerung der Wirkdauer Patienten- und Transplantatüberleben sogar steigern (26). Eine Kombinationstherapie von CNI und anderen Immunsuppressiva ist durch die Senkung der CNI-Dosis und der Reduktion der damit einhergehenden Nebenwirkungen, der Monotherapie mit CNI überlegen (27, 28). Zu der Gruppe der Antimetabolite zählen Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA) und Azathioprin. Durch die Antiproliferation besitzen diese Substanzen nicht nur eine immunsupprimierende Wirkung, sondern beeinflussen auch das Blutbild. Es muss mit einer Reduktion der Leuko-, Ery- und Thrombozytenzahl gerechnet werden. Sollten gastrointestinale Beschwerden bei MMF-Gabe auftreten, kann durch die spätere Resorption im gastrointestinalen Trakt, auf MPA zurückgegriffen werden.

Azathioprin ist das Medikament der Wahl bei rezidivierender Autoimmunhepatitis. Während eine Kombinationstherapie mit MMF und CNI eine niedrigere Abstoßungsreaktion mit gleichzeitigem positiven Effekt auf die Nierenfunktion bewirken (27), zeigten Studien bei Monotherapie mit MMF eine erhöhte Abstoßungsreaktion im Vergleich zur Monotherapie mit CNI (29).

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) ist ein Enzym, welches durch Rapamycin inhibiert werden kann, wodurch die Proliferation der T-Lymphozyten gehemmt wird (vgl. Abbildung 1). Vertreter dieser Substanzklasse sind Everolimus und Sirolimus. Beide bilden mit mTOR einen Komplex und hemmen ebenfalls die Kaskade. Durch den antiproliferativen Effekt des Medikaments wird auch ein positiver onkologischer Effekt auf

das HCC-Rezidiv vermutet (30). mTOR-Inhibitoren weisen in Kombination mit niedrig dosierten CNI eine geringere Abstoßungsrate auf, als die CNI-Monotherapie (31). Glukokortikoide wirken durch Bindung an intrazelluläre Glukokortikoid-Rezeptoren. Die schließende Hemmung des NF-κB-Rezeptors und die damit einhergehende Proliferation von T-Zellen bewirkt eine immunsupprimierende Wirkung. Steroide werden vor allem in der Induktionsphase nach Transplantation für etwa 3-6 Monate verabreicht. Aufgrund der starken Nebenwirkungen wie Osteoporose und arterieller Hypertonus sollte auf einen Langzeitgebrauch verzichtet werden. Bei akuten Rejektionen des Transplantats ist intravenöse Prednisolonapplikation das Mittel der Wahl (32).

Table 1 Immunsuppressive Substanzen mit Wirkmechanismus und Nebenwirkungen modifiziert nach Kroy (41)

Substanz	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
Kalzineurininhibitoren (<i>Cyclosporin A, Tacrolimus</i>)	Hemmung der Interleukin2-Produktion und T-Zellaktivierung	Nephrotoxisch, neurotoxisch, arterieller Hypertonus, prodiabetogen, Gewichtszunahme, Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Gingivawucherungen (bei Cyc.A)
Antimetabolite (<i>Mycophenolatmofetil, Azathioprin</i>)	Hemmung der Proliferation von B- und T-Zellen durch Inhibierung der Purinsynthese	Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Gastrointestinale Beschwerden, Akne, Pruritus
mTOR-Inhibitoren (<i>Sirolimus, Everolimus</i>)	Hemmung der Proliferation von T-Zellen	Hyperlipidämie, Proteinurie, Leukopenie, Thrombopenie, Pneumonitis, Schleimhautulzerationen im Mund, Wundheilungsstörungen
Glukokortikoide (<i>Prednisolon</i>)	Hemmung des NF-κB-Rezeptors und die Proliferation von T-Zellen	Osteoporose, arterieller Hypertonus, Gewichtszunahme, Katarakt

1.1.5. Risiken und Spätfolgen der Immunsuppression

Obwohl die Lebertransplantation ein etabliertes Verfahren zur Therapie des Endstadiums einer Lebererkrankung darstellt, ist diese sehr anspruchsvoll und somit nicht selten komplikationsträchtig. Komplikationen nach Lebertransplantation können aufgrund verschiedener Ursachen entstehen und stehen in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Transplantation. Zu Beginn dominieren perioperative Komplikationen wie Blutung und Nachblutung, Infektionen, Nieren-, Lungen-, Kreislaufversagen und frühe Transplantatdysfunktion. Dabei ist die Verletzung der Leber und ihrer Gefäße ein häufiger Grund für vaskuläre Komplikationen (33). Pneumonien, ascendierende Cholangitiden und Harnwegsinfekte sind die am häufigsten vorkommenden Infektionen, welche meist bakterieller und mykotischer Genese sind. Bei schwer erkrankten oder stark immunsupprimierten Patient*innen können auch Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) auftreten (34). Risikofaktoren hierfür sind Koagulopathien und Thrombozytopenien.

Vaskuläre Komplikationen können eine Thrombose der *Arteria hepatica*, Thrombose der Portalvene und die Vena-Cava-Stenose sein, welche die höchste Mortalität mit bis zu 75% besitzt (35). Ebenfalls kurz nach der Transplantation können Stenosen und Komplikationen an den Gallengängen mit einem Vorkommen von 2-50% entstehen (36). Rezidive der Grunderkrankung können als späte Komplikationen nach Lebertransplantation auftreten. Noch bis vor Kurzem waren die Reinfektionen mit den Hepatitis-B- und/ oder C-Viren (HBV, HCV) gefürchtete Komplikationen, die ohne Prophylaxe und/ oder Therapie nicht in seltenen Fällen zu einem akuten oder chronischem Transplantatversagen führten. Während die HCV-Reinfektion in der frühen postoperativen Zeit mit Hilfe der neuen antiviralen Substanzen unkompliziert behandelt werden kann, muss ein Patient mit HBV-Infektion eine dauerhafte nukleotid-basierte Reinfektionsprophylaxe mit oder ohne HBV-Immunglobulin erhalten.

Bei Patient*innen mit HCC als Transplantationsindikation kann postoperativ ein Rezidiv des Tumors auftreten. Trotz eingehender präoperativer Diagnostik kann u.a. durch bestehende Mikrometastasierung und anschließender Repopulation des Grafts ein Rezidiv der Tumorerkrankung auftreten (21). De novo-Tumore und lymphproliferative Erkrankungen (z.B. PTLN), können ebenfalls als Spätfolgen einer Lebertransplantation auftreten, wobei das Alter, Vorhandensein eines HCC vor Transplantation und Alkoholkonsum Risikofaktoren sind (37). Akute Abstoßungsreaktionen kommen in der

initialen Phase nach Lebertransplantation mit einer Wahrscheinlichkeit von über 20% vor und sind ebenfalls Komplikationen (32).

1.2. Einleitung Zahn-, Mund- und Kiefererkrankungen

1.2.1. Karies

Karies ist eine multifaktorielle Erkrankung des Zahnes definiert, bei der ein Ungleichgewicht zwischen Remineralisation und Demineralisation der Zahnhartsubstanz stattfindet (38, 39). Durch Verstoffwechslung von kurzkettigen Kohlenhydraten produzieren Bakterien in dentalem Biofilm Säuren, wodurch die Demineralisierung an der Zahnoberfläche induziert wird. Beteiligt an der Entstehung der Karies sind Bakterien, welche die Mund- und Zahnoberfläche besiedeln. Dazu gehören *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* und diverse andere. Das alleinige Vorhandensein dieser Bakterien reicht für die Entstehung einer Karies jedoch nicht aus (40). Schlechte Mundhygiene, eine zuckerhaltige Ernährung und eine niedrige Fließrate des Speichels sind ebenfalls Bestandteile eines multifaktoriellen Geschehens (38). Um die Karieserfahrung eines Menschen zu bestimmen, wird ein Index erhoben, welcher fehlende Zähne, kavitierte Zähne und gefüllte Zähne umfasst (Decayed missed filled teeth, DMFT). Karies lässt sich in sechs verschiedene Stadien bzw. Codes einteilen (International Caries Detection and Assessment System, ICDAS II) (41). Code 0 beschreibt eine intakte Zahnoberfläche, die auch nach Trocknung keine Veränderung in Struktur und Farbe aufweist. Code 1 beschreibt eine oberflächliche Demineralisierung, die nur durch Trocknung der Zahnoberfläche erkannt werden kann. Diese zeigt sich durch eine matte und weißliche Struktur. Die Veränderung bei Code 2 ist auch ohne vorherige Trocknung der Zahnoberfläche sichtbar und kann dabei eine weißliche oder bräunliche Oberfläche annehmen (white spot/ brown spot). Sobald die Schmelzoberfläche sichtbar nicht mehr intakt ist, ohne dass das Dentin beteiligt ist, spricht man von Code 3. Ist ein grauer oder dunkler Schatten mit oder ohne Einbruch des Schmelzes zu erkennen, kann man von einer Dentinbeteiligung ausgehen und damit von Code 4. Bei einer Kavitation des Dentins spricht man von Code 5 und bei einem Verlust von über 50% der Zahnoberfläche von Code 6.

1.2.2. Parodontitis

Parodontitis ist eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparats (Parodontium) und betrifft Zahnfleisch (Gingiva), Alveolarknochen, Wurzelhaut (Desmodont) und Wurzelzement. Die Ätiologie der Erkrankung ist multifaktoriell und wird durch die Akkumulation von bakteriellem Biofilm auf der Zahnoberfläche supra- und subgingival begünstigt. Ein pathogener Komplex, der rote Komplex, bestehend aus Bakterien *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythias* und *Treponema denticola*, hat eine besonders starke Assoziation mit dem Vorliegen einer parodontalen Destruktion (42). Das alleinige Vorhandensein dieser und anderer Komplexe ist nicht ausschlaggebend für die Entstehung einer Parodontitis. Viel mehr ist eine Dysbiose zwischen pathogenen und nicht pathogenen Keimen ursächlich. In einigen Fällen hat das Ausmaß der Immunabwehr als Reaktion auf die subgingivale Plaque ebenfalls einen Einfluss auf die Progression der Krankheit (43). Als Modulationsfaktoren können Rauchen und Diabetes mellitus beschrieben werden (40, 44, 45). Insbesondere bei Diabetes mellitus gibt es einen Einfluss (46, 47). Auch kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in wechselseitiger Beziehung zur Parodontitis (48). Die Entzündung des Parodontiums führt zu horizontalem und vertikalem Knochenabbau, Lockerungen des Zahnes und letztlich Zahnverlust. Beim Abklingen der akuten entzündlichen Phase der Parodontitis können sich in Folge des Abbaus des Parodontiums Rezessionen der Gingiva bilden (Vgl. Abb.2 und 3).

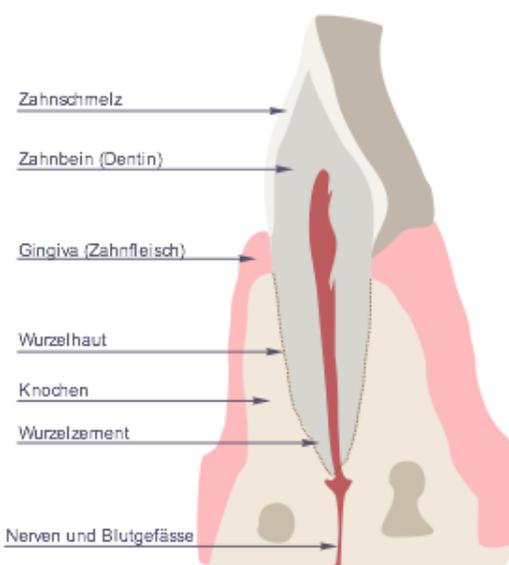


Abbildung 2 Gesundes Parodont
(modifiziert nach <https://www.dgparo.de>)
03.08.2021

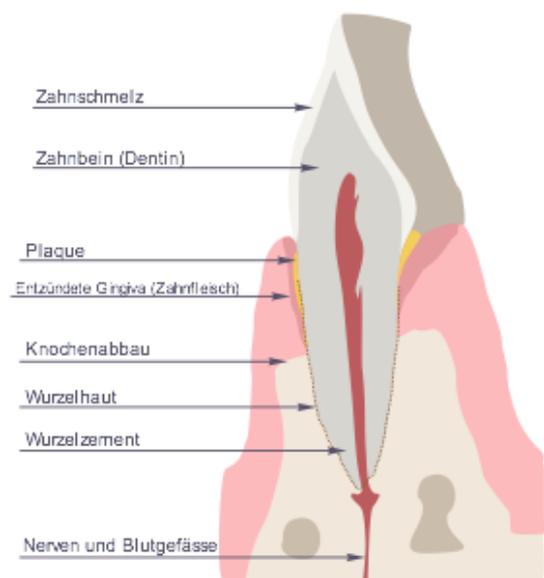


Abbildung 3 Parodontitis (modifiziert nach
<https://www.dgparo.de>) 03.08.2021

Kommt es zum Abbau des Parodontiums, spricht man von Attachmentverlust. Histologisch kann man vier Stadien modifiziert nach Page und Schröder unterscheiden (49). Die „initiale Läsion“ entsteht schon nach 2-4 Tagen und ist reversibel. Während sich klinisch noch keine Entzündungszeichen bemerkbar machen, beginnen histologisch entzündliche Prozesse in den Gefäßen des Saumepithels. Dies geschieht aufgrund von ausgeschütteten Mediatoren, die die Permeabilität der Gefäße steigern lassen. Eine ödematöse Schwellung setzt ein. Die „frühe Läsion“ ist ebenfalls reversibel und setzt nach ca. 14 Tagen nach Bakterienakkumulation ein. Es folgt eine Ansammlung von verschiedenen Abwehrzellen und es beginnt eine Proliferation des Saumepithels nach apikal. Außerdem kommt es zum Kollagenverlust. Das dritte Stadium „etablierte Läsion“ ist vor allem durch die Umwandlung des Saumepithels in keratinisiertes Taschenepithel gekennzeichnet. Es dominieren B-Lymphozyten, sowie extravaskuläre Immunglobuline im Bindegewebe und Saumepithel. Die „fortgeschrittene Läsion“ ist irreversibel und geht mit einem Verlust des Alveolarknochens einher (49).

1.2.3. Mundgesundheit in Deutschland

In Deutschland wird seit 1989 vom Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ) regelmäßig eine bundesweite Querschnittsstudie durchgeführt, die eine Übersicht über die Mundgesundheit und die zahnärztliche Versorgung der deutschen Bevölkerung gibt (50). Die fünfte Auflage der deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) ist die aktuelle Studie, die sich auf das Jahr 2014 bezieht. Hierbei wurden vier Altersgruppen unterschieden:

- Kinder (12-Jährige)
- Jüngere Erwachsene (35-44 Jahre)
- Jüngere Senioren (64-74 Jahre)
- Ältere Senioren (75-100 Jahre)

1.2.3.1. Kennzahlen zur Karies

Es wurden insgesamt 4690 Menschen untersucht (50). Alle Altersgruppen konnten, im Vergleich zu früheren Studien der IDZ, einen deutlichen Rückgang an Karieserfahrung aufweisen. So konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe der 12-Jährigen 81% der Untersuchten kariesfrei waren. In der Gruppe der jüngeren Erwachsenen hatten die Teilnehmenden im Durchschnitt an 11,2 Zähnen Karieserfahrung, sprich kariöse Läsionen und/oder Restaurationen, im Sinne von Füllungen und/oder Kronen und/oder

fehlenden Zähnen. 1997 lag der DMFT noch bei 16,1 und 2005 bei 14,6. Auch bei den jüngeren und älteren Senioren war ein sinkende Tendenz im Vergleich zu den vorangegangenen Studien bei der Karieserfahrung erkennbar. Demnach betrug die Zahl der Zähne mit Karieserfahrung in der jüngeren Gruppe 17,7 (1997:23,6; 2005:22,1). Der DMFT in der Gruppe der älteren Senioren lag bei 21,6 (50).

1.2.3.2. Kennzahlen zur Parodontitis

Parodontitis ist die sechs häufigste Erkrankung des Menschen (48, 51).

Nach der Klassifikation vom 1999 (52) wurde in der DMS V in der Altersgruppe der jüngeren Erwachsenen in 51,6% der Untersuchten eine moderate oder schwere Parodontitis diagnostiziert. Auch dies ist ein Prozentwert, der sich im Vergleich zur DMS IV stark verringert hat. 2005 betrug die Prävalenz in dieser Altersgruppe 71%. Der Prozentwert der Teilnehmenden mit moderater oder schwerer Parodontitis lag in der Gruppe der 65-74-Jährigen bei 64,6% (2005: 92%) und in der Gruppe der 75-100-Jährigen bei 90% (50).

1.2.4. Risiken und Spätfolgen aus zahnärztlicher Sicht

Unerwünschte Wirkungen der Lebertransplantation sind vielseitig. Vor allem die lebenslange Einnahme immunsupprimierender Medikamente scheint Auswirkungen auf Zähne und Zahnfleisch zu zeigen.

Die Einnahme von Cyclosporin A führt häufig zu Gingivawucherungen (53, 54). Die Entstehung von Pseudotaschen verschlechtert nicht nur die Mundhygiene, sondern hat für die Transplantierten auch einen ästhetischen Nachteil. Die Einnahme einer Kombination aus Cyclosporin A und Calciumkanalblockern erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Gingivawucherungen (55). Mundschleimhautveränderungen treten ebenfalls bei Einnahme immunsupprimierender Medikamente nach Lebertransplantation öfter auf, als bei gesunden Kontrollgruppen (55). Das Risiko für eine Pilzinfektion für diese Patientengruppe ist besonders hoch, dabei sind *Candida albicans* Infektionen bei Steroidgabe besonders stark verbreitet (56, 57). Der verminderte Speichelfluss (Xerostomie) spielt eine große Rolle bei der Entstehung von Pilzinfektionen im Mundraum. Durch die verschlechterte Spülfunktion, sowie die verringerte Barriere für Pilzsporen ist Xerostomie nicht nur der Auslöser für Pilzinfektionen, sondern ist auch für die Entstehung von Karies und Parodontitis mit verantwortlich. Außerdem fehlt die Pufferfunktion, sowie die Möglichkeit die

Zahnhartsubstanz durch Mineralien im Speichel zu remineralisieren (58). Tabak- und Alkoholkonsum sind bei der Entstehung von Parodontitis ebenfalls entscheidend (55).

Die Entstehung von malignen MSH-Veränderung ist bei Lebertransplantierten Patient*innen fünfmal erhöht (59).

Die Zahl der fehlenden Zähne, sowie der DMFT, sind bei Lebertransplantierten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erhöht, jedoch sind diese Zahlen bei Patient*innen kurz vor Transplantation vergleichsweise hoch (54, 60). Auch parodontal sind lebertransplantierte Patient*innen häufiger erkrankt als erkrankte nicht Transplantierte (54). Dabei sind sowohl die Sondierungstiefe (ST) als auch der klinische Attachmentverlust (CAL) bei Transplantierten höher (61).

Die Lebensqualität, bezogen auf die Mundgesundheit bei Transplantierten, ist schlechter als in gesunden Kontrollgruppen, jedoch unabhängig von Zahnstatus bzw. Mundgesundheit (62, 63).

Aktuelle Studien vergleichen Patient*innen vor und nach der Lebertransplantation, um eine Auswirkung der Immunsuppressiva festzustellen. Barak et al. zeigten 2001, dass es eine negative Korrelation zwischen horizontalem Knochenabbau und der Zeit nach Lebertransplantation gibt, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen vor und nach Transplantation festzustellen war. Oettinger-Barak et al. verglichen Patient*innen mit Leberzirrhose und Lebertransplantierte und konnten feststellen, dass Sondierungstiefe und CAL für beide Gruppen ähnlich groß waren (53). Die Arbeitsgruppe um Ziebolz zeigte, dass ein hoher Behandlungsbedarf sowohl zahnärztlich als auch parodontal bei Lebertransplantierten vorhanden, jedoch kein signifikanter Unterschied zu Patient*innen vor Lebertransplantation festzustellen war (63). Auch die mundbezogene Lebensqualität ist schlechter in der Gruppe der Lebererkrankten, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur transplantierten Gruppe (63). Die Gruppe der Lebererkrankten scheint aus aktueller wissenschaftlicher Sicht einen erhöhten Behandlungsbedarf aufzuzeigen, gleichwohl kein Unterschied zur transplantierten Gruppe festzustellen ist (60).

Dennoch sind keine einheitlichen Richtlinien publiziert, auch wenn es immer wieder Empfehlungen gibt (64). Ein nicht vorhandenes Konzept zur Betreuung dieser Patientengruppe führt zu einer möglichen Verschlechterung der Mundgesundheit (65).

1.2.5. Fragestellung und Hypothesenformulierung

Der aktuelle Forschungsstand lässt vermuten, dass Lebertransplantierte eine schlechtere allgemeine Mundgesundheit aufweisen als gesunde Patient*innen. Dennoch zeigen einige aufgeführte Studien, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen zahn- und parodontalbezogenen Parametern vor und nach Transplantation gibt. Somit scheint es widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Lebererkrankung als solches auf die Mundgesundheit eines Lebertransplantierten zu geben. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen der Zeit nach Lebertransplantation und der Mundgesundheit des Lebertransplantierten, sowie den Effekt der langjährigen Einnahme der Immunsuppressiva zu untersuchen. Dabei wurden drei Haupthypothesen formuliert:

1. Der Zahnbefund verschlechtert sich mit zunehmender Zeit nach LTx. DMFT, Anzahl der fehlenden, kavitierten und gefüllten Zähne steigen.
2. Patient*innen mit einer lang zurückliegenden LTx weisen vermehrt ein hohes parodontales Stadium auf, als Patient*innen mit kurz zurückliegenden LTx.
3. Sondierungstiefen und klinischer Attachmentverlust steigen mit zunehmender Zeit nach LTx.

Des Weiteren wurden zwei Subhypothesen aufgestellt, um den Einfluss verschiedener Einnahmemethoden der Immunsuppressiva zu untersuchen:

1. Lebertransplantierte mit einer dualen Immunsuppression haben einen niedrigeren DMFT, sowie einen besseren parodontalen Befund (geringere Sondierungstiefen und einen geringeren klinischen Attachmentverlust) und eine Parodontitisdiagnose mit niedrigerem Stadium, als Patient*innen mit einer einmaligen Einnahme immunsupremierender Medikamente.
2. Lebertransplantierte mit einem kurzwirkenden Immunsuppressivum haben einen niedrigeren DMFT, sowie einen besseren parodontalen Befund (geringere Sondierungstiefen und einen geringeren klinischen Attachmentverlust) und eine Parodontitisdiagnose mit niedrigerem Stadium, als Patient*innen mit langwirkender Immunsuppressiva.

2. Material und Methoden

2.1. Administrative Vorbereitung

Vor Beginn der klinischen Studie wurde der Ethikantrag mit der Antragsnummer EA2/062/17 vom Ethikausschuss am Campus Virchow-Klinikum Berlin am 12.06.2017 genehmigt. Zur Kalibrierung der Befundaufnahme wurde eine Probeuntersuchung mit einem lebertransplantierten Patienten veranlasst. Außerdem wurde vor Beginn der Datenerhebung ein vollständiger parodontaler Befund (Sondierungstiefen und Gingivarezessionen) an einem weiteren lebertransplantierten Patienten mit einer druckkalibrierten Sonde von allen Studienärztinnen unabhängig voneinander eruiert und die Werte im direkten Vergleich kontrolliert. Dabei unterschieden sich die Messwerte nur geringfügig im Bereich von +/- 1mm zwischen den Studienärztinnen. Beide Studienärztinnen (Anja Runge, Anja Viktorov) arbeiteten während der Untersuchungen mit Lupenbrillen (Zeiss®) mit einer 2,7-fachen Vergrößerung sowie mit einem LED-Licht, welches am Brillengestell montiert war.

Da Patient*innen nach einer Lebertransplantation ihr Leben lang ärztlich betreut werden müssen, sind sie zur Nachsorge in der Lebertransplantationsambulanz (LTx-Ambulanz) der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin angebunden. Die Untersuchungsintervalle richten sich nach dem individuellen Bedarf des Transplantierten, erfolgen jedoch nach der Akut- und Rehabilitationsphase im Regelfall im Langzeitverlauf mindestens nach sechs Monaten, dann nach einem, zwei, drei, fünf, sieben, zehn, 13 und 15 Jahren. Danach werden die Patient*innen alle zwei bis drei Jahre auf postalischem Wege an die Untersuchungen erinnert.

Die Basis-Untersuchung beinhaltet die Erhebung der Vitalparameter, sowie eine laborchemische und klinische Verlaufsdagnostik. Diese wird routinemäßig durch Ultraschalldiagnostik des Abdomens (ggf. mit Biopsie des Transplantats) sowie Elektrokardiographie (EKG) und Knochendichtemessung (DEXA-Scan) ergänzt. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchung können auch Veränderungen in Bezug auf die immunsupprimierende Medikation vorgenommen werden.

Diese Präsenztermine wurden im Zuge der Studie genutzt, die Patient*innen zu fragen, ob das Interesse zur Teilnahme an einer zahnärztlichen Studie bestünde. Sie wurden dabei sowohl schriftlich als auch mündlich über die Studie aufgeklärt und unterschrieben vor Teilnahme eine Einverständniserklärung (siehe Anhang I.).

2.2. Patient*innen

Ziel dieser Studie war es, die Mundgesundheit bei Lebertransplantierten zu untersuchen. Daneben profitierten die Patient*innen von einer zahnärztlichen Kontrolle, mit der Möglichkeit sie bei Bedarf zum behandelnden Zahnarzt zur weiteren Diagnostik und Behandlung zu überweisen. War kein Hauszahnarzt vorhanden, wurde auf das Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin verwiesen. Ausschlusskriterien waren ein sehr schlechter Allgemeinzustand, Schwangerschaft, Alter unter 18 Jahren oder multiviszeraltransplantierte Patient*innen. Diejenigen, die kein Deutsch sprachen und nicht in Begleitung eines Dolmetschers oder einer Dolmetscherin waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zahnlose Patient*innen wurden bei dieser Studie mit aufgenommen, in Bezug auf einige Fragestellungen jedoch im Nachhinein ausgeschlossen. Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden die Daten vom August 2017 bis September 2018 von zwei Zahnärztinnen (A.R., A.V) erhoben und erstreckte sich somit über Zeitraum von 14 Monaten. Zur Untersuchung der Patient*innen wurden die Räumlichkeiten der Lebertransplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik, der Charité-Universitätsmedizin Berlin genutzt.

2.3. Fragebogen

Vor der klinischen Untersuchung hatten die Patient*innen Zeit die Anamnese und einen Fragebogen auszufüllen. Dabei wurde nach Allgemeinerkrankungen gefragt, dies beinhaltete Fragen zu allen Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Transplantationsgrund und -datum. Auch zum Alkohol-, Tabak- und Drogenkonsum wurden die Patient*innen befragt (Siehe Anhang III).

2.3.1. Transplantationsgrund

Die Patient*innen wurden sowohl nach der Ätiologie der Lebererkrankung, als auch nach dem klinischen Stadium der Lebererkrankung stratifiziert.

Die Ätiologie der Lebererkrankung wurde eingeteilt in autoimmune Hepatitiden, virale Hepatitiden und alkohol- oder nutritivtoxisches Leberversagen. Unter „Sonstiges“ fielen angeborene Erkrankungen, sowie genetische Erkrankungen (z.B. das Crigler-Najjar-Syndrom).

Die klinische Einteilung des Stadiums vor Transplantation wurde differenziert zwischen akutem Leberversagen, Leberzirrhose und Leberzirrhose mit HCC.

2.3.2. Zeit nach Lebertransplantation

Durch die Möglichkeit in die Patientenakten einzusehen, war das genaue Transplantationsdatum bekannt. So konnte eine genaue Jahresanzahl errechnet werden (years_post_LTx), die besagt, wie viel Zeit nach der Lebertransplantation bis zum Datum der zahnärztlichen Untersuchung vergangen war (ZUtx). Die Patient*innen wurden dementsprechend in Gruppen eingeteilt: weniger als 5 Jahre post LTx, 5-10 Jahre, 10-15 Jahre und über 15 Jahre.

2.3.3. Immunsuppressiva

Des Weiteren wurden die Immunsuppressiva erhoben, die die Patient*innen zur Zeit der zahnärztlichen Untersuchung einnahmen. Dabei wurde in lang- und kurzwirkende Tacrolimus-Präparate unterschieden. Prograf® fällt dabei in die Kategorie der kurzwirksamen, Advagraf® oder Envarsus® zu den langwirksamen Tacrolimus-Präparaten. Zusätzlich wurde unterschieden, ob eine Mono- oder Dual- bzw. Multitherapie mit mehreren Medikamenten stattfand. Dabei gab es unterschiedliche Kombinationen, auf die aber nicht genauer eingegangen wurde. Ob Patient*innen Cyclosporin A und/oder Glukokortikoide einnahmen, wurde ebenfalls differenziert.

2.3.4. Raucheranamnese

Die Patient*innen wurden auf dem Fragebogen nach ihrem Tabakkonsum, sowie nach dem Alkohol- und Drogenkonsum befragt.

Dabei wurde zwischen aktuellen Raucher*innen, ehemaligen Raucher*innen, und lebenslangen Nichtraucher*innen unterschieden. Der Alkohol- und Drogenkonsum wurde ebenfalls erhoben; es wurde festgehalten, ob nach Transplantation regelmäßiger Konsum stattfand.

2.3.5. Body-Mass-Index

Da während der allgemeinen Kontrolle in der Lebertransplantationsambulanz Größe und Gewicht der Patient*innen erhoben wurden, standen uns die tagesaktuellen Werte zur Ermittlung des Body-Mass-Index (BMI) am Tag der zahnärztlichen Untersuchung zur Verfügung. Dieser wurde gemäß der allgemeingültigen Definition als Quotient aus der Körpermasse (in kg) und dem Quadrat der Körpergröße (in Metern) errechnet.

2.3.6. Charlson-Comorbidity-Index

Der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) (66) ist eine Summierung verschiedener Grunderkrankungen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen zu prognostizieren. Dabei erhalten unterschiedliche Erkrankungen, sowie verschiedene Altersgruppen Punktwerte, die summiert werden. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto höher der Punktwert (Vgl. Tab. 3.) Dies ist eine etablierte Methode, um die Morbidität der Patient*innen strukturiert zu erfassen und in einem Score abzubilden. Außerdem kann anhand der Punktzahl errechnet werden, welche 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen erwartet wird. Um den CCI berechnen zu können, wurden die Untersuchenden im Fragebogen nach ihren Grunderkrankungen gefragt, sowie mit Hilfe der Arztbriefe und vorliegenden Unterlagen ergänzt. Tabelle 3 zeigt die Punktwerte der in den CCI einbezogenen Erkrankungen. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$10\text{-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit} = 0,98^{CCI \times 0,9}$$

Tabelle 2 Punktwerte zur Berechnung des CCI (67)

Erkrankung	Punktwert
<i>Herzinfarkt</i>	1
<i>Herzinsuffizienz</i>	1
<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>	1
<i>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</i>	1
<i>Demenz</i>	1
<i>Chronische Lungenerkrankungen</i>	1
<i>Kollagenose</i>	1
<i>Ulkuskrankheit</i>	1
<i>Leichte Lebererkrankung</i>	1
<i>Diabetes ohne Endorganschäden</i>	1
<i>Hemiplegie</i>	2
<i>Diabetes mit Endorganschäden</i>	2
<i>Mäßige bis schwere Nierenerkrankung</i>	2
<i>Tumor in den letzten 5 Jahren</i>	2
<i>Leukämie</i>	3
<i>Lymphom</i>	3
<i>Mäßige bis schwere Lebererkrankung</i>	5
<i>Metastasierender Tumor</i>	6
<i>AIDS</i>	6

2.4. Zahnärztlicher Befund

Nachdem gemeinsam mit dem Teilnehmenden die Anamnese und der Fragebogen besprochen wurde, wurde ein zahnärztlicher Kurzbefund mit zwei gängigen Mundspiegeln erhoben. Folgende Befunde wurden notiert:

- Fehlender Zahn - Dabei wurde nicht weiter unterschieden, aus welchem Grund der Zahn nicht mehr vorhanden war.
- Füllung/Inlay - Der Werkstoff der Füllung wurde vernachlässigt, die Flächen der Füllung wurden hingegen vermerkt. Zwischen Füllung und Inlay wurde nicht differenziert.
- Krone/Teilkrone - Das Material der Restauration wurde nicht vermerkt.
- Brückenglied - Ein ersetzter Zahn durch eine Brückenkonstruktion zählte ebenfalls als fehlender Zahn
- Implantat - Ein ersetzter Zahn durch eine Implantatkonstruktion zählte ebenfalls als fehlender Zahn.
- Karies - Es wurden nur kavitierte kariöse Läsionen vermerkt, dabei wurden die Flächen notiert. Es wurde nicht zwischen einer Primär- und Sekundärkaries unterschieden; ICDAS Code 5 und 6
- Radix relicta - Zahn mit Karies an vier bzw. fünf Stellen

Weisheitszähne wurden auf dem Befundbogen zwar vermerkt, doch in allen Berechnungen außen vorgelassen. Alle einzelnen Befunde wurden gezählt und notiert.

2.4.1. Decayed Missed Filled Teeth/ Surfaces

Aus dem Zahnbefund wurde anschließend der DMFT (decayed missed filled teeth) und der DMFS (decayed missed filled surfaces) (68) errechnet. Diese international angewandten Indices umfassen alle Zähne bzw. Flächen, die eine Kavität, Füllung und/oder Restauration aufweisen oder komplett fehlen. Diese Zahl spiegelt die Karieserfahrung eines Patienten, einer Patientin wider. Füllungen und Inlays zählen beim DMFT einfach, wobei beim DMFS die einbezogenen Flächen gezählt werden. Kronen und Teilkronen wurden beim DMFS fünf- bzw. vierfach gezählt, wie auch fehlende Zähne und Zahnersatz. Der maximale Punktwert liegt beim DMFT bei 28 und beim DMFS bei

128, da Molaren und Prämolaren fünf Flächen aufweisen (distal, mesial, vestibulär, oral, okklusal) und Inzisivi nur vier (distal, mesial, vestibulär, und oral).

Weisheitszähne wurden nicht mit erhoben.

2.5. Parodontaler Befund

2.5.1. Attachmentstatus

Um den parodontalen Zustand der lebertransplantierten Patient*innen zu ermitteln wurde ein ausführlicher Attachmentstatus erhoben und dabei an sechs Stellen (distovestibulär, mediovestibulär, mesiovestibulär, mesiooral, mediooral, distooral) die Sondierungstiefe (ST, probing depth- PD) und die Gingivarezession (gingival recession- GR) erhoben.

Hierfür wurde die PCP-15-Sonden (HuFriedy®, Chicago) verwendet. Diese weisen eine Millimeter-Skalierung auf. Die Sondierungstiefe und Gingivarezession wurden in Millimeter für jeden Zahn angegeben und in das Programm ParoStatus.de® (ParoStatus.de GmbH, Berlin, Deutschland) übertragen. Die Sondierungstiefe wird vom Grund einer Zahnfleischtasche bis zum Rand der Gingiva gemessen. Dabei wurde die Zahnfleischtasche in einem 10-15 Grad Winkel sondiert. Der Referenzpunkt für die gingivale Rezession ist die Schmelz-Zement-Grenze (SZG) oder der Kronenrand und die marginale Gingiva. Im Unterschied zur Sondierungstiefe können hier die Werte negativ sein, wenn die Gingiva sich in Bezug auf die SZG zurückgezogen hat. Positive Werte entstehen bei Hyperplasien/ Pseudotaschen. Dabei liegt der marginale Rand der Gingiva über der SZG. Darüber hinaus ließ sich mit Hilfe des Programms ParoStatus.de® für jeden Zahn an sechs Stellen der Klinischer Attachmentverlust (Clinical Attachment Loss, CAL) ermitteln. Hierbei werden ST und GR addiert und es entsteht der gesamte Verlust des parodontalen Attachments ($ST+GR=CAL$). Auch wurde vermerkt, wenn das Sondieren des Parodonts eine Blutung hervorgerufen hatte (Bleeding on Probing, BOP). Dies konnte ebenfalls in das Computerprogramm übertragen werden und es wurde ein prozentualer Wert errechnet. Der BOP ein Surrogatparameter für die klinische parodontale Entzündung. Lockerungsgrade (LG) der Zähne wurden vermerkt, sowie Pusaustritt aus der Zahnfleischtasche.

Patient*innen, die eine antibiotische Endokarditis-Prophylaxe im Sinne einer Antibiotikagabe, vor invasiven zahnärztlichen Behandlungen benötigten, wurden nicht parodontal untersucht, um eine Bakteriämie zu verhindern. Dabei wurde sich auf die Leitlinien der American Heart Association von 2007 berufen (69).

2.5.2. Parodontale Diagnose

Die parodontale Diagnose wurde in dieser Studie nach aktueller Klassifikation (Chicago, 2017(70)) vorgenommen. Die neue Klassifikation unterscheidet bei der Diagnose der Parodontitis vier verschiedene Stadien und drei Grade.

Um das Stadium zu definieren, werden Schweregrad anhand des interdentalen CAL, des röntgenologischen Knochenverlustes und der fehlenden Zähne aufgrund von Parodontitis gemessen und gezählt. Des Weiteren können Komplexitätsfaktoren, wie z.B. Furkationsgrad und mastikatorische Dysfunktionen das Stadium verschlechtern. Die Ausdehnung und Verteilung der Parodontitis ergänzt die Diagnosestellung und dient zur genaueren Beschreibung (Vgl. Tab. 3). Beim Grading wird die Progression der Parodontitis beurteilt und prognostiziert. Dabei spielen primäre Kriterien, wie der bereits stattgefundene Knochenabbau des Patient*innen innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls, eine Rolle, aber auch indirekte Kriterien, können das Grading modifizieren. Hier sind als wichtigstes Beispiel der Nikotinkonsum oder systemische Erkrankungen, die einen evidenzbasierten Zusammenhang mit der Parodontitis aufweisen (Diabetes mellitus), zu nennen (Tab.4). Beim Grading werden alle Patient*innen zunächst dem Grad B zugeordnet und anhand der aufgelisteten Kriterien können sie dann zu Grade A oder C kategorisiert werden. In dieser Studie wurde das Staging und Grading mit Hilfe des Computerprogramms ParoStatus.de® automatisiert erstellt. Einige Patient*innen ließen Röntgenbilder vor Transplantation in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie anfertigen, jedoch gab es nur wenige Patient*innen mit aktuellen Röntgenbildern. Deshalb entschieden sich die Autoren die Information über den röntgenologischen Knochenabbau zu vernachlässigen.

2.6. Statistik

Die Statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25. Nach einer deskriptiven Aufbereitung der Daten wurden Kreuztabellen erstellt, um so Zusammenhänge zu erfassen. Als nicht-parametrischer Test bei mehr als zwei Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Es wurde mit Hilfe von SPSS die Chi-Quadrat-Teststatistik, die Freiheitsgrade ($df = n - 1$) und die asymptotische Signifikanz berechnet. Bei normalverteilten, metrischen Daten wurde die einfaktorielle ANOVA berechnet. Des Weiteren wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test bei zwei Stichproben durchgeführt. Als Signifikanzwert wurde $p < 0,05$ gewählt.

Table 3 Parodontitis Staging nach Papapanou et al., 2018 (59); (ST, Sondierungstiefen; CAL, Clinical Attachment Level; KA, Knochenabbau)

Staging		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
<i>Schweregrad</i>	Interdentaler CAL an der Stelle mit dem größten Verlust	1-2mm	3-4mm	≥5mm	≥5mm
	Röntgenologischer KA	Koronales Drittel (<15%)	Koronales Drittel (15-33%)	Mittleres bis apikales Drittel	
	Zahnverlust	Kein Zahnverlust aufgrund von Parodontitis		Zahnverlust aufgrund von Parodontitis (≤ 4 Zähne)	Zahnverlust aufgrund von Parodontitis (≥ 4 Zähne)
<i>Komplexität</i>	Lokal	Max. ST ≤ 4mm; Vorwiegend horizontaler KA	Max. ST 4-5mm; Vorwiegend horizontaler KA	Zusätzlich zur Komplexität des St. II: ST ≥6mm; Vertikaler KA ≥3mm; Furkationsbefall Grad II oder III; Moderater Kammdefekt	Zusätzlich zur Komplexität des St. III: Komplexe Rehabilitation notwendig; Mastikatorische Dysfunktion; Ausgeprägter Kammdefekt; Verlust der Bisshöhe, Auffächerung der Front, Zahnwanderung; weniger als 20 Restzähne mit 10 okkludierenden Zahnpaaren
<i>Ausdehnung und Verteilung</i>	Wird zur genaueren Beschreibung des Staging verwendet	Ausdehnung als lokalisiert (<30% der Zähne), generalisiert (>30% der Zähne) oder als Molaren Inzisivi-Muster			

Tabelle 4 Parodontitis Grading nach Papapanou et al., 2018 (59) (ST, Sondierungstiefen; CAL, Clinical Attachment Level; KA, Knochenabbau)

Grading			Grad A Langsame Progressionsrate	Grad B Moderate Progressions- rate	Grad C Rasche Progressionsrate
Primäre Kriterien	Direkte Evidenz	Longitudinale Daten (röntgenologischer KA oder PA-Status mit Angabe des CAL)	Kein Verlust	>2mm über 5 Jahre	≥2mm über 5 Jahre
	Indirekte Evidenz	Knochenabbau (%)/Alter	<0,25	0,25-1,00	<1,00
		Phänotyp	Erheblicher Biofilm	Destruktion proportional zum Biofilm	Destruktion unproportional zum Biofilm, Episoden rapider Zerstörung; früh beginnende Erkrankung
Modi- fikationen	Risiko- faktoren	Rauchen	Nichtraucher	Raucher < 10 Zig./Tag	Raucher ≥ 10 Zig./Tag
		Diabetes mellitus	Keine Diagnose für Diabetes mellitus, normoglykämisch	HbA1c <7,0 bei Patient*innen mit Diabetes	HbA1c ≥7,0 bei Patient*innen mit Diabetes

3. Ergebnisse

3.1. Auswahl der Patientenkohorte

Insgesamt wurden 204 Patient*innen untersucht. Ausgeschlossen wurden multiviszeral Transplantierte. Während der Datenerhebung musste festgestellt werden, dass 12 Patient*innen zahnlos waren. Diese wurden aus der Studie ausgeschlossen. 30 Patient*innen waren nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht bereit sich allen notwendigen Untersuchungen zu unterziehen und wurden somit im Nachhinein von den Berechnungen ausgeschlossen. Die Gesamtgröße des Patientenkollektivs beläuft sich daher auf 159 Patient*innen. Alle nachfolgenden Berechnungen und grafischen Darstellungen beziehen sich auf eine Gesamtzahl von 159 Patient*innen. Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Patientenakquirierung.

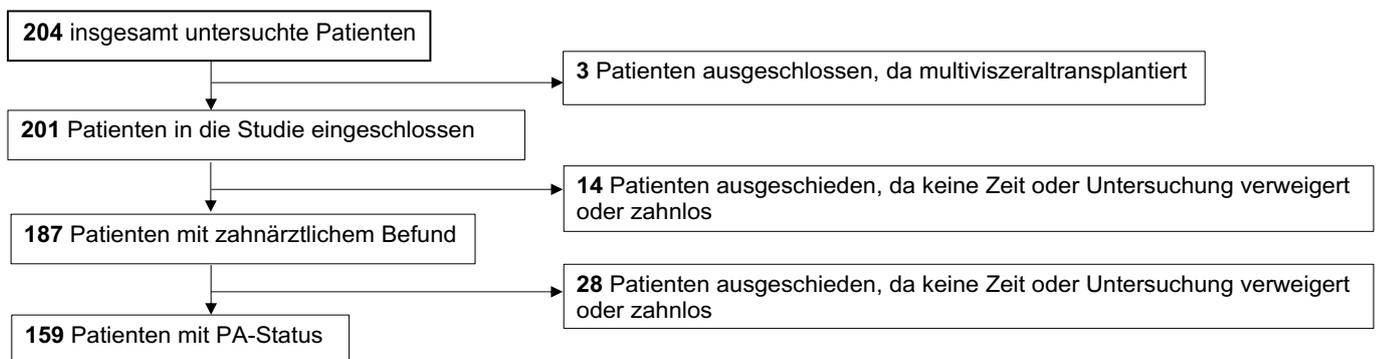


Abbildung 4 Flussdiagramm zur Rekrutierung des Patientenkollektivs

3.2. Deskriptive Ergebnisse

3.2.1. Demografie des Patientenkollektivs

Die Autor*innen weisen vorab darauf hin, dass in einigen folgenden Abbildungen und Tabellen für eine bessere Übersichtlichkeit auf das Gendern der Patient*innen verzichtet wurde. Gemeint sind weiterhin alle Teilnehmenden, jeglichen Geschlechts.

Die Kohorte beinhaltete 159 lebertransplantierte Patient*innen, davon waren 60 Frauen (37,7%) und 99 Männer (62,3%). Das mittlere Alter der untersuchten Patient*innen, betrug bei zahnärztlicher Untersuchung $58,6 \pm 12,2$ und bei Lebertransplantation $48,1 \pm 13,5$. Dabei waren die männlichen Patienten bei LTx durchschnittlich älter als die Weiblichen (49,2 / 46,3), während bei zahnärztlicher Untersuchung Männer und Frauen ähnlich alt waren (58,8 / 58,3). Im Durchschnitt betrug die Zeit nach Transplantation 10,6

Jahre. Der kürzeste Abstand betrug ca. 6 Wochen nach Transplantation. Der längste Abstand hingegen lag bei über 28 Jahren. Patient*innen wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt und nach der vergangenen Zeit nach LTx (Zeit post LTx) stratifiziert. Tabelle 5 fasst das mittlere Alter in den stratifizierten Gruppen zusammen, sowohl am Tag der Lebertransplantation als auch am Tag der zahnärztlichen Untersuchung. Das durchschnittliche Alter bei der zahnärztlichen Untersuchung lag in allen Gruppen zwischen 55 und 61 Jahren (<5 Jahre: 55,2; 5-10 Jahre: 59,6; 10-15 Jahre: 61,7; <15 Jahre: 59,7). Das mittlere Alter bei Lebertransplantation hatte eine Spannweite zwischen 38 und 53 Jahren (<5 Jahre: 53; 5-10 Jahre: 52,5; 10-15 Jahre: 49,1; <15 Jahre: 38,3).

Tabelle 5 Kennzahlen der Patientenkohorte in Bezug auf ihr Alter bei Lebertransplantation und bei zahnärztlicher Untersuchung (LT, Lebertransplantation; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; ZU, Zahnärztliche Untersuchung)

	Alter bei LT	Jahre nach LT	Alter bei ZU
<i>Minimum</i>	2,08	0,12	19,54
<i>Maximum</i>	70,06	28,59	84,41
<i>M</i>	48,07	10,57	58,64
<i>SD</i>	13,45	8,04	12,20

Tabelle 6 Durchschnittsalter stratifiziert nach Zeit post LT (LT, Lebertransplantation; M, Mittelwert; n, Häufigkeit; ZU, Zahnärztliche Untersuchung)

Zeit post LT		Alter bei ZU	Alter bei LT
<i>< 5 Jahre</i>	n=52		
	M	55,15	53,00
<i>5 - 10 Jahre</i>	n=32		
	M	59,93	52,51
<i>10 - 15 Jahre</i>	n=31		
	M	61,66	49,11
<i>> 15 Jahre</i>	n=44		
	M	59,69	38,27

3.2.2. Tabakkonsum, Body-Mass-Index und Charlson-Comorbidity-Index des Patientenkollektivs

3.2.2.1. Tabakkonsum

Die Patient*innen wurden im Rahmen des Anamnesebogens befragt, ob sie Rauchen*innen, lebenslanger Nichtraucher*innen oder ehemaliger Raucher*innen seien. Die Mehrzahl der Untersuchten waren lebenslange Nichtraucher*innen (47,8%, davon 60% weiblich und 40% männlich). Rund 29% der beider Geschlechter beendeten ihren Nikotinkonsum und 22,6% waren Raucher*innen zum Zeitpunkt der Untersuchungen. Weibliche Patientinnen waren häufiger lebenslange Nichtraucher, während Männer häufiger aktuelle und ehemaliger Raucher waren (Vgl. Tab. 8).

3.2.2.2. Body-Mass-Index

Im Mittel hatten lebertransplantierten Patient*innen zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung einen Body-Mass-Index von $26,1\text{kg/m}^2 (\pm 5,2\text{ kg/m}^2)$. Frauen ($25,1\text{kg/m}^2 \pm 5,7\text{kg/m}^2$) unterschieden sich dabei nur geringfügig von Männern ($26,7\text{kg/m}^2 \pm 4,8\text{kg/m}^2$). Beim BMI kann von einer annähernden Normalverteilung ausgegangen werden (vgl. Abb. 11). 8,3% der Frauen waren untergewichtig, 50,0% normalgewichtig, 23,3% übergewichtig und 18,3% adipös. Bei den Männern gab es keine untergewichtigen Patienten, 40,4% normalgewichtige, 42,4% übergewichtige und 17,2% adipöse Patienten.

3.2.2.3. Charlson-Comorbidity-Index

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Erkrankungen zur Berechnung des CCI. Es wird deutlich, dass Tumorerkrankungen genauso häufig vertreten waren, wie Diabetes ohne Endorganschäden. Dabei gab es 29 Tumorerkrankungen (z.B. Melanome, Basaliome, Tumore des Gastrointestinales-Traktes) in den letzten 5 Jahren, 3 Patient*innen mit Leukämie, eine Lymphomerkrankung. Herzinsuffizienz, AIDS, sowie Hemiplegie waren hingegen in der untersuchten Kohorte nicht vorhanden. Des Weiteren zeigt Abbildung 6 die 10 Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet mit dem Charlson-Comorbidity-Index nach Geschlechtern aufgeteilt. Diese zeigt, dass in dieser Stichprobe Frauen eine höhere 10 Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als Männer.

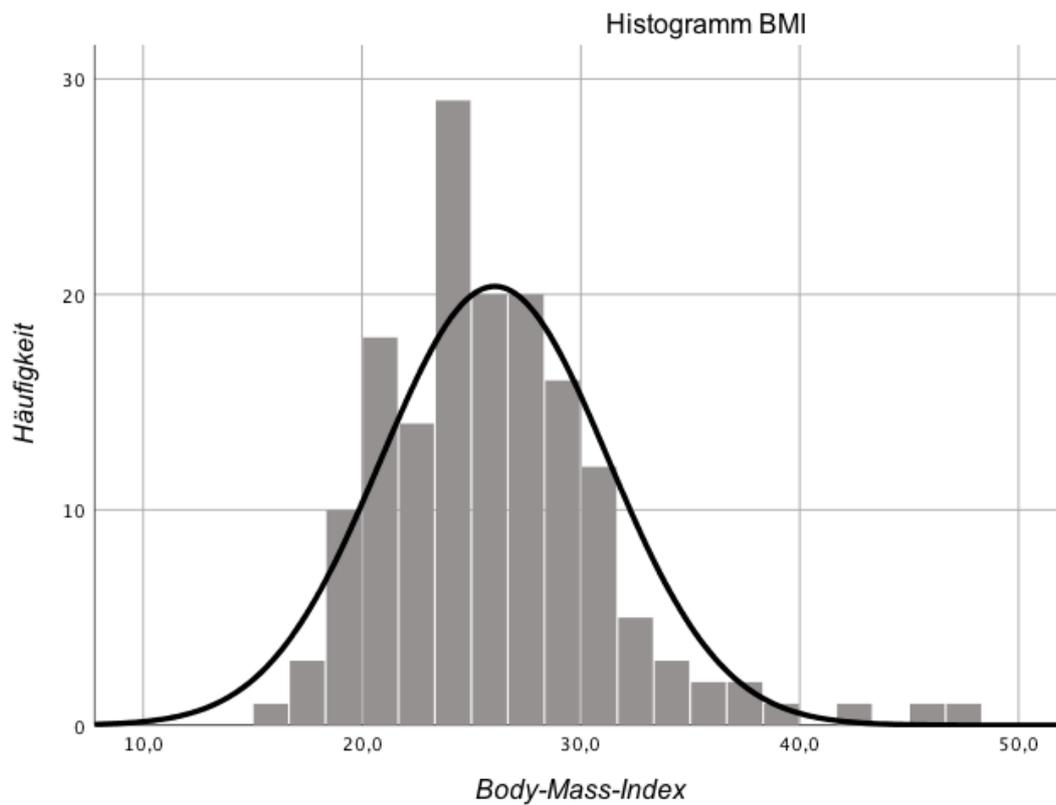


Abbildung 5 Histogramm des BMI (Body-Mass-Index) mit Gauß-Normalverteilungskurve

Tabelle 7 Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen zur Berechnung des CCI (Charlson-Comorbidity-Index)

Erkrankung	Häufigkeit
Herzinfarkt	4
Herzinsuffizienz	0
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	5
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	17
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankungen	16
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	16
Diabetes ohne Endorganschäden	29
Diabetes mit Endorganschäden	3
AIDS	0
Tumor in den letzten 5 Jahren	29
Leukämie	3
Lymphom	1
Hemiplegie	0

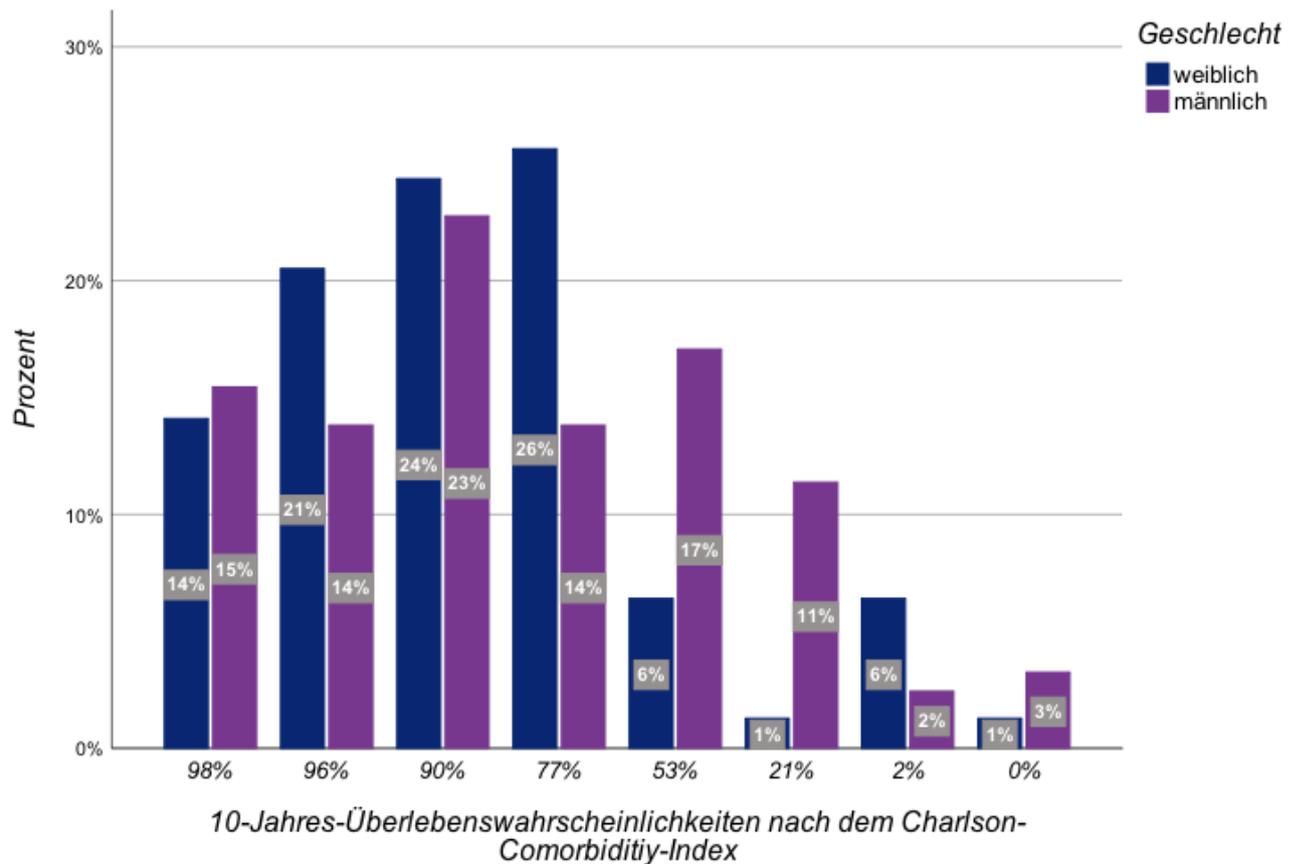


Abbildung 6 Relative Häufigkeiten des Charlson-Comorbidity-Index aufgeteilt nach Geschlecht

3.2.3. Indikation zur Lebertransplantation

Um die Grunderkrankung der Leber besser stratifizieren zu können, wurde sowohl die Ätiologie der Erkrankung als auch das klinische Stadium vor Transplantation (Klinische Einteilung) erfasst. Männer wiesen hierbei viralen Hepatitiden (41%) sowie alkoholinduzierten und nutritiv-toxischen Lebererkrankungen (26%) häufiger als Frauen (30% und 12%). Frauen litten hingegen an autoimmuninduzierten Hepatitiden und sonstigen Erkrankungen (20% und 30%) häufiger als Männer (11% und 21%) (siehe Abbildung 7). Dabei kam das akute Leberversagen bei Frauen fast doppelt so häufig (32%), wie bei Männern vor (17%). Die Leberzirrhose mit Leberzellkarzinom trat hingegen bei Männern (33%) doppelt so häufig auf, wie bei Frauen (17%). Die alleinige Leberzirrhose war in dieser Stichprobe ähnlich oft bei Frauen (52%) vertreten, wie bei Männern (49%).

3.2.4. Immunsuppressiva

In dieser Studie wurde untersucht, ob Patient*innen kurz- oder langwirksame Tacrolimuspräparate zu sich nahmen. Darüber hinaus wurde ermittelt, ob eine Mono- oder eine Dual- bzw. Multitherapie mit mehreren Immunsuppressiva stattfand.

Fast die Hälfte der Kohorte (n=79; 49,7%) nahm zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung das kurzwirksame Tacrolimus-Präparat Prograf® ein. Über ein Drittel (n=55; 34,6%) bekam die langwirkenden Tacrolimus-Präparate Advagraf® oder Envarsus®. 48,4% der Patient*innen nahmen ein immunsupprimierendes Medikament ein, während 50,3% der Patient*innen sich einer Dual- bzw. Multitherapie unterzogen (vgl. Abb. 9 und 10). Zusätzlich wurde erhoben, ob eine Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Cyclosporin A stattfindet. Von 159 Patient*innen gab es 13 (8,2%) mit aktueller Cyclosporin A-Einnahme und 21 (13,2%) mit Glukokortikoid-Therapie.

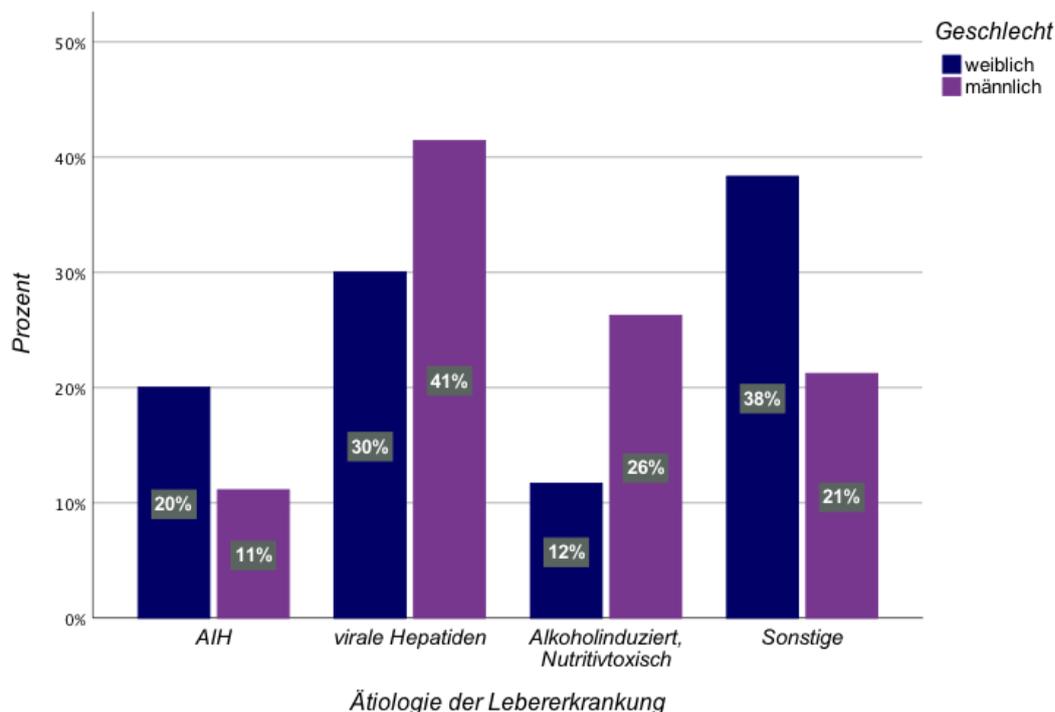


Abbildung 7 Ätiologie der Lebererkrankung aufgeteilt nach binärem Geschlecht (n=159) (AIH; Autoimmune Hepatitis)

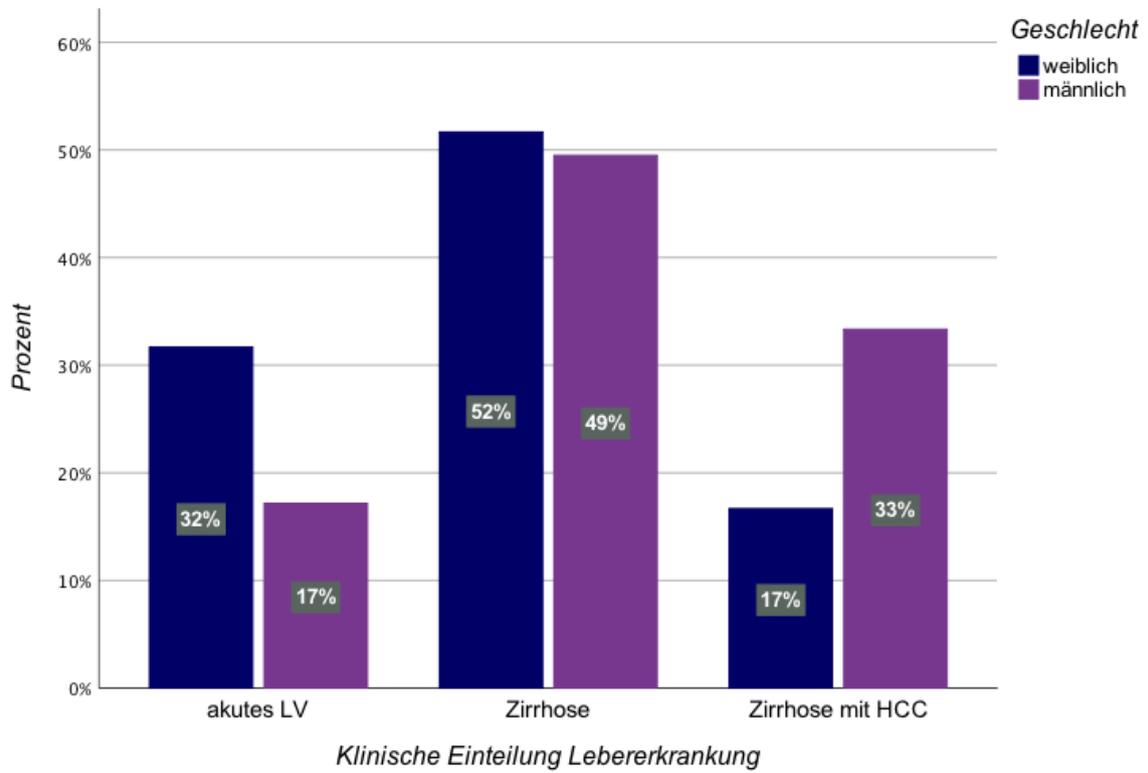


Abbildung 8 Klinische Einteilung der Transplantation aufgeteilt nach Geschlecht (n=159) (LV, Leberversagen; HCC, Hepatozelluläres Karzinom)

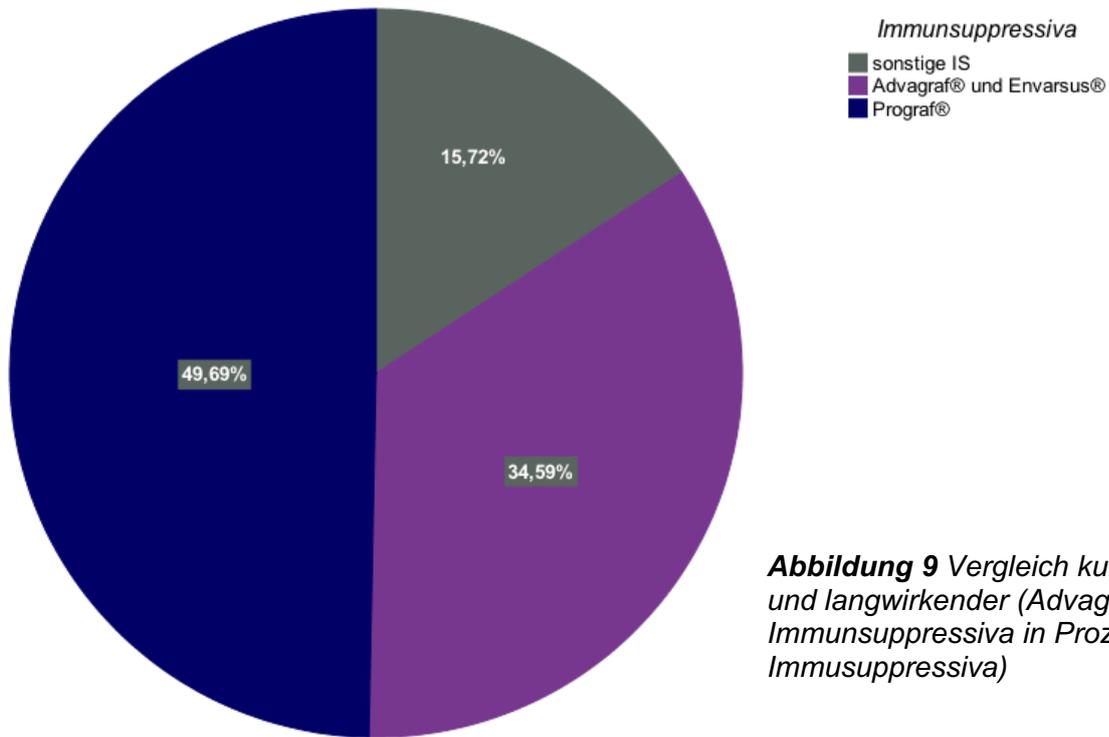


Abbildung 9 Vergleich kurzwirkender (Prograf®) und langwirkender (Advagraf® und Envarsus®) Immunsuppressiva in Prozent (n=159) (IS, Immunsuppressiva)

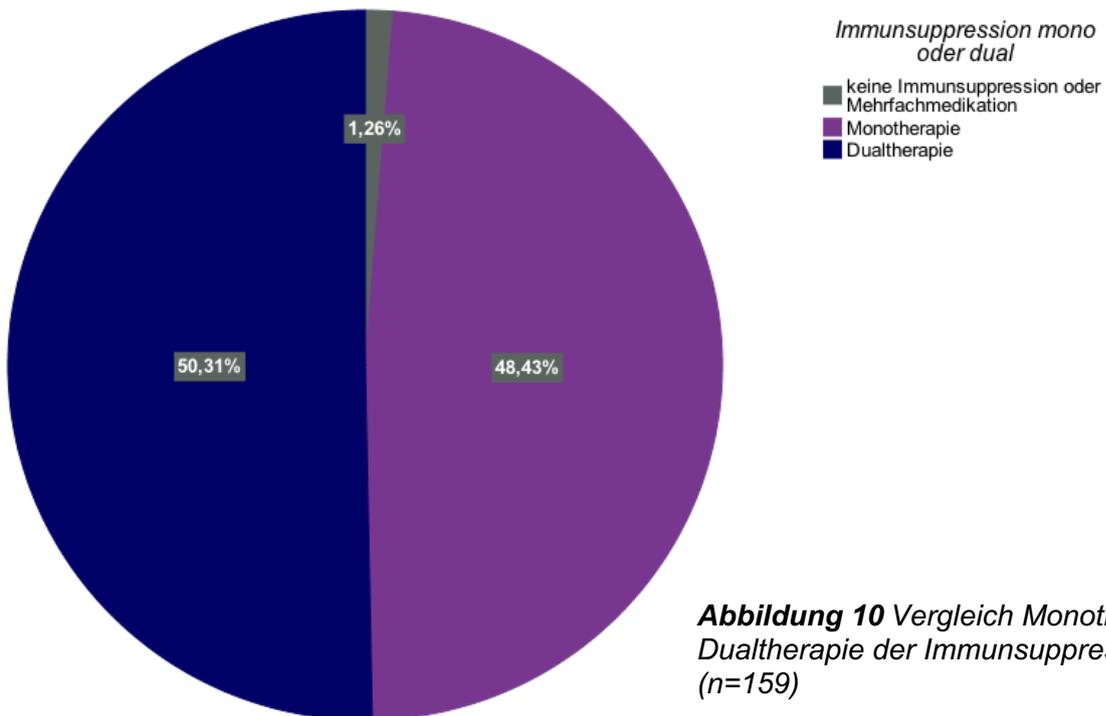


Abbildung 10 Vergleich Monotherapie und Dualtherapie der Immunsuppression in Prozent (n=159)

Tabelle 8 Demographische Daten, Lebensweise und Lebererkrankungen der Kohorte stratifiziert nach Geschlecht

	Total (n=159)	weiblich (n=60)	männlich (n=99)
Alter bei zahnärztlicher Untersuchung (in Jahren)	58,6 ± 12,2	58,3 ± 13,9	58,8 ± 11,1
Alter bei Transplantation (in Jahren)	48,1 ± 13,5	46,3 ± 15,8	49,2 ± 11,7
Geschlecht		37,7	62,3
Raucherstatus			
Lebenslange Nichtraucher	76 (47,8)	36 (60)	40 (40,4)
Ehemalige Raucher	46 (28,9)	9 (15)	27 (27,3)
Aktuelle Raucher	36 (22,6)	15 (25)	31 (31,3)
Fehlend	1 (0,6)		
Alkoholkonsum			
Ja	26 (16,4)	6 (10)	20 (20,2)
Nein	133 (83,6)	54 (90)	79 (70,8)
Lebererkrankung*			
Akutes Leberversagen	36 (22,6)	19 (31,7)	17 (17,2)
Leberzirrhose	80 (50,3)	31 (51,7)	49 (49,5)
Hepatozelluläres Karzinom	43 (27)	10 (16,7)	33 (33,3)
Immunsuppressive Medikation			
Tacrolimus	134 (84,3)	48 (80)	86 (86,9)
Cyclosporin	13 (8,2)	7 (11,7)	6 (6,1)
Mycophenolat	73 (45,9)	28 (46,7)	45 (45,5)
Glukokortikoide	21 (13,2)	11 (18,3)	10 (10,1)
Sirolimus	1 (0,6)	0	1 (1)
Monotherapie	77 (48,4)	33 (55)	44 (44,4)
Kombinationstherapie	80 (50,3)	27 (45)	53 (53,5)
Kurzwirkende Präparate	79 (49,7)	31 (51,7)	48 (48,5)
Langwirkende Präparate	55 (34,6)	17 (28,3)	38 (38,4)
Diabetes mellitus			
Ja	32 (20,1)	7 (11,7)	25 (25,3)
Nein	127 (79,9)	53 (88,3)	74 (74,7)
BMI in kg/m²	26,1 ± 5,2	25,1 ± 5,7	26,7 ± 4,8
Jährliche zahnärztliche Kontrolle			
Ja	132 (83)	54 (90)	75 (78,8)
Nein	27 (17)	6 (10)	21 (21,2)

Die Ergebnisse sind im Durchschnitt angegeben ± Standardabweichung oder Häufigkeiten mit Prozenten in Klammern

* Klinische Einteilung der Lebertransplantation

3.2.5. Zahnstatus

Lebertransplantierte Patient*innen dieser Stichprobe hatten im Mittel $8,1 \pm 7,6$ fehlende Zähne (vgl. Tab. 9). Männer schienen dabei im Durchschnitt weniger fehlende Zähne zu haben ($7,9 \pm 7,5$) als Frauen ($8,5 \pm 7,9$). Auch der DMFT lag bei Frauen im Durchschnitt höher ($20,2 \pm 7,1$), als bei den Männern ($19,0 \pm 6,3$), wie auch der DMFS ($83,2 \pm 36,5$ vgl. $71,5 \pm 35,2$). Die Patient*innen hatten im Mittel $0,7 \pm 1,3$ kariöse Zähne und $4,9 \pm 4,6$ gefüllte Zähne. Der durchschnittliche DMFT betrug $19,4 \pm 6,6$.

3.2.6. Parodontaler Befund

In Abbildung 11 ist die Aufteilung der Patient*innen nach binären Geschlechtern und ihrem Parodontitisstadium zu erkennen, dargestellt in relativer Häufigkeit. Dabei wird ersichtlich, dass ein Drittel der Patient*innen (33,3%) an Stadium 3 und über die Hälfte (52,8%) an Stadium 4 aufwiesen. Der Median der Sondierungstiefen unterschied sich dabei nur geringfügig zwischen Männern und Frauen und lag bei 2,1 mm und 2,2 mm, sowie auch der Median des mittleren Attachmentverlustes (2,8 mm und 2,9 mm). Die Streuung nach oben ist bei den Männern höher, dabei liegen die Werte für ST bei bis zu 4 mm und für den CAL bei über 6 mm (vgl. Abb. 12 und 13). Das arithmetische Mittel für ST liegt bei 2,3 mm und für CAL bei 3,0 mm.

Tabelle 9 Fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen, DMFT (decayed missed filled teeth) und DMFS (decayed missed filled surfaces)

		fehlende Zähne	Anzahl kariöser Zähne	Anzahl Füllungen	DMFT	DMFS
<i>Mittelwert</i>		8,1	0,7	4,9	19,4	75,9
<i>Median</i>		6,0	0,0	4,0	20,0	76,0
<i>Std.-Abweichung</i>		7,6	1,3	4,6	6,6	36,0
<i>Minimum</i>		0	0	0	1	1
<i>Maximum</i>		27	8	22	28	128
<i>Perzentile</i>	25	2,0	0,0	1,0	16,0	50,0
	50	6,0	0,0	4,0	20,0	76,0
	75	12,0	1,0	8,0	24,0	108,0

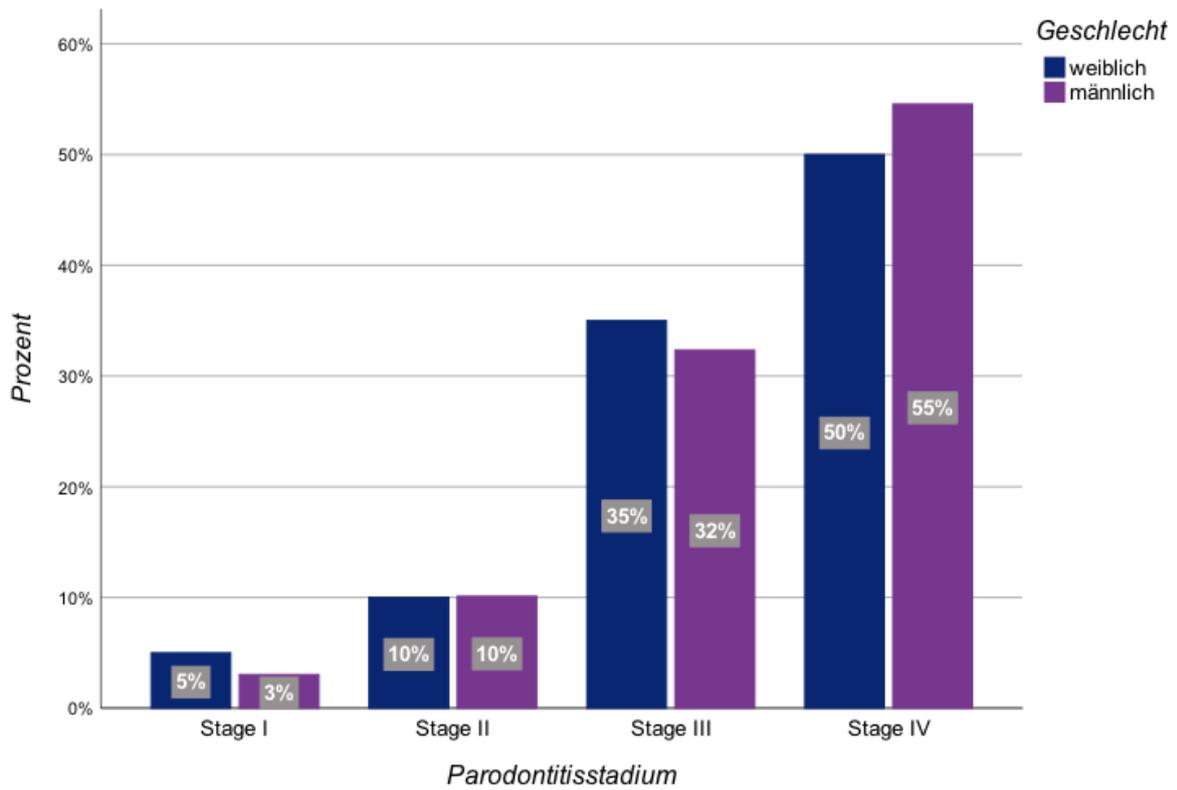


Abbildung 11 Prozentualer Anteil der Parodontitisstadien aufgeteilt nach Geschlecht

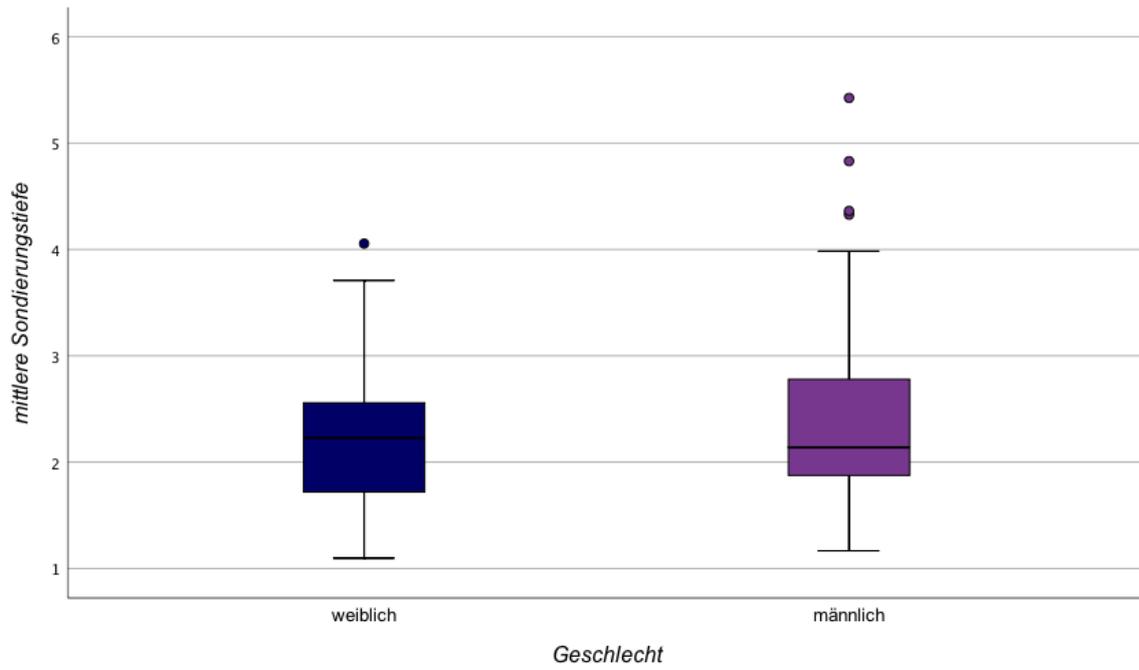


Abbildung 12 Median und Streuungsmaße des mittleren Attachmentverlustes aufgeteilt nach binären Geschlechtern

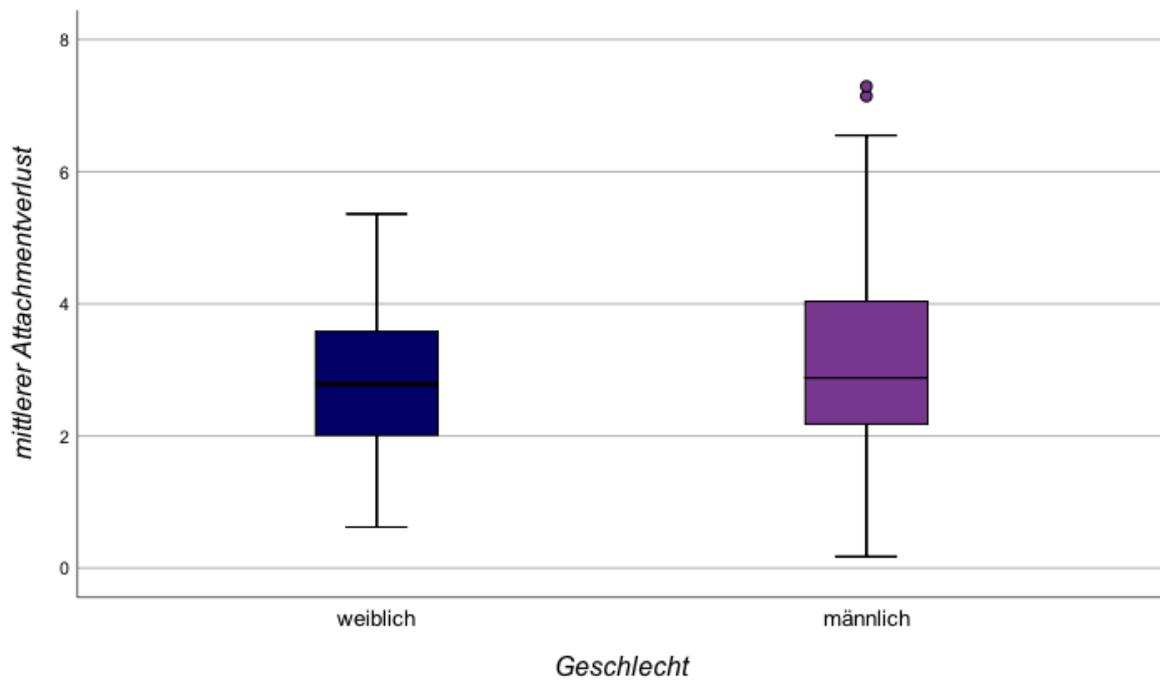


Abbildung 13 Median und Streuungsmaße der mittleren Sondierungstiefe aufgeteilt nach binären Geschlechtern

3.3. Schließende Statistik

3.3.1. Decayed Missed Filled Teeth/Surfaces (DMFT/DMFS), Anzahl der fehlenden Zähne, Füllungen und Karies und Zeit nach Lebertransplantation

Es wurde der Zahnstatus in Zusammenhang mit der Zeit nach LTx gesetzt. Der DMFT, DMFS, sowie die einzelnen Variablen Anzahl der fehlenden Zähne, Anzahl der Füllungen und Anzahl der Karies waren nicht normalverteilt (Vgl. Abb. 14 und 15). Tabelle 10 zeigt den Median und die Interquartilsabstände der Variablen DMFT, Anzahl der fehlenden Zähne, Anzahl der Füllungen und Anzahl der kariösen Zähne aufgeteilt in 5-Jahres-Kategorien der Variable Zeit nach LTx. Die Mediane sind innerhalb der Jahre post LTx gleichmäßig verteilt (Vgl. Tab. 10). Es wurde ein nicht-parametrischer Test zur Beantwortung der Hypothese gewählt mit mehr als zwei Stichproben. Die Berechnung des Kruskal-Wallis-Tests zeigt, dass die Veränderungen innerhalb der 5-Jahres-Gruppen nicht signifikant sind und somit kann die Nullhypothese verworfen werden (Vgl. Tab. 11).

3.3.2. Parodontitisstadien und Zeit nach Lebertransplantation in 5-Jahres-Kategorien

In weiteren statistischen Berechnungen wurde der Fragestellung nachgegangen, ob die Zeit nach Lebertransplantation einen Einfluss auf das Parodontitisstadium hat.

Im Zuge dessen wurde eine Kreuztabelle erstellt (Vgl. Tab. 12). Abbildung 14 veranschaulicht die Verteilung der absoluten Häufigkeiten in einem Balkendiagramm. Dabei ist erkennbar, dass die 5-Jahres-Gruppen homogen verteilt sind. Es wurde ein nicht-parametrischer Test mit mehr als zwei Stichproben gewählt (Kruskal-Wallis-Test) gewählt, zur Beantwortung der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der Zeit nach Lebertransplantation und dem Parodontitis Stadium besteht ($p=0,6$). Somit kann die Nullhypothese verworfen werden.

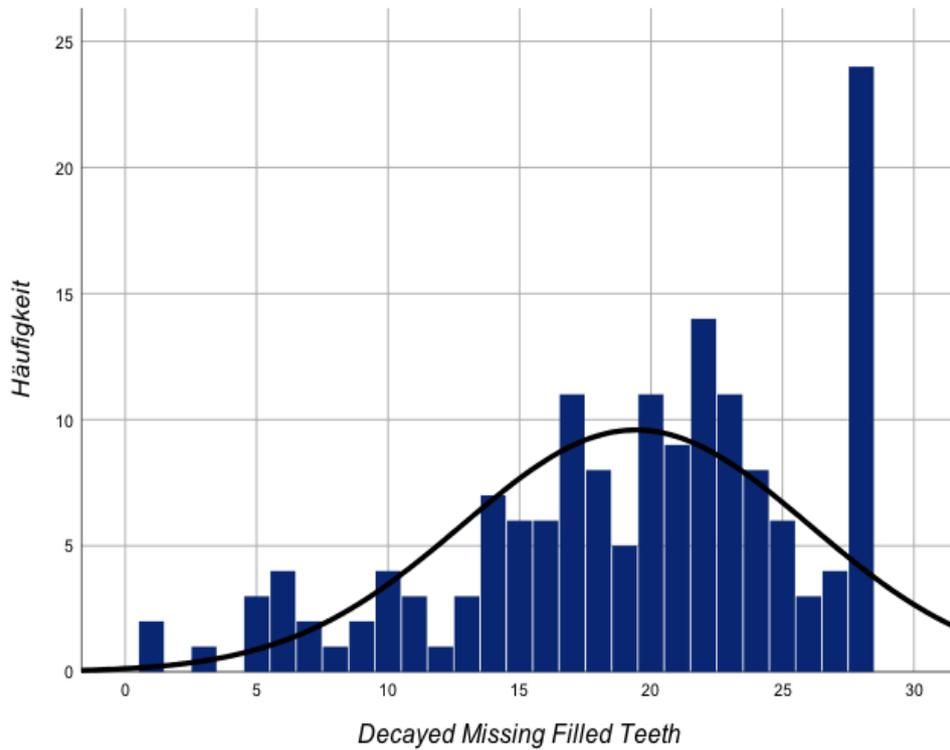


Abbildung 14 Häufigkeiten DMFT im Histogramm mit Normalverteilungskurve (DMFT- decayed missed filled teeth)

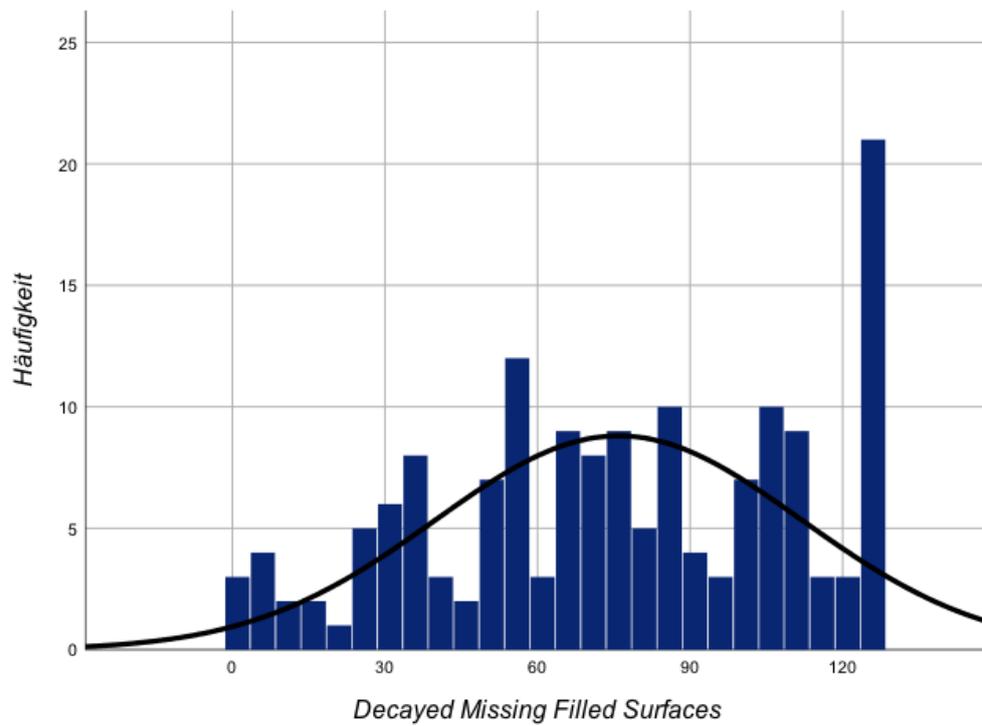


Abbildung 15 Häufigkeiten DMFS im Histogramm mit Normalverteilungskurve (DMFS- decayed missed filled surfaces)

Tabelle 10 Mittelwerte und Standardabweichung der Variablen DMFT, fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen x Zeit post LT (DMFT, decayed missed filled teeth; LT, Lebertransplantation; M, Mittelwert; n, Häufigkeit; SD, Standardabweichung)

Zeit nach LTX		DMFT	DMFS	fehlende Zähne	Anzahl kariöser Zähne	Anzahl Füllungen	
< 5 Jahre	<i>n</i>	52	52	52	52	52	
	<i>Median</i>	18	67	5	0	4	
	<i>Perzentile</i>	25	14	34	2	0	1
		75	23	107	12	1	7
5 - 10 Jahre	<i>n</i>	32	32	32	32	32	
	<i>Median</i>	20	76	6	0	5	
	<i>Perzentile</i>	25	17	55,3	1,3	0	0
		75	24	106,5	11,3	1	9,8
10 - 15 Jahre	<i>n</i>	31	31	31	31	31	
	<i>Median</i>	21	80	5	0	4	
	<i>Perzentile</i>	25	15	50	3	0	2
		75	26	101	13	1	6
> 15 Jahre	<i>n</i>	44	44	44	44	44	
	<i>Median</i>	22	87	6,5	0	3,5	
	<i>Perzentile</i>	25	17	51,5	3	0	0
		75	24	110,3	10,8	1	7,8

Tabelle 11 Kruskal-Wallis-Test DMFT, DMFS, fehlende Zähne, Anzahl kariöser Zähne, Anzahl Füllungen gruppiert nach 5-Jahres-Kategorien Zeit post LT (DMFT/S, decayed missed filled teeth/surfaces; df, Anzahl der Freiheitsgrade; Kruskal-Wallis-H, Chi-Quadrat-Teststatistik)

	DMFT	DMFS	fehlende Zähne	Anzahl kariösen Zähne	Anzahl der Füllungen
Kruskal-Wallis-H	3,4	2,9	0,4	2,1	0,8
<i>df</i>	3	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	0,3	0,4	0,9	0,5	0,8

Tabelle 12 Kreuztabelle Parodontitisstadium x Zeit post LT (n, Häufigkeit; LT, Lebertransplantation; St, Stadium)

			Parodontitisstadium				Gesamt
			<i>St. I</i>	<i>St. II</i>	<i>St. III</i>	<i>St. IV</i>	
Zeit post LT	< 5 Jahre	n	2	6	18	26	52
		% von Gesamt	1,3	3,8	11,3	16,4	32,7
	5 - 10 Jahre	n	1	3	13	15	32
		% von Gesamt	0,6	1,9	8,2	9,4	20,1
	10 - 15 Jahre	n	2	3	10	16	31
		% von Gesamt	1,3	1,9	6,3	10,1	19,5
	> 15 Jahre	n	1	4	12	27	44
		% von Gesamt	0,6	2,5	7,5	17,0	27,7
Gesamt		n	6	16	53	84	159
		% von Gesamt	3,8	10,1	33,3	52,8	100,0

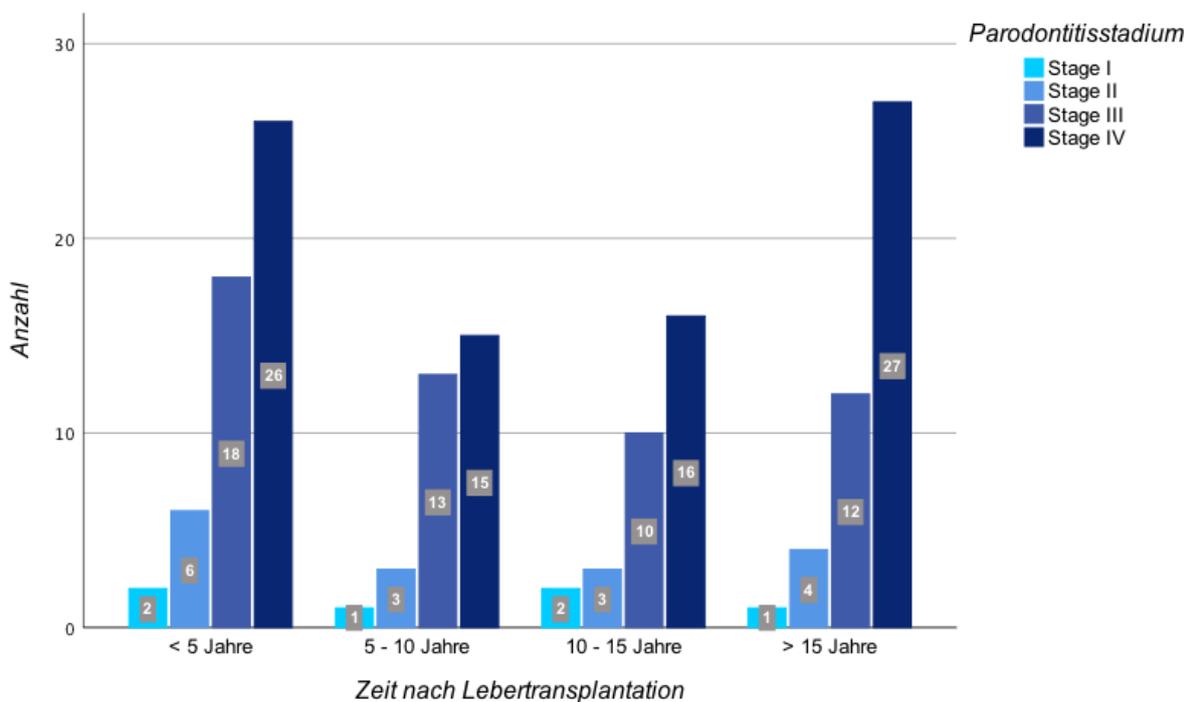


Abbildung 16 Balkendiagramm Parodontitisstadien stratifiziert nach Zeit nach Lebertransplantation (automatisch ermittelt mit ParoStatus.de®)

Tabelle 13 Kruskal-Wallis-Test für Parodontitisstadien und Zeit post LT (LT, Lebertransplantation; df, Anzahl der Freiheitsgrade; Kruskal-Wallis-H, Chi-Quadrat-Teststatistik

Parodontitis Stadium	
Kruskal-Wallis-H	1,7
df	3
Asymptotische Signifikanz	0,6

3.3.3. Sondierungstiefen und klinischer Attachmentverlust und die Zeit nach Lebertransplantation

Sondierungstiefen und der CAL wurden in einer Kreuztabelle in 5-Jahres-Subgruppen aufgeteilt. Es wurde von einer annähernden Normalverteilung ausgegangen (Vgl. Abb. 18 und 19). Dabei wurde der Mittelwert verglichen (vgl. Abb. 17). Diese waren in den 5-Jahres-Gruppen durchweg konstant. Die Mittelwerte für ST betragen über die Jahre zwischen 2,3 und 2,4 mm. Für CAL betragen die Mittelwerte zwischen 2,9 und 3,1 mm. Die Berechnung der einfaktoriellen ANOVA bestätigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Variablen ST und CAL und der Zeit nach Lebertransplantation gab (für ST: $p=0,99$; für CAL: $p=0,81$).

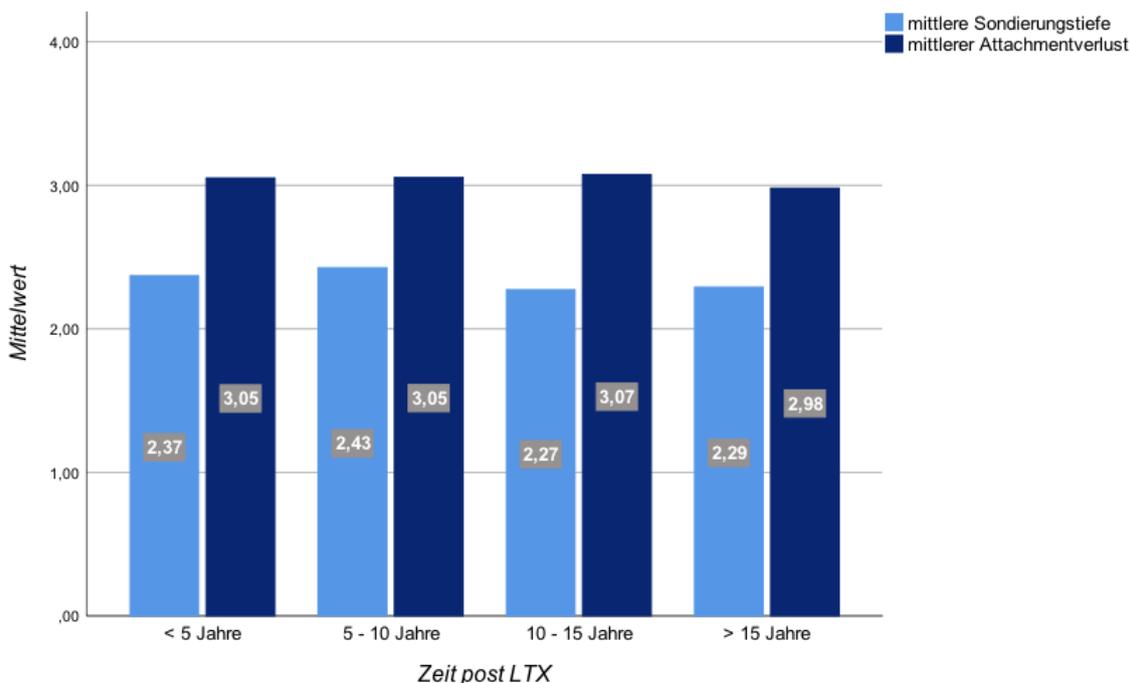


Abbildung 17 Mittelwerte der Sondierungstiefen und des Clinical Attachmentlevels, stratifiziert in 5-Jahres-Kategorien Zeit nach LT (n=159) (LTx, Zeitpunkt der Lebertransplantation)

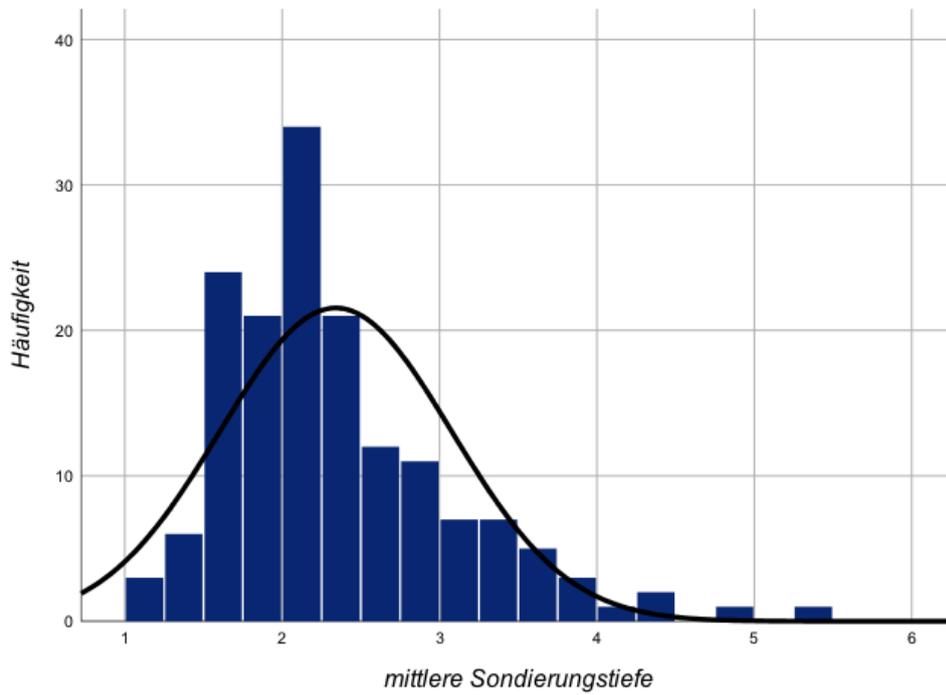


Abbildung 18 Histogramm der mittleren Sondierungstiefen mit Normalverteilungskurve

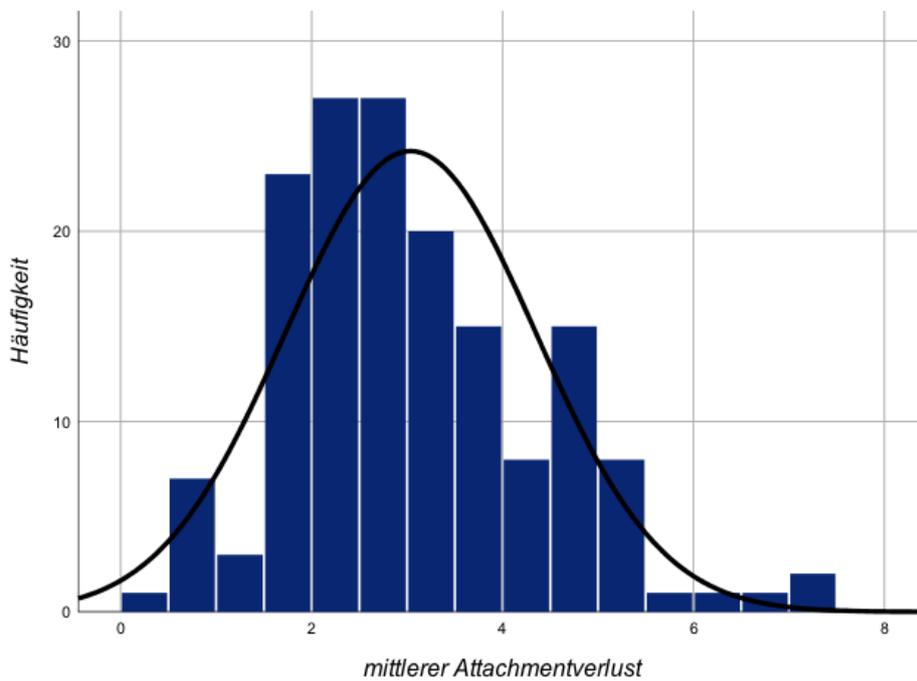


Abbildung 19 Histogramm des mittleren Attachmentverlustes mit Normalverteilungskurve

3.3.4. Subhypothesen

3.3.4.1. Verschiedene Modi der Immusuppressiva-Gabe und DMFT und DMFS

Patient*innen, die Prograf[®], das kurzwirkende Immunsuppressivum, zu sich nahmen, hatten im Durchschnitt einen DMFT von $19,8 \pm 6,6$. Der DMFS lag im Durchschnitt bei $78,5 \pm 35,3$. Patient*innen mit einer Einnahme von langwirkenden Präparaten, wie Advagraf[®] oder Envarsus[®], wiesen einen niedrigeren durchschnittlichen DMFT von $18,8 \pm 6,6$ und einen niedrigeren durchschnittlichen DMFS von $72,5 \pm 36,5$ auf. Der Whitney-Mann-Test, ergaben einen nicht signifikanten Unterschied.

Patient*innen mit Monotherapie zeigten einen DMFT von $19,7 \pm 6,3$ und einen DMFS von $75 \pm 34,5$. Die Kombinationstherapie mit einem oder mehreren Immusuppressiva führte zu einem DMFT von $19,2 \pm 7$ und einem DMFS von $75,8 \pm 38$. Auch hierbei gab keinen signifikanten Unterschied für beide Therapieoptionen.

3.3.4.2. Verschiedene Modi der Immusuppressiva-Gabe und Sondierungstiefen und klinischer Attachmentverlust

Patient*innen, welche das kurzwirkende Präparat Prograf[®] einnahmen, zeigten durchschnittliche Sondierungstiefen von $2,4 \text{ mm} \pm 0,8 \text{ mm}$ und einen klinischen Attachmentverlust von $3,2 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$. Bei der Einnahme des langwirkenden Medikaments Advagraf[®] und Envarsus[®] lagen die durchschnittlichen Sondierungstiefen bei $2,2 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ und der durchschnittlichen Attachmentverlust lag bei $2,8 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$. Der Whitney-Mann-Test zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied.

Die durchschnittlichen Sondierungstiefen bei einer Monotherapie lagen bei $2,3 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$ und der klinische Attachmentverlust bei $2,9 \text{ mm} \pm 1,3 \text{ mm}$. Patient*innen mit Kombinationstherapie bei mehrere zeitgleicher Immusuppressiva wiesen durchschnittliche Sondierungstiefen von $2,4 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$ und einen klinischen Attachmentverlust von $3,1 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$ auf. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Deskriptive Ergebnisse

Von den 204 untersuchten Patient*innen wurden letztlich 159 in die Studie aufgenommen. Davon waren 37,7% weiblichen Geschlechts und 62,3% männlichen Geschlechts. Männer waren in dieser Kohorte häufiger vertreten. Im Durchschnitt waren die Patient*innen zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 48,07 Jahre alt, was mit den Zahlen des Tätigkeitsberichts der DSO 2018 vergleichbar ist (71). Laut Report der DSO waren 46% der Transplantierten zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 16 und 55 Jahre alt. 34% waren weiblich und 66% waren männlich. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv starke Ähnlichkeit zu dem in der gesamten Bundesrepublik im Jahre 2018 Lebertransplantierten aufweist. In der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) des Robert-Koch-Instituts (RKI) von 2014 wurden deutschlandweit mehr als 24 000 Menschen zu ihren Gesundheitsdaten befragt. 20,8 % der Frauen waren zu dem Zeitpunkt Raucherinnen und 27,0% der Männer Raucher. Während 26,6% der Frauen ehemalige Raucherinnen waren, lag der Prozentwert bei den Männern bei 35,0%. Nie geraucht haben 52,6% der Frauen und 38,0% der Männer (72). Diese Daten ähneln denen der hier untersuchten Kohorte. Es kann davon ausgegangen werden, dass in Hinblick auf das Rauchen, das Kollektiv annähernd repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist. Auch der BMI wurde in einer Studie des RKI erhoben (73). Auch die Zahlen der GEDA-Studie ähneln denen dieser Kohorte. Daraus lässt sich schließen, dass der BMI dieser Patient*innen annähernd dem der deutschen Bevölkerung entspricht. Das untersuchte Kollektiv war in Bezug auf Nikotinkonsum um BMI ähnlich dem der deutschen Bevölkerung. Dies erleichtert den Vergleich und eliminiert Störfaktoren.

Der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) soll zusätzlich Auskunft über die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit geben. So soll der Zustand eines Patienten oder einer Patientin eingeschätzt werden (66). Einige Studien zeigten eine bessere Prognostizierbarkeit des Resultats nach Lebertransplantation bei vorherigem Einbezug des CCI. So ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem CCI vor Transplantation und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation der Leber (74, 75). Mit der These, dass der CCI möglicherweise auch einen Zusammenhang zur Parodontitis aufweist, hat sich auch eine südkoreanische Arbeitsgruppe beschäftigt. Der CCI kann

demnach mit dem Vorhandensein einer Parodontalerkrankung korrelieren (76). Dieser Zusammenhang zur Parodontitis wurde in dieser Studie nicht weiter untersucht, bietet jedoch eine weitere Fragstellung, ob der CCI nicht auch eine prognostische Validität auf das Vorhandensein einer Parodontitis bietet. In dieser Studie soll der CCI lediglich einen Überblick über die Komorbiditäten der Patient*innen bieten.

Laut dem Tätigkeitsbericht der DSO wurden deutschlandweit 2018 22% der Patient*innen aufgrund einer vorliegenden Fibrose oder Zirrhose der Leber auf die Warteliste aufgenommen (71). 22% wurden aufgrund eines übermäßigen Alkoholkonsums aufgenommen, während 17% Krebs der Leber oder der Gallengänge aufwiesen. Akutes Leberversagen wiesen 12% dieser Patient*innen auf, 7% hatten angeborene Defekte, die zur Aufnahme auf die Warteliste führten und 10% der Patient*innen sonstige Erkrankungen. In der vorliegenden Untersuchung wurde zwischen der Ätiologie der Lebererkrankung und der Indikation zur Lebertransplantation unterschieden. Da oftmals ein gleichzeitiges Vorhandensein von verschiedenen Erkrankungen vorlag, machte es die Bestimmung der Grunderkrankung nicht eindeutig möglich. Durch die klinische Einteilung der Lebererkrankung konnte eine Unterscheidung in der Progression gemacht werden. Diese Art der Einteilung der Indikation zur Lebertransplantation lässt einen Vergleich mit den Zahlen der DSO nicht zu, verdeutlicht jedoch, dass virale Hepatitiden mehr als ein Drittel (37,1%) vertreten waren. Frauen waren in dieser Gruppe, und auch in der Gruppe der alkohol- und/oder nutritivtoxischen Zirrhose, seltener vertreten. Höhere Prävalenzen von Alkoholkonsum und -missbrauch bei Männern, sowie ein höheres Suchtrisiko, bestätigen die Zahlen der Epidemiologischen Suchtsurvey (ESA) von 2018 (77). Akutes Leberversagen hingegen betrifft Frauen häufiger als Männer, während Männer häufiger aufgrund von Zirrhose mit HCC transplantiert werden. Dies könnte durch die unterschiedliche geschlechtliche Verteilung der Ätiologie der Lebererkrankungen zu erklären sein. Während autoimmune und kongenitale Störungen der Leber, sowie Erkrankungen der Gallengänge häufiger bei Frauen auftraten, die sich oft in einem akuten Leberversagen ohne vorherige Erkrankung darstellen, sind virale und alkohol- und nutritivtoxischen Zirrhosen langwierige Leiden, bei denen Männer häufiger vertreten waren.

Die Befragung zur Einnahme der Immunsuppressiva zeigte deutlich, dass die Mehrheit der Patient*innen das Immunsuppressivum Tacrolimus einnahmen (84,28%). 49,69% ein kurzwirkendes Präparat und 34,59% ein langwirkendes. Monotherapie und Dualtherapie war ähnlich häufig vertreten (Monotherapie: 48,43%, Dualtherapie: 50,31%). Von der

DSO gibt es hinsichtlich der Medikamenteneinnahme keine veröffentlichten Zahlen. Eine ähnliche Studie von Schmalz *et al.* zeigte ähnliche Zahlen (78). Demnach war Tacrolimus das meist eingenommenste Medikament (66%). Die Kombinationstherapie mittels mehrerer Medikamente war jedoch häufiger vertreten als die Monotherapie (63% vs. 37%).

4.1.2. Diskussion der zahnmedizinischen Variablen

Zu Grunde dieser Arbeit liegen drei hauptsächliche Hypothesen:

- „Der dentale Befund verschlechtert sich in Abhängigkeit der vergangenen Zeit nach LTx (höherer DMFT, höherer DMFS)“
- „Patient*innen mit länger zurück liegender LTx weisen ein erhöhtes PA-Stadium auf“
- „ST und CAL steigen mit den Jahren nach LTx“

Des Weiteren folgten zwei Subhypothesen, die sich auf den Modus der Immunsuppressivgabe bezogen:

- „Langwirksame Immunsuppressiva (Advagraf®, Envarsus®) haben einen schlechteren Einfluss auf zahnmedizinische Variablen (höherer DMFT, DMFS, ST, CAL), als kurzwirkende Immunsuppressiva“
- „Monotherapie mittels einem Immunsuppressivum hat einen schlechteren Einfluss auf zahnmedizinische Variablen (höherer DMFT, DMFS, ST, CAL), als die Kombinationstherapie mittels zwei oder mehrerer Immunsuppressiva.“

Es wurde davon ausgegangen, dass Patient*innen mit einer lang zurückliegenden medikamentösen Immunsuppression einen schlechteren oralen Zustand aufwiesen als Patient*innen mit einer kurz zurückliegenden Transplantation. Durch die Einteilung der Kohorte in verschiedenen Gruppen, abhängig von der vergangenen Zeit nach LTx, konnten die Gruppen miteinander verglichen werden.

4.1.2.1. Decayed Missed Filled Teeth/ Surfaces-Index

Der Vergleich der in dieser Studie erhobenen Daten mit der DMS V ist Teil einer anderen Dissertation aus dieser Studiengruppe und soll hier nur der Vollständigkeit halber zusammengefasst werden (50).

Ein direkter Vergleich mit der DMS V ist nicht möglich, da die Kohorte in der Querschnittsstudie vom IDZ in verschiedene Altersgruppen eingeteilt worden sind. Jüngere Erwachsene im Alter zwischen 35 und 44 Jahren und jüngere Senioren im Alter zwischen 65 und 74 Jahren, eine Altersgruppe dazwischen wurde nicht erhoben. Da die untersuchten lebertransplantierten Patient*innen im Mittel 48 Jahre alt waren, müssen die Ergebnisse aus beiden Gruppen zum Vergleich herangezogen werden. Der DMFT-Wert bei der hier untersuchten Kohorte lag durchschnittlich bei 19,42 Zähnen und damit höher. Auch der DMFS Wert lag bei der transplantierten Gruppe höher als in den zwei Gruppen der DMS V (75,94 vs. 31,8 bei jüngeren Erwachsenen und 72,6 bei jüngeren Senioren). Während auch der Wert der kavitierten Zähne leicht über dem Durchschnittswert der DMS V lag (0,67 vs. 0,5 bei beiden Gruppen), lag der Wert der gefüllten Zähne und der fehlenden Zähne dazwischen. Daraus lässt sich ableiten, dass lebertransplantierte Patient*innen weniger restaurierte Zähne aufwiesen, dafür mehr kavitierte und fehlende und damit auch eine höhere Karieserfahrung als die jüngeren Erwachsenen der DMS V. Jüngere Senioren hingegen zeigten weniger kavitierte Zähne und mehr behandelte, sowie fehlende Zähne. Es darf jedoch nicht vernachlässigt werden, dass die Patient*innen vor Lebertransplantation eine zahnärztliche Sanierung durchlaufen. Dabei werden nicht erhaltungswürdige Zähne entfernt und kariöse Zähne restauriert. Dies könnte ein möglicher Grund für den höheren Wert der fehlenden und restaurierten Zähne sein. Durch die Aufstellung der zahnärztlichen Befunde in einer Kreuztabelle, aufgeteilt nach Jahren nach LTx, wird schnell ersichtlich, dass die Mittelwerte der Befunde in allen Gruppen sehr ähnlich ausfielen. Auch die Varianzanalyse ANOVA zeigte keinen Unterschied. Auffällig ist, wie nah beieinander die Ergebnisse der Mittelwerte lagen. Beim DMFT lag der Mittelwert zwischen 18,10 und 20,34. Auch die Standardabweichung bewegte sich in einem ähnlichen Bereich (5,55-7,31). Die anderen Variablen, z.B. die Anzahl fehlender Zähne variierten ebenfalls zwischen den Gruppen kaum. Dabei hatte die Gruppe „>15 Jahre nach LTx“ im Durchschnitt 7,89 ($\pm 6,70$) nur minimal weniger fehlende Zähne als die anderen Gruppen (<5 Jahre: 8,19; 5-10 Jahre: 8,00; 10-15 Jahre: 8,48). Ähnlich verhielt es sich mit der Anzahl kariöser Zähne und der Anzahl der Füllungen (Vgl. Tab. 10). Damit wurde die Hypothese nicht nur verworfen,

sondern es zeigten sich konträre Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe um Schmalz beschäftigte sich 2017 mit einer ähnlichen Fragestellung (78). Verglichen wurden im Gegensatz hierzu verschiedene solitäre Organtransplantationen in Bezug auf den dentalen und parodontalen Behandlungsbedarf in Abhängigkeit der Zeit. Aufgenommen wurde ein zahnärztlicher Befund sowie der PSI, um den Behandlungsbedarf zu diagnostizieren. So galt eine vorhandene Karies als dentaler Behandlungsbedarf. Dabei resultierte, dass es keine Veränderung bezüglich des dentalen Behandlungsbedarfes in Abhängigkeit der Zeit oder der Immunsuppression gab, gleichwohl der gesamte Behandlungsbedarf als sehr hoch eingestuft wurde. Der PSI ist ein Index zur Einschätzung der parodontalen Situation. Dementsprechend können die parodontalen Ergebnisse dieser Studie nicht mit den Werten unserer Studie verglichen werden, da ein gesamter Attachmentstatus aufgenommen wurde. Eine weitere Publikation dieser Arbeitsgruppe verglich 35 Patient*innen vor Transplantation mit 75 nach Transplantation (60). Die Fragestellung beschäftigte sich mit dem Unterschied dieser beiden Kohorten. Erhoben wurden unter anderem der DMFT. Letztendlich wurde kein signifikanter Unterschied im DMFT zwischen der prä- und posttransplantierten Gruppe festgestellt. Eine Metaanalyse zeigte unter Einbezug von 24 Studien ebenfalls keinen Unterschied bezüglich DMFT und DMFS zwischen den Gruppen vor und nach Lebertransplantation (79).

4.1.2.2. Parodontale Diagnose, Sondierungstiefen, klinischer Attachmentverlust

Die parodontalen Diagnosen in der DMS wurden anhand der Klassifikationen von 1999 (52) erhoben, was den Vergleich mit der aktuellen Klassifikation (44), welche in dieser Studie angewandt wurde, nicht erlaubt. Der Vergleich mit Sondierungstiefen ist jedoch zulässig. Die parodontalen Befunde andererseits ähneln den Ergebnissen der DMS V (68). Jüngere Erwachsene zeigten mittlere Sondierungstiefen von 2,4 mm und jüngere Senioren von 2,6 mm. Der CAL lag in der jüngeren Gruppe bei 2,8 mm und in der älteren bei 3,0 mm. ST der LTx-Gruppe lag im Durchschnitt bei 2,3 mm und CAL bei 3,0 mm. Während die zahnbezogenen Parameter deutlich schlechter bei lebertransplantierten Patient*innen einzuordnen sind, scheinen die parodontalen Variablen ähnlich der deutschen Durchschnittsbevölkerung. Eine Verschlechterung der parodontalen Situation aufgrund langer Einnahme der Immunsuppressiva hatten die Untersuchenden

angenommen. Die Studie lieferte auch hier gegenteilige Feststellungen. Demnach war die Verteilung der Stadien in jeder Jahresgruppe gleichmäßig. Der Chi-Quadrat-Test bestätigte dies. Auch die Variablen CAL und ST verhielten sich nahezu identisch innerhalb der Gruppen. Somit konnten auch in Bezug auf Parodontitis die Hypothesen verworfen werden und somit ein signifikanter Einfluss der Zeit nach Lebertransplantation auf die Mundgesundheit unwahrscheinlich ist.

Der Einfluss des IS-Modus auf die parodontale Parameter ST und CAL konnte ebenfalls nicht bestätigt werden.

Eine Studie von Machtei *et al.* von 2012 zeigte ähnliche Resultate (61). Dabei wurden lebertransplantierte Patient*innen kurz nach der Transplantation (t0) und 10 Jahre später (t1) erneut parodontal untersucht. Es wurden ST und CAL gemessen, sowie der Knochenverlust anhand von Röntgenbildern errechnet. Es stellte sich heraus, dass die Sondierungstiefe zum Zeitpunkt t1 sogar geringer war als zum Zeitpunkt t0. Der röntgenologisch gemessene Knochenabbau war hingegen von durchschnittlich 4,48 mm auf 5,61 mm gestiegen. Die Untersuchenden beurteilten die parodontale Situation damit als stabil. Wichtig zu nennen ist, dass diese Studie nur eine sehr kleine Gruppe von lediglich 17 Patient*innen aufwies. Außerdem wurden die Befunde nur an den Ramfjord-Zähnen (sechs Referenz-Zähne) erhoben und somit nicht, im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie, am gesamten Gebiss, was möglicherweise zu Verlust von Daten führte. Die Studie von Schmalz *et al.* (78) untersuchte auch den parodontalen Behandlungsbedarf. So galt ein PSI-Code von 3 oder 4 als behandlungsbedürftig. Da der PSI-Code nur ein Screening Index ist, beantwortet er lediglich die Frage, ob eine Parodontitis bestehen könnte und gibt keine Auskunft über den Schweregrad, sodass dahingehend keine weitere Stratifizierung stattfand. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass lebertransplantierte Patient*innen den geringsten parodontalen Behandlungsbedarf aufwiesen, verglichen mit den anderen Organtransplantationen. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit denen der Studie von Schmalz *et al.* Die Studie von Kauffels *et al.* differenzierte zwischen einer milden, moderaten und schweren Parodontitis, stellte jedoch ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen vor und nach Transplantation fest (60). Gleichwohl die Ergebnisse nicht direkt mit der vorliegenden Studie vergleichbar sind, zeigt sich, dass *post transplantationem* keine signifikanten Veränderungen der oralen Situation stattzufinden scheinen. Zu den selben Ergebnissen kam bereits 2001 die israelische Publikation von Oettinger-Barak (53). Es wurden 13 Patient*innen mit einer Leberzirrhose mit 24 Lebertransplantierten und 17 Gesunden

verglichen. ST und CAL waren in der erkrankten und transplantierten Gruppe nahezu gleich (3,32 mm vgl. 3,41 mm und 4,89 mm vgl. 4,68 mm). Währenddessen hatte die gesunde Kontrollgruppe signifikant niedrigere Messwerte (2,45 mm und 2,78 mm). Eine frühere Studie aus derselben Arbeitsgruppe zeigte im zeitlichen Verlauf eine negative Korrelation zwischen Alveolarknochenhöhe und der Zeit nach Transplantation (80). Durch eine computergestützte Ausmessung der Orthopantogramme von acht Patient*innen mit Leberzirrhose, 22 Lebertransplantierten und 17 Gesunden, konnte herausgefunden werden, dass die Höhe des Alveolarknochens bei Transplantierten in den Jahren nach Transplantation signifikant sinkt. Unterschiede zwischen kranken und transplantierten Patient*innen gab es nicht. So schließen auch die Autor*innen nicht aus, dass die Lebererkrankung als solche einen Einfluss auf die Parodontitis haben könnte. Die Studienlage zu dem Thema ist sehr beschränkt und der Vergleich zu vorhandenen Studien oftmals nicht deckungsgleich möglich.

4.1.2.3. Möglicher Zusammenhang Parodontitis und Lebertransplantation

In den letzten Jahrzehnten hat ein Paradigmenwechsel bezüglich der Entstehung der Parodontitis stattgefunden. Früher ist man von einer bakteriellen Infektionserkrankung ausgegangen, wobei der aktuelle Stand der Wissenschaft ist, dass die eigene Immunabwehr eine große Rolle bei der Manifestation der Parodontitis spielt (81). Es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen der eigenen Immunabwehr und dem Bakterienangriff. Bakterien und ihre Toxine setzen sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem in Gang. Zellvermitteltes und humorales Immunsystem werden durch freiwerdende Entzündungsmediatoren modelliert, was letztlich zu einer Destruktion des parodontalen Gewebes und des Knochens führt (81) (Abb. 15). Eine mögliche Begründung dieser unerwarteten Ergebnisse könnte die Wirkweise der Immusuppressiva sein. Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus oder Cyclosporin A hemmen das Calcineurin, welches für die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors NF-AT verantwortlich ist. Dadurch wird die Transkription von Interleukin-1 (IL-1) unterdrückt. IL-1 dient als Entzündungsmediator und spielt bei der Entstehung der Parodontitis insofern eine Rolle, als dass es die T-Helferzellen aktiviert. Durch die Inhibition dieses Zytokins fällt eventuell dieser Pfad des Immunsystems weg (Vgl. Abb. 16). Ein Antimetabolit, wie zum Beispiel Mycophenolat-Myfotil (MMF), wird zunächst zu Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt, da es ein Prodrug ist. MPA ist ein selektiver, nichtkompetitiver Hemmer der

Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Dadurch wird die Guanosin-Synthese gehemmt, welche für die Purin-Synthese unerlässlich ist. Hierdurch wiederum stagniert die Proliferation von B- und T-Lymphozyten. T- und B- Lymphozyten sind Teil des adaptiven Immunsystems und haben bei der Entstehung der Parodontitis einen direkten Einfluss auf den Knochenabbau. Mittels der Sezernierung des Proteins RANKL (Receptor Activator of NF- κ B-Ligand) und der damit einhergehenden Bindung an Pro-Osteoklasten, steigt die Differenzierung zu ausgereiften Osteoklasten und somit auch die Knochenresorption. So ist es denkbar, dass auch MMF einen Einfluss auf die Stagnation einer Parodontitis aufweisen könnte. mTOR-Inhibitoren hingegen bilden einen Komplex mit dem Protein mTOR und hemmen somit Proteinkinasen, die wichtig für die Signalweiterleitung bei der Proliferation von T-Lymphozyten. Glukokortikoide hemmen unter anderem den Transkriptionsfaktor NF- κ B, der für die Sezernierung von Adhäsionsmolekülen und weiteren Zytokinen verantwortlich ist, die die Entzündungsreaktion regulieren. Außerdem ist NF- κ B auch mitbeteiligt an der Synthese der Cyclooxygenase-2, die wiederum die Umwandlung der Arachidonsäure in Prostaglandin E2 (PGE2) aktiviert. PGE2 regt die Osteoklastenaktivität an. Diese Zusammenhänge müssen biochemisch nachgewiesen werden, zeigen jedoch eine mögliche weitgreifende Einflussnahme der Immusuppressiva. 2007 zeigte eine brasilianische Studie einen möglichen protektiven Effekt von Tacrolimus auf Parodontitis in Ratten (82). Hierbei konnte eine Reduktion von Zytokinen, wie IL1 β , TNF α und IL-6, und Immunzellen im Serum der Ratten nachgewiesen werden, nach Injektion von Tacrolimus. Auch eine röntgenologisch verminderte Reduktion des Alveolarknochens konnte festgestellt werden. Eine weitere Studie konnte nicht nur einen Anstieg des Knochenvolumens erfassen, sondern auch noch eine Reduktion an Osteoklasten (83). Diese Ergebnisse betätigt eine Studie aus dem Jahr 2007 von Spolidorio. Während durch die Einnahme von Cyclosporin A ein Knochenverlust und Zunahme an Osteoklasten vermerkt wurde, konnte ein Wechsel auf Tacrolimus die Zytokinwerte, sowie die Knochendichte auf Werte, wie die der Kontrollgruppe bringen (84). Die Arbeitsgruppe um Moura Penteado *et al.* beschäftigte sich 2017 ebenfalls mit dieser Fragestellung (85). Dabei wurde bei 30 Ratten Parodontitis erzeugt und der Knochenverlust röntgenologisch untersucht. Eine Gruppe bekam Injektionen mit Kochsalz und eine zweite mit Tacrolimus.

4.2. Stärken und Limitationen

4.2.1. Untersuchungsbedingungen

Vor der Datenerhebung begannen beide Studienärztinnen unabhängig voneinander mit einer Kalibrierung der Befundaufnahme. Es wurde ein Patient zahnärztlich untersucht, sowie die Befunde notiert. So konnte eine gemeinsame Basis, vor allem für das Messen des Attachmentstatus, geschaffen werden. Die Untersuchungen fanden dann gemeinsam statt; abwechselnd wurde untersucht und protokolliert, außerdem konnte eine gegenseitige Kontrolle stattfinden. Durch die Anzahl von zwei Untersuchenden konnte eine Standardisierung der Daten gewährleistet werden, ohne dass persönliche Präferenzen durch mehrere Beteiligte Einfluss nahmen. Die Untersuchungen dieser Studie fanden im Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin statt. Zu Beginn stand ein zahnärztlicher Stuhl in der Abteilung der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie zur Verfügung, wodurch die adäquate Lagerung der Teilnehmer*innen gewährleistet wurde. Eine Operationsleuchte oberhalb des Stuhles sorgte für eine ausreichende Beleuchtung. Durch die Entfernung zur LTx-Ambulanz entschied man sich drei Wochen nach Beginn der Untersuchungen für einen Untersuchungsraum näher zur LTx-Ambulanz, da dies die Patienten-Akquirierung maßgeblich beeinflusste, u.a. da nicht alle Patient*innen in der Lage waren, die ungefähr 500 m lange Strecke zurückzulegen. Alle weiteren Untersuchungen fanden anschließend im Raum zur Leberfunktionsmessung statt. Dort stand ebenfalls ein Computer zur Verfügung, als Untersuchungsstuhl diente jedoch eine Liege. Ausgeleuchtet wurde mit einer Leuchte montiert am Brillengestell der Lupenbrille des Untersuchenden. Die liegende und somit unpassendere Lagerung des Patienten, der Patientin musste mit einer nicht ergonomischen Haltung der Autorinnen kompensiert werden, was man jedoch in Kauf nahm, um die Untersuchungen nicht stagnieren zu lassen. Lupenbrille und Licht ermöglichten eine möglichst genaue Befundung des Untersuchten. Vergrößerungshilfe können durchaus einen positiven Effekt bei der Diagnosestellung von Karies haben, können jedoch auch schnell zu einer invasiven Übertherapie führt (86, 87). Des Weiteren führt eine optische Vergrößerungshilfe zu einer ergonomischeren Haltung, insbesondere bei jungen Anwendern (88). 14 Monate als Untersuchungszeitraum wurden als ausreichend bewertet, da in dieser Periode mehr als 200 Patienten und Patientinnen untersucht wurden. Zusätzlich zu nennen ist, dass die Studienärztinnen sowohl vormittags als auch nachmittags in der LTx-Ambulanz präsent waren, um keinen Bias in

das Patientenkollektiv zu bringen. So konnten Arbeitstätige und Nicht-Arbeitende befundet werden.

4.2.2. Patientenkohorte

Patient*innen der LTx-Ambulanz wurden gefragt, ob das Interesse an einer zahnärztlichen Untersuchung zwecks einer Studie über die Auswirkungen auf die Mundgesundheit bestünde. Multimorbide, Schwangere und multiviszeraltransplantierte Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, um ein möglich homogenes Kollektiv zu erreichen. Außerdem konnten so Störvariablen wie schwere multiple Erkrankungen, der Hormonstatus und untypische Immusuppressiva minimiert werden. Zahnlose Patient*innen wurden im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen, um eine parodontale Diagnose durchführen zu können, was allerdings zu einer Verzerrung in Zahnzahl und Zahnstatus führen kann. Die hohe Zahl von 159 Patient*innen wurde gewählt, da dies als ausreichend galt, um die vorliegenden Fragestellungen zu beantworten, zugleich bestehende Studien eine ähnlich hohe Patientenzahl aufweisen (60, 63). In dieser Beobachtungsstudie wurden die Patient*innen untereinander verglichen und nicht mit einer gesunden Kontrollgruppe. So sollte der direkte Einfluss der vergangenen Zeit nach LTx untersucht werden. Der Vergleich mit der deutschen Durchschnittsbevölkerung ist Thema einer separaten Studie dieser Arbeitsgruppe.

4.2.3. Untersuchungsmethoden

Vor Beginn der klinischen Untersuchung, wurde die Anamnese mit zahnspezifischen Fragen von allen Patient*innen ausgefüllt. Diese wurde bei Unvollständigkeit von den Studienärztinnen im Nachgang durch das Vorliegen der Patientenakte der LTx-Ambulanz vervollständigt. So konnten Diagnosen und Befunde korrekt und vollständig ergänzt werden, aber auch neue Medikamente aktualisiert werden. Des Weiteren konnten die zahnmedizinisch relevanten Fragen nach Mundhygiene und Besuch des Hauszahnarztes oder der Hauszahnärztin beantwortet werden. Diese Antworten sind jedoch Selbstauskunft der Patient*innen und es gab keine Kontrolle diesbezüglich. Eine Anonymisierung der Fragebögen fand statt, die Zahnärztinnen wussten jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung über den Gesundheitsstand jedes/jeder Patient*in Bescheid, sodass eine Voreingenommenheit diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann. Als

weitere Untersuchungsmethoden wurde ein standardisierter klinischer Befund der Mundhöhle und der Zähne verwendet. Der DMTF- bzw. der DMFS-Index ist ein maßgeblicher Vergleichswert in Wissenschaft, wie auch in der Praxis. Der durch die WHO empfohlene Wert setzt sich in den meisten Vergleichsstudien durch (50, 89). Durch den direkten Vergleich, vor allem in Bezug zum Alter, lassen sich Aussagen zum Kariesrisiko in Zukunft, wie auch die Karieserfahrung in der Vergangenheit machen. Zur Feststellung einer Parodontalerkrankung entschied man sich im Vorfeld dieser Studie, die neue Klassifikation der Parodontalerkrankungen (44) anzuwenden. Durch die Aufnahme eines gesamten Attachmentstatus mit 6-Punkt-Messung an jedem Zahn, konnte mit Hilfe des Computerprogramms *ParoStatus.de*[®] gleich die Diagnose gestellt werden. Durch die computergestützte Auswertung der Befunde, fand eine automatisierte Diagnosestellung statt. So wurde der vorhandene Zahnverlust eines/ einer Patient*in zwar vermerkt, jedoch nicht weiter differenziert. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass es möglicherweise hierdurch zu einer höheren Anzahl an Parodontitispatient*innen in dieser Kohorte kam. Auch fehlen die Röntgenbilder zur Bestimmung des röntgenologischen Knochenverlustes. Zudem muss erwähnt werden, dass es noch keine Studien mit ähnlicher Fragestellung gibt, welche die neue Klassifikation zur Darstellung von Parodontalerkrankungen verwenden. Aus diesem Grund wurden standardisierte Werte, wie der CAL und ST (PD) ebenfalls miteinbezogen. So können Vergleiche mit älteren Studien, sowie auch mit künftigen gezogen werden (53, 68, 80). Röntgenbilder der Patient*innen wurden aus Strahlenschutzgründen nicht angefertigt. Gleichwohl Indikationen bestehend waren wie zum Beispiel Schmerzen, Entzündungen im Kieferbereich oder auch Übersichtsaufnahmen, die älter als 2 Jahre sind, entschieden sich die Untersuchenden gegen eine allumfassende Röntgendiagnostik. Gründe hierfür waren etwaige vorliegende aktuelle Röntgenbilder beim Hauszahnarzt oder bei der Hauszahnärztin oder mangelnde Bereitschaft des/der Patient*in zur Anfertigung eines OPTGs. Folglich sind Befunde, wie auch die Parodontitis Diagnose rein klinisch festgestellt worden. Dies führt zu der Annahme, dass Befunde fehlerhaft erhoben worden sind. Denkbar sind z.B. kariöse Zähne, die klinisch intakt schienen oder retinierte Zähne, welche im klinischen Befund als fehlend markiert wurden. Auch das Grading der Parodontitis konnte nicht gänzlich durchgeführt werden. Somit ist keine Aussage über die Progression des Knochenabbaus der Untersuchten zu treffen. Es wurde außerdem festgelegt, dass der direkte Einfluss der Medikamente nicht untersucht werden konnte, da Patient*innen häufig das Medikament nach

Transplantation wechseln. Des Weiteren findet oft eine duale Immunsuppression statt, sodass Auswirkungen selten auf ein Medikament zurückzuführen sind. Auch die Dosis und die Dauer der Einnahme der immunsupprimierenden Medikamente ist häufig nicht mehr nachvollziehbar. Studien, welche sich mit der Thematik der Mundgesundheit nach Lebertransplantation beschäftigen, richten sich meist auf den Vergleich zwischen dem Zustand vor und nach Transplantation (53, 60, 78). So wird die Zeit nach Transplantation als möglicher Einfluss auf die orale Gesundheit gesehen.

4.3. Fazit

Die Lebertransplantation ist ein chirurgisch komplexes Vorgehen mit lebenslangen Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Vor allem die Einnahme von Immunsuppressiva beeinflussen nachweislich diesen. Um eine synoptische Zahnmedizin gewährleisten zu können, ist das Wissen über den umfassenden Einfluss dieser letzten Therapiemöglichkeit von Lebererkrankungen unabdingbar. Die eingangs aufgestellten Hypothesen, dass die LTx und die eingenommenen Immunsuppressiva die dentale und parodontale Gesundheit im Laufe der Jahre negativ beeinflussen, konnten hier nicht bestätigt werden. Im Gegenteil; unsere Analysen zeigten sowohl einen stagnierenden Verlauf der dentalen Parameter, wie DMFT und DMFS, als auch der parodontalen Parameter. Sondierungstiefen und Attachmentverlust des Parodontiums blieben im Vergleich der einzelnen Gruppen nach LTx konstant. Diese Berechnungen lassen die Annahmen aufkommen, dass Immunsuppressiva eventuell einen protektiven Effekt auf die parodontale Gesundheit Lebertransplantierter haben. Dies lässt die Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und vor allem Progression noch deutlicher werden. Diese resultierende Hypothese muss biochemisch nachgewiesen werden und bedarf damit weiterführender Forschung. Jedoch muss angemerkt werden, dass Patient*innen nach Lebertransplantation, trotz vorheriger zahnärztlicher Sanierung, Behandlungsbedürftigkeit aufweisen. Auch wenn die Mundgesundheit sich in dieser Kohorte mit der deutschen Bevölkerung vergleichen lässt, ist keineswegs eine Unachtsamkeit gegenüber dieser Patientengruppe erlaubt. Perspektivisch braucht es longitudinale klinische Studien, um die gewonnenen Resultate zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Hamilton D. A history of organ transplantation: ancient legends to modern practice: University of Pittsburgh Pre; 2012.
2. Schlich T. Nobel Prizes for surgeons: In recognition of the surgical healing strategy. *International Journal of Surgery*. 2007;5(2):129-33.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(1):201-4.
4. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue antigens*. 2009;74(2):101-16.
5. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg*. 1976;184(5):565-73.
6. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Jr., Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168(3):392-415.
7. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 1967;124(2):301-8.
8. Dreyfuss M, Härrä E, Hofmann H, Kobel H, Pache W, Tscherter H. Cyclosporin A and C. *European journal of applied microbiology and biotechnology*. 1976;3(2):125-33.
9. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976;6(4):468-75.
10. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2(8104-5):1323-7.
11. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2(8151):1033-6.
12. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1256-65.
13. Starzl TE. FK 506 versus cyclosporine. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 1):511-2.

14. Fung JJ, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Jain A, Bronster O, Martin M, Gordon R, Starzl TE. Current status of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(3):1902-5.
15. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, Starzl TE. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc.* 1990;22(1):6-12.
16. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373(2):127-30.
17. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2(8661):497.
18. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990;322(21):1505-7.
19. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, Podesta L, Yanaga K, Concepcion W, Iwatsuki S. Liver transplantation: an unfinished product. *Transplant Proc.* 1989;21(1 Pt 2):2197-200.
20. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, Duvoux C, all the other 126 contributing c, the European L, Intestine Transplant A. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-317.
21. Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2019;116(38):A-1688.
22. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the

Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.

23. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, Fung J, Ghabril M, Thomason R, Burra P, Little EC, Berenguer M, Shaked A, Trotter J, Roberts J, Rodriguez-Davalos M, Rela M, Pomfret E, Heyrend C, Gallegos-Orozco J, Saliba F. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;102(5):727-43.
24. Jorga A, Johnston A. Novel therapies in transplantation. Expert opinion on investigational drugs. 2005;14:295-304.
25. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1578-85.
26. Adam R, Karam V, Cailliez V, Trunečka P, Samuel D, Tisone G, Němec P, Soubrane O, Schneeberger S, Gridelli B, Bechstein WO, Risaliti A, Line PD, Vivarelli M, Rossi M, Pirenne J, Klempnauer JL, Rummo A, Di Benedetto F, Zieniewicz K, Troisi R, Paul A, Vali T, Kollmar O, Boudjema K, Hoti E, Colledan M, Pratschke J, Lang H, Popescu I, Ericzon BG, Strupas K, De Simone P, Kochs E, Heyd B, Gugenheim J, Pinna AD, Bennet W, Kazimi M, Bachellier P, Wigmore SJ, Rasmussen A, Clavien PA, Hidalgo E, O'Grady JG, Zamboni F, Kilic M, Duvoux C. Improved Survival in Liver Transplant Patients Receiving Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR): An Extension Study. *Transplantation*. 2019;103(9):1844-62.
27. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, Rostaing L, Rimola A, Marshall S, Mayer AD. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant*. 2009;9(2):327-36.
28. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, Ducerf C, Duvoux C, Mouchel C, Renault A, Compagnon P, Lorho R, Bellissant E. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant*. 2011;11(5):965-76.
29. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, Neumann UP. Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Liver Transplantation: 5-Year Follow-Up of a Prospective Randomized Trial. *Transplantation*. 2011;92(8):923-9.

30. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27(10):1039-49.
31. Bilbao I, Dopazo C, Castells L, Lazaro J, Caralt M, Sapisochin G, Charco R. Immunosuppression based on everolimus in liver transplant recipients with severe early post-transplantation neurotoxicity. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3104-7.
32. Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res*. 2018;46(9):3979-90.
33. Bechstein WO, Neuhaus P. [Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation]. *Chirurg*. 2000;71(4):363-8.
34. Echániz A, Pita S, Otero A, Suárez F, Gómez M, Guerrero A. Incidencia, factores de riesgo e influencia sobre la supervivencia de las complicaciones infecciosas en el trasplante hepático. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2003;21(5):224-31.
35. Glanemann M, Settmacher U, Stange B, Haase R, Lopez-Häninnen E, Podrabsky P, Bechstein WO, Neuhaus P. Caval complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32(3):539-40.
36. Neuhaus P, Platz KP. Liver transplantation: newer surgical approaches. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1994;8(3):481-93.
37. Xiol X, Guardiola J, Menendez S, Lama C, Figueras J, Marcoval J, Serrano T, Botargues JM, Mañer M, Rota R. Risk factors for development of de novo neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7(11):971-5.
38. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(1):5-12.
39. Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, Dige I, Ekstrand KR, Jablonski-Momeni A, Maltz M, Manton DJ, Martignon S, Martinez-Mier EA, Pitts NB, Schulte AG, Splieth CH, Tenuta LMA, Ferreira Zandona A, Nyvad B. Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res*. 2020;54(1):7-14.
40. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt A):22-38.

41. Pitts N, Ekstrand K. International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS) - methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2013;41.
42. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
43. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
44. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
45. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):138-49.
46. Westfelt E, Rylander H, Biohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics: results after 5 years. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(2):92-100.
47. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):738-48.
48. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-88.
49. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235-49.
50. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffner U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*. 2014;14:161.

51. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
52. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
53. Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol*. 2001;72(9):1236-40.
54. Diaz-Ortiz ML, Mico-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Dental health in liver transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(1):72-6; 66-72.
55. Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Gronroos L, Rissanen H, Vehkalahti MM, Suominen L, Isoniemi H, Meurman JH. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl*. 2014;20(1):72-80.
56. Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis*. 2013;19(3):271-8.
57. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(3):249-54.
58. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):199-206.
59. Didilescu AC, Vacaru RP, Pronk C, Scheau C, Lazu A, Dan LP, Brand HS. Oral diseases after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Br Dent J*. 2021;231(2):117-24.
60. Kauffels A, Schmalz G, Kollmar O, Slotta JE, Weig M, Gross U, Bader O, Ziebolz D. Oral findings and dental behaviour before and after liver transplantation - a single-centre cross-sectional study. *Int Dent J*. 2017;67(4):244-51.
61. Machtei EE, Falah M, Oettinger-Barak O, Baruch Y, Horwitz J. Periodontal status in post-liver transplantation patients: 10 years of follow-up. *Quintessence Int*. 2012;43(10):879-85.
62. Schmalz G, Garbade J, Sommerwerck U, Kollmar O, Ziebolz D. Oral health-related quality of life of patients after solid organ transplantation is not affected by oral

conditions: results of a multicentre cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020.

63. Schmalz G, Meisel A, Kollmar O, Kauffels A, Slotta JE, Kottmann T, Haak R, Ziebolz D. Oral health-related quality of life depending on dental and periodontal health in different patients before and after liver transplantation. *Clin Oral Investig*. 2018;22(5):2039-45.
64. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(4):383-9.
65. Ziebolz D, Hrasky V, Goralczyk A, Hornecker E, Obed A, Mausberg RF. Dental care and oral health in solid organ transplant recipients: a single center cross-sectional study and survey of German transplant centers. *Transpl Int*. 2011;24(12):1179-88.
66. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
67. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One*. 2014;9(12):e112479.
68. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffner U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W, Group DVSI. The Fifth German Oral Health Study (Funfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*. 2014;14:161.
69. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.
70. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E,

- Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173-S82.
71. Organtransplantation DS. Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018 veröffentlicht durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation 2019 [
72. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(2).
73. Schienkiewitz A, Mensink GB, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(2).
74. Grosso G, di Francesco F, Vizzini G, Mistretta A, Pagano D, Echeverri GJ, Spada M, Basile F, Gridelli B, Gruttadauria S. The Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44(5):1298-302.
75. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(11):1515-20.
76. Lee JH, Choi JK, Jeong SN, Choi SH. Charlson comorbidity index as a predictor of periodontal disease in elderly participants. *J Periodontal Implant Sci.* 2018;48(2):92-102.
77. Seitz N, John L, Atzendorf J, Rauschert C, Kraus L. Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2018. Tabellenband: Konsum illegaler Drogen, multiple Drogenerfahrung und Hinweise auf Konsumabhängigkeit und-missbrauch nach Geschlecht und Alter im Jahr 2018. *Berichte/ESA_2018_Tabellen_Drogen pdf* (2909 2020). 2019.
78. Schmalz G, Wendorff H, Berisha L, Meisel A, Widmer F, Marcinkowski A, Teschler H, Sommerwerck U, Haak R, Kollmar O, Ziebolz D. Association between the time after transplantation and different immunosuppressive medications with dental and periodontal treatment need in patients after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12832.
79. Oliveira CS, Galdino TM, Limeira FIR, Moreira AN, de Magalhães CS, Abreu LG. Is dental caries associated with liver transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(6):1346-55.

80. Barak S, Machtei EE, Oettinger-Barak O, Peled M, Ardekian L, Laufer D, Baruch Y. Alveolar bone height in patients after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32(4):718-20.
81. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):116-51.
82. Guimarães MR, Nassar PO, Andia DC, Nassar CA, Spolidorio DM, Rossa C, Jr., Spolidorio LC. Protective effects of Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, in experimental periodontitis in rats. *Arch Oral Biol.* 2007;52(9):882-8.
83. Andia DC, Nassar CA, Nassar PO, Guimarães MR, Cerri PS, Spolidorio LC. Treatment with tacrolimus enhances alveolar bone formation and decreases osteoclast number in the maxillae: a histomorphometric and ultrastructural study in rats. *Histol Histopathol.* 2008;23(10):1177-84.
84. Spolidorio LC, Nassar PO, Nassar CA, Spolidorio DM, Muscará MN. Conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporin a to tacrolimus reverses bone loss in rats. *Calcif Tissue Int.* 2007;81(2):114-23.
85. Moura Penteado LA, Lucena GM, Brandão Peixoto MO, Barbosa TC, de Souza Leitão Arruda AC, Cimões R. Evaluation of the effect of tacrolimus on periodontitis induced in rats. *Arch Oral Biol.* 2017;80:89-94.
86. Neuhaus KW, Jost F, Perrin P, Lussi A. Impact of different magnification levels on visual caries detection with ICDAS. *J Dent.* 2015;43(12):1559-64.
87. Sisodia N, Manjunath MK. Impact of low level magnification on incipient occlusal caries diagnosis and treatment decision making. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):Zc32-5.
88. Perrin P, Eichenberger M, Neuhaus KW, Lussi A. Visual acuity and magnification devices in dentistry. *Swiss Dent J.* 2016;126(3):222-35.
89. Petersen PE, Baez RJ, Organization WH. *Oral health surveys: basic methods.* 2013.

Anhänge

- I. Patienteneinwilligung
- II. Patienteninformation
- III. Dokumentationsbogen



CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin



Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch

Aßmannshauer Straße 4-6 | 14197 Berlin

Tel. +49-30-450-562322
Fax +49-30-450-7562322
henrik.dommisch@charite.de
www.paro.charite.de

Berlin, 12. Juni 2017

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie:

Klinische Analyse der Mundgesundheit nach Lebertransplantation

Leiter der Studie: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch

Hiermit erkläre ich

.....
Vorname Name Geburtsdatum

dass ich durch Herrn/Frau
(Name des Studienarztes / der Studienärztin)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin zu klären.

Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückzuziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann. Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum 12.06.2017 erhalten.

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

- 1. dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;**
- 2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;**
- 3. dass die für den Zweck der o.g. Studie gewonnenen Proben pseudonymisiert durch den Studienarzt im Labor der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin in der Aßmannshäuser Straße 4-6, 14197 Berlin, untersucht und 15 Jahre gelagert werden können;**
- ggf. 4. dass für den Zweck o.g. Studie meine pseudonymisierten Studiendaten übermittelt werden an: CharitéCentrum Diagnostische und präventive Labormedizin CC5.**

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, den

Name

.....
Unterschrift des aufklärenden Studienarztes



CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin

**Abteilung für
Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch

Aßmannshauer Straße 4-6 | 14197 Berlin

Tel. +49-30-450-562322
Fax +49-30-450-7562322
henrik.dommisch@charite.de
www.paro.charite.de

12. Juni 2017

Patienteninformation

Studientitel: Klinische Analyse der Mundgesundheit nach Lebertransplantation

Leiter der Studie: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

hiermit bieten wir Ihnen die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie an. Bei Ihnen wurde in der Chirurgischen Klinik, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin eine Lebertransplantation vorgenommen.

Wir planen die systematische Untersuchung der Zähne, des Zahnfleisches, der Zahnfleischtaschen, der Mundschleimhaut sowie des Kieferknochens.

Hierfür bitten wir um ihr Einverständnis, dass zusätzlich zur routinemäßigen Nachkontrolle im Rahmen der Transplantationsprechstunde zahnärztliche Befunde erhoben werden dürfen. Zusätzlich zur Beurteilung Ihrer medizinischen Situation nach der Transplantation soll die zahnmedizinische Untersuchung zur fachlich erweiterten Einschätzung Ihrer Gesundheit beitragen.

Zweck der Studie

Die Einschätzung der oralen Gesundheit gehört zum routinemäßigen therapeutische Regime im Vorfeld einer Transplantationsoperation. Diese zahnmedizinische Untersuchung ist erforderlich, um mögliche lokal-entzündliche Erkrankungen in der Mundhöhle zu entdecken. Lokal-entzündliche Prozesse in der Mundhöhle können den postoperativen Therapieverlauf negativ beeinflussen. Im Rahmen der postoperativen transplantationsmedizinischen Nachkontrolle gehört die parallele zahnmedizinische Untersuchung bislang nicht zum routinemäßigen Vorgehen. Es ist bekannt, dass nach einer Lebertransplantation die medikamentöse immunsupprimierende Begleittherapie verschiedene Auswirkungen auf die orale Gesundheit haben kann. Hierzu gehört zum Beispiel die medikamentös bedingte Zahnfleischwucherung, welche u.U. die Ansammlung von Bakterien am Zahnfleisch begünstigen und zu Entzündungen führen kann. Das Ziel unserer Studie ist es, systematisch die orale Gesundheit zu untersuchen, um mögliche entzündliche Reaktionen in der Mundhöhle zu identifizieren. Im Anschluss sollen die Befunde gemeinsam mit den Transplantationsmedizinern ausgewertet und in einen Kontext mit dem therapeutischen Verlauf nach Transplantation gebracht werden. Auf diese Weise sollen mögliche wechselseitige Einflussfaktoren identifiziert werden, um in der Zukunft das therapeutische Regime gegebenenfalls anzupassen.

Ablauf und Dauer der Teilnahme

Im Rahmen der mit Ihnen individuell vereinbarten Kontrolle nach der Transplantation sollen zusätzlich zur medizinischen Untersuchung ebenfalls eine zahnmedizinische Untersuchung durchgeführt werden. Die

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

medizinische Untersuchung umfasst folgende Maßnahmen: allgemeine körperliche Untersuchung, Bauchultraschall, Thoraxröntgen (Brustkorb, Lunge, Herz), Evaluation der Knochendichte, Blutentnahme für die Labordiagnostik, ggf. eine Probenentnahme der Leber. Diese Maßnahmen gehören zur routinemäßigen Nachuntersuchung nach Lebertransplantation. Zusätzlich soll Ihre Haut nach möglichen Veränderungen untersucht werden.

Die zahnmedizinische Untersuchung umfasst Maßnahmen, die zur routinemäßigen zahnmedizinischen Diagnostik gehören. Hierzu zählt die Evaluation des Zahnstatus, der Mundschleimhaut sowie der Zahnfleischtaschen durch Inspektion der Mundhöhle. Darüber hinaus wird die Gesundheit des Kieferknochens untersucht. Hierfür werden Röntgenaufnahmen herangezogen, die bei Ihrem behandelnden Zahnarzt dokumentiert wurden. Sollte sich während der Untersuchung im Rahmen dieser Studie ergeben, dass eine Entzündung Ihres Kieferknochens vorliegt bzw. wahrscheinlich ist, oder aber die hauszahnärztlichen Röntgenaufnahmen älter als zwei Jahre sein sollten, werden gegebenenfalls aktuelle Aufnahmen angefertigt. Weiterhin sollen Proben des Speichels und der Sulcusflüssigkeit (Gewebswasser der Zahnfleischtasche) gewonnen werden. Diese Proben gewinnen erfolgt uneingeschränkt nicht-invasiv durch entweder ausspucken oder aufsaugen mittels eines Filterpapierstreifens.

Die zusätzliche zahnmedizinische Untersuchung beeinflusst die medizinische Untersuchung nach der Transplantation nicht, erfordert jedoch einen geringfügigen zeitlichen Mehraufwand.

Mögliche Risiken

Im Rahmen dieser Untersuchungen sind keine zusätzlichen unerwünschten Risiken zu erwarten, da die Untersuchungsmethoden sowohl zur medizinischen als auch zahnmedizinischen Routine gehören und die Probenentnahmen nicht-invasiv erfolgt. Je nach Ihrer allgemeinmedizinischen Gesundheit kann es erforderlich sein, dass eine einmalige Antibiotikagabe parallel zur Untersuchung als prophylaktische Maßnahme erfolgen muss. Die Verabreichung eines Antibiotikums erfolgt ausschließlich aufgrund entsprechender medizinischer Indikationen. Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen des Zahnfleisches können, je nach Entzündungszustand, Bakterien in die Blutbahn gelangen. Die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums reduziert die Anzahl der Bakterien in der Blutbahn und kann somit entzündliche Reaktionen im Körper verhindern. Diese Maßnahme gehört zur zahnärztlichen Routine und wäre im Rahmen einer eingehenden parodontologischen Untersuchung auch unabhängig von der Studie erforderlich.

Möglicher Nutzen für die Allgemeinheit bzw. den Studienteilnehmer

Die kombinierte medizinische und zahnmedizinische Untersuchung bietet den Vorteil der umfassenden Diagnostik der einzelnen Fachdisziplinen. Die Art der Untersuchung ermöglicht es zusätzlich, Entzündungsreaktionen in der Mundhöhle zu identifizieren. In der Mundhöhle können chronische Entzündungen (wie Parodontitis) lange Zeit nahezu ohne Schmerzsymptome bestehen. Sollten auffällige zahnmedizinische Befunde bei Ihnen festgestellt werden, können Empfehlungen für spezifische Behandlungen individuell ausgesprochen werden. Sollten Sie nicht regelmäßig einen Hauszahnarzt aufsuchen, kann Ihnen ebenfalls die Behandlung in der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin des CharitéCentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin angeboten werden. Die rechtzeitige Behandlung oraler Entzündungsreaktionen kann die allgemeine Gesundheit positiv beeinflussen. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie können wechselseitige Einflussfaktoren identifiziert werden, welche in der Zukunft dazu beitragen könnten, das therapeutische Regime im Rahmen der Lebertransplantation und deren Nachsorge anzupassen.

Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Geburtsjahr, Ihr Geschlecht und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen zweckgebunden erhoben wurden. Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie pseudonymisieren und diese für Zwecke der Forschung auf dem Fachgebiet der Zahnmedizin und statistischen Auswertung verwenden.

Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Daten und personenbezogenen Angaben werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist höchstens 15 Jahre gespeichert bzw. archiviert und danach vernichtet bzw. gelöscht.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten und/oder weiteren Untersuchung der Ihnen entnommenen Proben widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Versicherungsschutz

Für diese Studie wurde keine gesonderte Versicherung abgeschlossen. Der Studienarzt ist durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus seinem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Fragerecht/Mitteilungspflicht

Sie haben das Recht, jederzeit Ihre Fragen an den Studienarzt über alle Angelegenheiten, welche die Studie betreffen, insbesondere auch über Risiken usw. zu richten. Sie sind dazu verpflichtet, während der Dauer der Studienteilnahme die Anweisung des Studienarztes zu befolgen und diesen über eine Veränderung Ihres gesundheitlichen Wohlbefindens unverzüglich zu unterrichten. Wünschen Sie ein weiteres Arztgespräch um als Studieninteressent Fragen zu besprechen, so vereinbaren Sie bitte einen Termin mit dem **Studiensekretariat, Tel.: 030-450-562322** (Frau Sabine Leguay).

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an diesen wissenschaftlichen Untersuchungen ist freiwillig. Nur wenn Sie zustimmen, können Sie in die Studie einbezogen werden. Ihre Zustimmung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Dies gilt für einen Abbruch der Studienteilnahme, den Widerruf der Einwilligung sowie für einen Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung der Daten. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Gegebenenfalls bereits entnommene Proben werden dann unverzüglich vernichtet, und Ihre Daten werden umgehend gelöscht. Einen etwaigen Widerruf Ihrer Zustimmung richten Sie bitte mündlich oder schriftlich an den leitenden Oberarzt **Dr. Peter Purucker, Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin, Aßmannshauer Str. 4-6, 14197 Berlin**.

Versicherungsschutz

Für diese Studie wurde keine spezielle Versicherung für die Patienten abgeschlossen. Die an der Studie beteiligten Mitarbeiter der Charité (Studienärzte und -ärztinnen, Studienschwestern und -pfleger etc.) sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Charité gegen Haftpflichtansprüche, welche aus ihrem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Honorar und Kosten

Es entstehen für Sie weder Kosten durch die Teilnahme an der Studie noch erhalten Sie eine finanzielle Vergütung.

Ansprechpartner für weitere Fragen

Die Studie wird in den verschiedenen Abteilungen der Charité – Universitätsmedizin durchgeführt. Sie können sich jederzeit an die untenstehenden Kontaktpersonen wenden:

Diese Studieninformation verbleibt beim Teilnehmer

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

Medizinische Studienleitung

Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch
Leiter der Abteilung für
Parodontologie und Synoptische
Zahnmedizin
Charité - Universitätsmedizin
Berlin
Charité Centrum Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde CC 3

PD Dr. med. Dr. med. dent. Jan-
Dirk Raguse
Komm. Leiter der
Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
Charité-Universitätsmedizin
Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353
Berlin

Prof Dr. med. Igor-Maximilian
Sauer
Chirurgische Klinik, Campus
Virchow-Klinikum
Charité-Universitätsmedizin
Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353
Berlin

Dr. med. Antje Butter
Chirurgische Klinik, Campus
Virchow-Klinikum
Charité-Universitätsmedizin
Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353
Berlin

Dr. med. dent. Peter Purucker
Abteilung für
Parodontologie und Synoptische
Zahnmedizin
Charité - Universitätsmedizin
Berlin
Charité Centrum Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde CC 3



Patientenblatt

Datum

Patient

Name Vorname

Geb.-Datum laufende Nummer

Untersucher

Name Vorname

Name Vorname

Kontrolluntersuchung nach Jahren

Checkliste

Bitte kontrollieren!

- Mündliche Aufklärung der Patienten?
- Patienteninformation überreicht?
- Einwilligungserklärung unterschrieben?
- Hauszahnarzt?

Name des Hauszahnarztes:

Adresse:

Telefon:

Email:

- Alte und aktuelle Röntgenbilder vom Hauszahnarzt angefordert?
- Alte und aktuelle Röntgenbilder vom Hauszahnarzt erhalten?
- Röntgenbilder der Charité angefordert?
- Röntgenbilder der Charité erhalten?

Datum präoperatives Rö-Bild:

Datum postoperatives Rö-Bild:

- Behandlungsdokumentation erfolgt?

MKG-Konsil am:

Zahnsanierung am:

Lebertransplantation am:

- Einwilligungserklärung und Patientenblatt an Studienleiter übergeben?

Notizen

Unterschrift des Studienleiters:

Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch
Abt. für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Aßmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin



Anamnese

Patient

laufende Nummer

Untersucher

Name

Vorname

Name

Vorname

Datum

Kontrolluntersuchung nach

Jahren

Allgemeine Anamnese

Allergien

- Anästhesie
- Latex
- Penicillin
- Analgetika
- Medikamente
- Asthma

Infektionskrankheiten

- HIV A B C D
- Hepatitis
- Tuberkulose
- Herpes lab.
- Herpes zost.
- Geschlechtskr.

Schwangerschaft

Monat

Rheumatische Erkrankg.

Skelettale Erkrankg.

Rücken-/Nackenschmerzen

Chirurgische Eingriffe

Diabetes I II HbA1c

Gefäßerkrankungen

- Apoplex
- Glaukom

Neurologische Erkrankg.

- Migräne
- Psychische Erkrankg.

Herzkrankungen

- Herzfehler
- Endokarditits
- Angina pectoris
- Herzinfarkt
- Hypertonie
- Hypotonie
- andere

Organbezogene Erkr.

- Nierenerkrankg.
- Lebererkrankg.
- Lungenerkrankg.
- Magen-Darm-Erkrankg.
- Hauterkrankg.
- Schilddrüsenerkrankg.

Abhängigkeiten Z / d

- Rauchen
- Alkoholabusus
- Drogenabhängigkeit

Bluterkrankungen

- Blutungsneigung
- Anämie

Krebserkrankungen

Anderes (s. Notizen)

unauffällig

Notizen



Spezielle Anamnese

Patient

laufende Nummer

Untersucher

Name

Vorname

Name

Vorname

Datum

Kontrolluntersuchung nach

Jahren

Spezielle Krankengeschichte / Diagnose

Lebererkrankungen

- Fettleber
- Alkoholtoxische Hepatitis
- Chronische Hepatitis
- Leberzirrhose
- Leberinsuffizienz
- Coma hepatic
- Lebermetastasen
- Leberzellkarzinom (HCC)
- Leberabszesse
- andere

Erkrankungsdauer vor Transplantation

Kariesrisikobestimmung

Mahlzeiten pro Tag

- 1-2
- 2-4
- ≤5

Gesüßte Getränke / Süßspeisen

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

Zahnarztbesuch

- mindestens 1 mal im Jahr
- unregelmäßig

Zahnputzfrequenz

- 1-2 mal täglich
- unregelmäßig

Notizen



Befunde

Patient

laufende Nummer

Untersucher

Name

Vorname

Name

Vorname

Datum

Kontrolluntersuchung nach

Jahren

Extraoraler Befund

unauffällig

Datum

Haut

- Gelbsucht
- zyanotisch
- bleich
- Effloreszenzen
- Petechien
- Anderes

Kopf

- Deformität
- Asymmetrie
- Schwellung
- Sensibilität
- Anderes

Augen

- Gelbsucht
- Rötung
- Exophthalmus
- Bewegung
- Anderes

Hals

- Lymphknoten
- Venen
- Thyroidea
- Schwellung
- Anderes

Hände

- Nägel
- Tremor
- Schwitzen
- Anderes

Notizen

Pigmentierungen
 Foetor ex ore

Intraoraler Befund

unauffällig

Mukosa

- labial
- bukkal
- alveolär
- Mundboden

Gingiva

- Rötung
- Schwellung

Gaumen

- hart
- weich
- Rötung
- Schwellung

Tonsillen

- Rötung/Belag

Zunge

- Veränderung
- Belag

Speichel

- zäh
- flüssig
- vermindert

Notizen

Nicht-Plaque-assoziierte Mundschleimhautveränderungen

unauffällig

Bakteriell

- N. gonorrhoe
- T. pallidum
- Streptokokken
- sonstige

Viral

- Gingivostomatitis
- Herpes simplex
- Herpes zoster
- Papillom
- HIV-assoziiert

Pilzbedingt

- Candida albicans
- Histoplasmose
- Lineares gingiv. Erythem
- sonstiges

Trauma

- thermisch
- mechanisch
- chemisch
- sonstiges

Genetisch

- Fibromatose
- sonstiges

Notizen



Mundhygienestatus

Patient

laufende Nummer

Untersucher

Name

Vorname

Name

Vorname

Datum

Kontrolluntersuchung nach

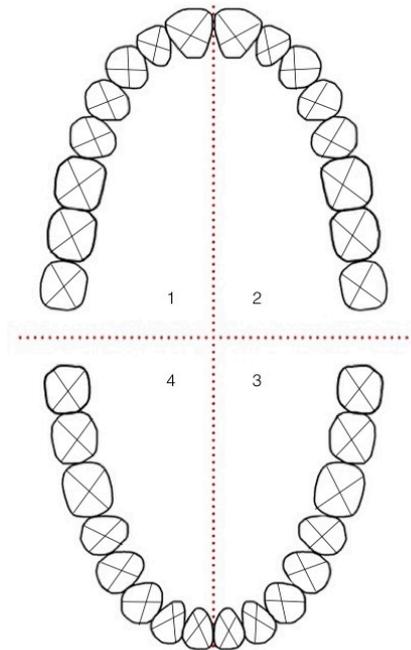
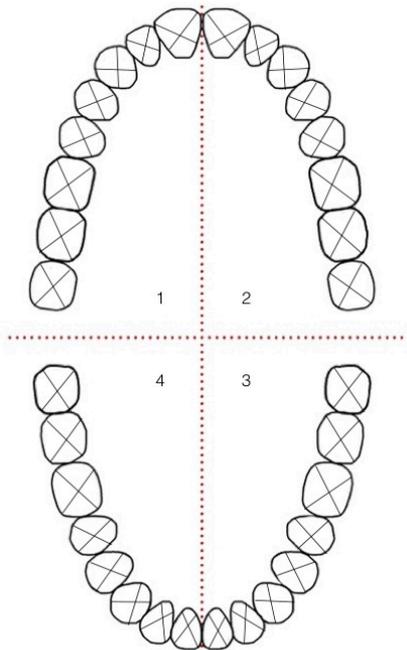
Jahren

Gingival-Bleeding-Index (GBI in %) nach Lindhe

Wert

Plaque-Control-Record (PCR in %) nach O'Leary

Wert



Diagnosen

Parodontologische Diagnosen

Gingivitis

- lokalisiert
- generalisiert

Parodontitis

- lokalisiert
- generalisiert

parodontal gesund

chronische Parodontitis

aggressive Parodontitis

Therapie abgeschlossen

Schweregrade

- leicht
- moderat
- schwer
- lokalisiert



Röntgenbefunde

Patient

laufende Nummer

Untersucher

Name

Vorname

Name

Vorname

Datum

Kontrolluntersuchung nach

Jahren

PAR-Röntgenstatus und Einzelzahnlfilme [Bitte den entsprechenden Zahn ankreuzen!]

Befunde (Oberkiefer)

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Befund (fehlt, Implantat)	<input type="checkbox"/>															
Aufhellung i.S.e. Karies																
Aufhellung i.S.e. apik. PAR																
Opazität i.S.e. Füllung																
Opazität i.S.e. Wurzelfüllung																
Opazität i.S.e. Krone																
Opazität i.S.e. Brückengliedes																
apikale Parodontitis																
retinierter Zahn																
Radix relicta																
25% Knochenverlust																
50% Knochenverlust																
75% Knochenverlust																
Furkationsdefekt																
horizontaler Knochenverlust																
vertikaler Knochenverlust																
Konkremente																
Sonstiges																

Befunde (Unterkiefer)

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Befund (fehlt, Implantat)	<input type="checkbox"/>															
Aufhellung i.S.e. Karies																
Aufhellung i.S.e. apik. PAR																
Opazität i.S.e. Füllung																
Opazität i.S.e. Wurzelfüllung																
Opazität i.S.e. Krone																
Opazität i.S.e. Brückengliedes																
apikale Parodontitis																
retinierter Zahn																
Radix relicta																
25% Knochenverlust																
50% Knochenverlust																
75% Knochenverlust																
Furkationsdefekt																
horizontaler Knochenverlust																
vertikaler Knochenverlust																
Konkremente																
Sonstiges																

Sonstige Befunde

Legende

apik. PAR = apikale Parodontitis; i.S.e. = im Sinne eines/einer

Notizen:

Notizen:

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Viktorov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Parodontale und dentaler Status nach Lebertransplantation im postoperativen Langzeitverlauf/ Periodontal and dental status after liver transplantation- a follow-up cohort“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere die Datenerhebung und die statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke als erstes Herrn Prof. Dommisch für die langjährige Unterstützung bei der Durchführung dieser Promotion. Ich danke auch Frau Dr. Hoedke für Ihre Hilfe bei allen statistischen Fragen, sowie bei Herrn Dr. Kruppa für die statistische Beratung.

Ganz besonderer Dank gilt Dr. Eurich und Dr. Pflüger aus der Lebertransplantationsambulanz, die mir immer zur Seite standen und mich stets motiviert haben. Auch bei dem ganzen Personal der Lebertransplantation möchte ich mich bedanken, durch welches die Akquirierung der Patient*innen erst möglich wurde. Vielen Dank auch an meine Eltern, Großeltern und meinen Bruder, die mich nicht nur während des Studiums unterstützt haben, sondern auch immer darüber hinaus. Danke, dass ihr euch immer meine Zahnarzt-Geschichten am Mittagstisch anhört.

Vielen Dank an meinen wundervollen Ehemann, der mir immer den Rücken freihält, damit ich meine Träume verwirklichen kann, der immer an mich glaubt und danke auch für die strengen Worte, damit ich mich zurück an den Schreibtisch setzte.

Ich möchte mich auch bei Prof. Ina Nitschke, Dr. Siri Nitschke und Martin Mann bedanken, die obwohl unbeteiligt am Projekt, mir mit Rat und Tat bei Seite standen. Es ist schön zu wissen, dass ich so ein bestärkendes Umfeld habe.



Name, Vorname: Brechow, Anja
Emailadresse: anja.viktorov@charite.de
Matrikelnummer: 219003
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Dommisch
**Promotionsinstitution / Klinik: Institut für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Anja Brechow innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.10.2021

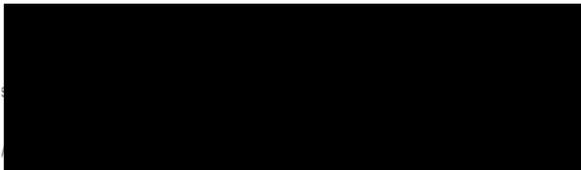
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die gewählte Statistik entspricht den Anforderungen an eine medizinische Promotion.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/der Beraterin:



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Dr. Jochen Kruppa
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel