

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Bereich für
Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Speichelfließrate bei HIV-seropositiven Patienten unter kombinierter
antiretroviraler Therapie und deren Einfluss auf die Prävalenz von
Karies und Parodontitis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicolas Laack

aus Bremerhaven

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	1
Summary	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Das HI Virus	6
1.2 Die kombinierte antiretrovirale Therapie - cART	6
1.3 Marktentwicklung.....	9
1.4 Orale Manifestation von HIV	9
1.5 cART und orale Manifestationen der UAW	10
1.6 Speicheldrüsenerkrankungen	11
1.7 Funktion des Speichels für die Mundhöhle	11
1.8 Testverfahren / Sialometrie.....	13
1.9 Beeinflussung der Speichelsekretion durch Medikamente außer cART	14
1.10 Therapeutische Stimulation der Speichelfließrate	15
1.11 Oralepidemiologie	15
2. Herleitung einer Aufgabenstellung	18
3. Patienten und Methoden.....	19
3.1 Ermittlung der Patientenzahl.....	19
3.2 Patientenrekrutierung	19
3.3 Einschlusskriterien	20
3.4 Ausschlusskriterien	20
3.5 Aufklärung und Einwilligung.....	20
3.6 Datenerhebung und Untersuchung.....	20
3.7 Datenauswertung und -analyse	21
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Geschlechterverteilung.....	23
4.2 Altersverteilung.....	23
4.3 cART-Kombinationen	24
4.4 Stimulierte Speichelfließrate unter cART bei HIV-seropositiven Rauchern und Nichtrauchern.....	25
4.5 Stimulierte Speichelfließraten nach cART	26
4.6 DMFT und PSI der HIV-seropositiven Patienten unter cART	27
4.7 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis nach Altersgruppen unter cART	28
4.8 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis der 35-44- Jährigen	29

4.9 Stimulierte Speichelfließrate und Anzahl der CD4+-Lymphozyten	30
4.10 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) und Dauer der cART	31
4.11 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) bei Nichtrauchern und cART-Therapiedauer.	32
4.12 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) bei Rauchern	33
4.13 pH und Pufferkapazität der HIV-seropositiven Patienten unter cART	34
5. Diskussion.....	35
5.1 Geschlechterverteilung der untersuchten HIV-seropositiven Probanden	35
5.2 Altersverteilung der Probanden:	35
5.3 cART-Kombinationen	37
5.4 Vergleiche der Speichelfließraten bei HIV-seropositiven und HIV- seronegativen Probanden	39
5.5 DMFT Index und PSI 35-44jähriger Patienten unter cART im Vergleich zur seronegativen Altersgruppe.....	40
5.6 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis der 35-44-jährigen HIV-seropositiven im Vergleich mit der HIV-seronegativen Gruppe	42
5.7 Speichelfließrate (sSFR) und CD4+-Lymphozyten-Zahl.....	43
5.8 Speichelfließrate und Therapiedauer	43
5.9 Speichelfließrate bei Nichtrauchern und cART-Therapiedauer	43
5.10 Pack Years und stimulierte Speichelfließrate	43
5.11 pH und Pufferkapazität im Vergleich.....	43
5.12 Schlussfolgerungen.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Eidesstattliche Versicherung	54
8. Curriculum Vitae	55
9. Anhang	56
10. Danksagung.....	72

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 – UAW antiretroviraler Medikamente

Tab. 2 – Befundcodierung PSI

Tab. 3 – Therapieempfehlung PSI

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 – Altersverteilung

Abb. 2 – Verteilung der cART-Kombinationen nach Wirkstoffgruppen

Abb. 3 – sSFR HIV-seropositiver Raucher und Nichtraucher im Vergleich

Abb. 4 – Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) nach cART

Abb. 5 – DMFT und PSI bei HIV-seropositiven Patienten

Abb. 6 – Prävalenz der Parodontitis in der HIV-seropositiven Gruppe nach Altersgruppen

Abb. 7 – Prävalenz der Parodontitis bei 35-44j. HIV-seropositiven Patienten

Abb. 8 – Zusammenhang zwischen sSFR und Anzahl der CD4+-Lymphozyten

Abb. 9 – sSFR und cART-Therapiedauer

Abb. 10 – sSFR und Therapiedauer bei Nichtrauchern

Abb. 11 – sSFR und der Einfluss der pack years

Abb. 12 – Pufferkapazität und pH-Wert der HIV-seropositiven Gruppen in Bezug auf Therapiekombinationen.

Abb. 13 – Altersverteilung der Stichprobe im Vergleich zur HIV-seropositiven Population in Deutschland, Brasilien und Thailand

Abb. 14 – Therapiekombinationen der drei Studien im Vergleich

Abb. 15 – sSFR bei HIV-positiven und HIV-negativen Probanden der drei Studien im Vergleich

Abb. 16 – Verminderung der sSFR zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Gruppen der drei Studien im Vergleich

Abb. 17 - Vergleich von DMFT und PSI in der Altersgruppe 35-44 Jahre

Abb. 18 – Vergleich der Prävalenz der Parodontitis bei 35- bis 44-Jährigen

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin (Epivir®)
Abb.	Abbildung
ABC	Abacavir (Ziagen®)
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome erworbenes Immunschwäche Syndrom
API	Approximaler Plaqueindex
AZT	Zidovudin (Retrovir®)
BOP	Bleeding on Probing Bluten beim Sondieren
cART	combined antiretroviral therapy kombinierte antiretrovirale Therapie
COBI	Cobicistat®
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs Parodontaler Index zur epidemiologischen Bestimmung des Behandlungsbedarfes
DMFT(-Index)	decayed, missing and /or filled teeth(-Index) Index kariöser, fehlender und/oder gefüllter Zähne
DMFS(-Index)	decayed, missing and /or filled surfaces(-Index) Index kariöser, fehlender und/oder gefüllter Zahnflächen
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	desoxyribonucleic acid Desoxyribonukleinsäure
DTG	Dolutegravir (Tivicay®)
EI	Entryinhibitor
EVG	Elvitegravir (Vitekta®)
FI	Fusionsinhibitor
FPV	Fosamprenavir (Telzir®)
FTC	Emtricitabin (Emtriva®)
GeoM	Geometrisches Mittel
HAART	highly active antiretroviral therapy hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	human immunodeficiency virus Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Subtyp 1 des HIV
HIV-2	Subtyp 2 des HIV
INI	Integraseinhibitor
J.	Jahre
KA	Korezeptorantagonist
LGE	Lineares Gingivaerythem
MW	Mittelwert
N oder n	Stichprobengröße

NNRTI	non-nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NOS	Not other specifies Nicht näher spezifiziert
NRTI	nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NUG/P	Nekrös ulzerierende Gingivitis/Parodontitis
OI	opportunistische Infektion(en)
p	Signifikanzwert
PI	Proteaseinhibitor
PLHA	people living with HIV or AIDS Menschen, HIV-seropositiv oder AIDS erkrankt
PSI	Periodontal Screening Index
py	Pack Year
RT	Reverse Transkriptase
RTV /r	Ritonavir (Norvir®) geboostert mit RTV
SBI	Sulcusblutungsindex
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SFR	Speichelfließrate
sSFR	Stimulierte Speichelfließrate
SÜK	sexuell übertragbare Krankheit
SUS	Sistema Único de Saúde, brasilianisches staatliches Gesundheitssystem
T-20	Enfuvirtide (Fuzeon®)
TDF	Tenofovir (Viread®)
u.a.	unter anderem
VAR	Varianz
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Einleitung:

Die kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) der HIV-Infektion hat zu fast normaler Lebenserwartung bei verringertem Auftreten opportunistischer Erkrankungen und des Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) geführt. Studien aus Thailand und Brasilien belegen, dass die für die orale Gesundheit wichtige Speichelfließrate durch die cART nachteilig beeinflusst wird, was zu einer erhöhten Inzidenz von Karies und Parodontitis führte. Ziel dieser Arbeit war der Frage nachzugehen, ob sich eine Reduzierung des Speichelflusses und dessen Folgen auch in Deutschland bei HIV-seropositiven Patienten unter cART und normaler hauszahnärztlicher Betreuung bestätigt.

Patienten und Methode:

In die Studie wurden 24 Patienten (22 Männer, 2 Frauen, Alter 26-71 J.) einbezogen.

Die Patienten waren weder derzeitige oder ehemalige intravenöse

Drogengebraucher (IVD-Gebraucher) noch standen sie unter

Psychopharmakamedikation. Alle Patienten erhielten eine Form der cART.

Neben den Surrogatmarkern der HIV-Infektion (CD4+-Zellen, Viruslast) wurden

1. der DMFT-Index erhoben und mit den in der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V, 2016) publizierten Werten verglichen,

2. der Periodontal Screening Index (PSI) ermittelt,

3. ein stimulierter Speichelfließratentest (sSFR) durchgeführt. Dieser wurde mit der in der Literatur angegebenen sSFR bei Immunkompetenten verglichen (Heintze et al. 1983) und

4. die Rauchgewohnheiten der Patienten dokumentiert.

Die Auswertung erfolgte per Welch-Tests, zweiseitigen t-Test und

Regressionsanalyse. Signifikanzniveau war ein $P \leq 0,05$.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der sSFR aller Probanden lag mit 7,1ml/5min nicht signifikant unter dem Vergleichswert von 8ml/5min aus der Studie von Heintze et al. 1983 ($p=0,1$; $SD=2,9$). Berücksichtigt man nur die Nichtraucher, waren die Ergebnisse mit einer mittleren sSFR von 7,9ml/5min ebenfalls nicht signifikant niedriger ($p=0,86$; $SD=2,5$). Probanden, die cART mit einem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und non-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) erhielten, wiesen in Bezug auf die sSFR keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Bei Einnahme einer anderen Form der cART, war die sSFR im Trend erniedrigt. Aufgrund der Gruppengröße waren die Unterschiede nicht signifikant.

Weitere Ergebnisse waren:

- 1) Die Dauer der cART wirkte sich im Trend negativ auf die sSFR aus.
- 2) Die Anzahl der CD4+-Lymphozyten korrelierte im Trend positiv mit der sSFR.
- 3) Die Zahl der Pack Years korrelierte im Trend positiv mit der sSFR.
- 4) der DMFT-Index lag über dem der seronegativen Kontrollgruppe (34-44J) DMS V von 2016.
- 5) Raucher wiesen schlechtere DMFT- und PSI-Werte als Nichtraucher auf.

Opportunistische orale Manifestationen der HIV-Infektion und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden nicht festgestellt.

Schlussfolgerung:

Die sSFR wurde durch die cART nicht signifikant verringert. Bei tabakkonsumierenden Patienten unter cART wurde eine Zunahme der sSFR festgestellt, diese erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Summary

Combined anti-retroviral therapy (cART) has led to an increased life expectancy with reduced incidence of opportunistic diseases and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Studies from Thailand and Brazil have shown that the salivary flow rate, which is important for oral health, is adversely affected by cART, leading to an increased incidence of caries and periodontitis. The aim of this study was to investigate whether a reduction in salivary flow and its consequences is also confirmed in Germany in HIV-seropositive patients under cART receiving normal dental care.

Patients and methods:

The study included 24 patients (22 men, 2 women, age range 26-71 years). The patients were neither current or former intravenous drug users (IVU users), nor under medication with psychotropic drugs. All patients received a kind of cART. In addition to the surrogate markers of HIV infection (CD4+ cells, viral load) the following parameters were determined:

1. the number of decayed, missing, filled teeth (DMFT)
2. the Periodontal Screening Index (PSI)
3. the stimulated saliva flow rate (sSFR)
4. the smoking habits of the patients.

The statistical evaluation of data was carried out using the Welch-test, the two-sided t-test and the regression analysis. Results were considered significant at a P value $\leq 0,05$

Results:

The sSFR of HIV seropositive subjects were not significantly lower than the sSFR in healthy subjects published by Heintze et al. in 1983 (7.1ml/5min vs 8ml/5min) ($p=0.1$; $SD=2.9$).

Moreover, in non-smokers the sSFR was not significantly lower (7.9/5min) ($p=0.86$; $SD=2.5$).

Subjects receiving cART with a nucleosidic reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) showed no significant difference with respect to the sSFR compared to the control group. In subjects receiving different regimens of cART, the sSFR was reduced. Due to the size of the

group, the differences were not significant.

Additional results

- 1) The duration of the cART had a negative effect on the salivary flow.
- 2) The number of CD4 + lymphocytes correlated positively with the sSFR
- 3) The number of pack years correlated positively with the sSFR
- 4) DMFT-Index was higher than in the seronegative control group (34-44yrs) of the 5th German Oral Health Study (DMS V 2016).
- 5) Smokers had worse DMFT and PSI levels than non-smokers.

Opportunistic oral manifestations of HIV infection and adverse drug reactions (ADRs) were not identified.

Conclusion:

sSFR was not significantly reduced by cART. Consuming tobacco under cART increased the sSFR, without reaching significance level.

1. Einleitung

Seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), jetzt cART (combined antiretroviral therapy), eingeführt wurde, ist die Mortalität HIV-seropositiver Individuen gesunken. Der Rückgang der Sterblichkeit spiegelt sich im Anstieg der Lebenserwartung wider (Nakagawa, May and Phillips 2013). Korrelierend dazu nahm das Auftreten oraler HIV-assoziiertes Läsionen der Mundschleimhaut und opportunistischer Infektionen ab (Patton et al. 1999; Schmidt-Westhausen et al. 2000). Nach den ersten Erfolgen traten nach Jahren der Behandlung mit der cART in Thailand, Kroatien, Brasilien und den USA eine gegenüber gesunder Population erhöhte Inzidenz und Prävalenz von Parodontitis und Karies auf (Stojković et al. 2011; Nittayananta et al. 2010; Cavasin Filho et al. 2009).

Als Ursache dieses Anstiegs wurde eine negative Beeinflussung des Speichelflusses durch die cART diskutiert. In dieser Studie aus Thailand lag die stimulierte Speichelfließrate (sSFR) bei seronegativen Patienten bei 1,9ml/min, bei Seropositiven bei 1,5ml/min, bei Seropositiven ohne cART bei 1,3ml/min, bei Seropositiven mit einer Therapiedauer von bis zu 3 Jahren bei 1,4ml/min und bei einer Therapiedauer von mehr als 3 Jahren bei 1,7ml/min. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($P=0,089$). Keine oder nur minimale Unterschiede zeigten sich bei Bleeding on Probing (BOP), Vorhandensein parodontaler Taschen, Zahnhalskaries und Mundschleimhautbrennen (Nittayananta et al. 2010).

Im Gegensatz hierzu fanden Kumar et al. bei HIV-Patienten unter cART eine geringere SFR als bei HIV-seropositiven Individuen ohne cART. Bei Patienten, die cART über einen Zeitraum von über drei Jahren erhielten, korrelierte eine reduzierte CD4-Zellzahl mit einer reduzierten SFR (Kumar et al. 2015)

In Hinblick auf die Therapie von Parodontalerkrankungen konnte in einer frühen Studie aus einer Schweizer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die Parodontaltherapie bei HIV-Patienten unter cART den gleichen Erfolg beim Erhalt des Attachment-Levels zeigte wie bei HIV-seronegativen Individuen, wenn auch die Mundhygiene und die Adhärenz einer besonderen Aufmerksamkeit bedurfte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die cART den Erfolg einer Parodontitistherapie nicht negativ beeinflusst (Hofer et al. 2002).

1.1 Das HI Virus

Nachdem bereits im Jahre 1981 die ersten Fälle von AIDS in der Literatur beschrieben wurden (Gottlieb et al. 1981; Masur et al. 1981), konnte das HI-Virus im Jahre 1983 von Barré-Sinoussi et al. nachgewiesen werden (Barré-Sinoussi et al. 1983). 1986 wurde HIV-2 isoliert (Clavel et al. 1986). In Europa überwiegen die Infektionen mit HIV-1 deutlich. HIV-2 ist insbesondere in Westafrika verbreitet, weniger pathogen als HIV-1 und macht nur 1% aller Infektionen weltweit aus. Nachfolgend bezieht sich die Bezeichnung HIV auf das HIV-1.

1.2 Die kombinierte antiretrovirale Therapie - cART

Die nächsten Abschnitte stellen eine Übersicht der in der cART eingesetzten Wirkstoffgruppen dar:

1.2.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

NRTI wirken durch Hemmung des Enzyms Reverse Transkriptase (RT): Sie treten als Substratalternative auf und werden anstatt von anderen am Zuckermolekül ähnlichen Nukleosiden in der DNA verbaut. Dies wiederum führt zum Abbruch der DNA-Kette, da keine stabilen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können.

NRTI werden unverändert in die Zelle aufgenommen und dort durch Phosphorylierung aktiviert. Nach Hinzufügen von drei Phosphatresten sind sie dann als Triphosphatderivate wirksam.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind unter anderem mitochondriale Toxizität, Polyneuropathie, Myelotoxizität, Pankreatitiden und Laktatazidosen (Hoffmann et al. 2016: 65).

1.2.2 Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

NNRTI wirken wie NRTI auf die RT ein. NNRTI binden jedoch direkt und nicht-kompetitiv nach der Substratbindungsstelle für Nukleoside an das Enzym. Der dadurch entstehende Komplex blockiert eine katalytisch aktive Bindungsstelle der RT. Diese bindet nun weniger Nukleoside, wodurch die Polymerisation sich deutlich verlangsamt und die Virusreplikation gehemmt wird. NNRTI unterliegen im Gegensatz

zu den NRTI nicht der Aktivierung durch Phosphorylierung (Hoffmann et al. 2016: 76). UAW sind Abnahme der mineralischen Knochendichte, Fettstoffwechselstörung, Lipodystrophie, Schlafstörungen, Albträume, Psychosen und andere psychiatrische Störungen, Vertigo sowie Hautausschlag.

1.2.3 Protease-Inhibitoren (PI)

PI greifen die HIV-Protease an, die ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polypeptid, in seine Untereinheiten spaltet. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt die proteolytische Aufspaltung, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. PI inhibieren das CYP3A4-System und weisen zudem viele Medikamenteninteraktionen auf. PI werden über das Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems, abgebaut. Aufgrund der hohen Degradationsrate wird dieses Isoenzym mittels des Wirkstoffs Ritonavir (RTV) inhibiert. Diese Hemmung bewirkt eine deutliche Steigerung der pharmakokinetischen Parameter (Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit) fast aller PI. Deswegen spricht man in diesem Zusammenhang von „Boosterung“. Eine Beeinflussung der Speichelsekretion durch PI wurde für Ritonavir häufig, Lopinavir gelegentlich (Shetty et al. 2004) sowie ohne Angaben für Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir beschrieben (Leao et al. 2009).

1.2.4 Entryinhibitoren (EI)

Entryinhibitoren verhindern den Eintritt des HI-Virus in die CD4+-Zelle.

Dies geschieht über drei unterschiedliche Mechanismen, die drei unterschiedliche Möglichkeiten der Unterbindung des Eintritts bieten:

1. Verbindung des HIV mit der Zelle über den gp120-Rezeptor
2. Bindung über Korezeptor CCR5 oder CXCR4
3. Fusion des Virus mit der Zelle. Hieraus leiten sich die drei Subgruppen der EI ab: Attachmentinhibitoren, Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren.

Attachmentinhibitoren sind derzeit noch in klinischer Erprobung (Hoffmann et al. 2016: 97).

1.2.5 Integraseinhibitoren (INI)

Die Integrase ist neben der RT und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Dieses aus 288 Aminosäuren bestehende und vom HIV-pol-Gen kodierte Enzym ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern beteiligt und für die Vermehrung von HIV unverzichtbar (Nair et al. 2002). In menschlichen Zellen wurde bisher kein der Integrase vergleichbares Enzym entdeckt. So kann die virale Integrase selektiv gehemmt werden. Die Integration viraler DNA verläuft über mindestens vier Schritte, die theoretisch alle durch verschiedene Integrasehemmer inhibiert werden können (Lataillade et al. 2006).

1.2.6 Fusionsinhibitoren (FI)

FI unterbinden die Fusion von Virus und Zelle: Nach Bindung an den CD4- und an den Korezeptor wird eine Konformationsänderung im viralen Transmembranprotein gp41 ausgelöst. gp41 verankert sich über filigrane Verbindungen in die Zellmembran, sowohl die C-terminale im Virus verankerte Region als auch die N-terminale in der Zellmembran verankerte Region klappen zusammen und ziehen so Virushülle und Zellmembran zueinander. Kurz vor dem Zusammenklappen befindet sich gp41 in einer Intermediär-Position: die beiden Arme (C- und N-terminale Region) sind kurz aufgeklappt und bilden Angriffspunkte für Fusionsinhibitoren (Root et al. 2001; Kahle et al. 2009).

In frühen Studien zur intravenösen Monotherapie fiel die Viruslast dosisabhängig um 1,6–2 Logstufen (Kilby et al. 1998, 2002). In ersten Studien zur subkutanen Gabe zeigte sich ein Effekt bis zu 48 Wochen.

Auf dem Markt ist seit seiner Zulassung in 2003 nur T-20 für vorbehandelte Patienten erhältlich. Das aus 36 Aminosäuren bestehende Peptid muss subkutan injiziert werden, was in 98% der Fälle zu dolenten Effloreszenzen und in der Folge zu 4,4% an Therapieabbrüchen führt (Trottier et al. 2005; Reynes et al. 2007). Orale UAW sind bis jetzt nicht bekannt.

1.3 Marktentwicklung

Im Jahr 1987 kam mit Zidovudin (AZT) der erste Wirkstoff gegen HIV auf den Markt und wurde als Monotherapie angewendet. 2018 stehen laut Rote Liste®, (Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) bereits 47 Medikamente als Monowirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen in 6 Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die als cART angewendet werden.

1.4 Orale Manifestation von HIV

Orale Manifestationen von HIV/AIDS traten zeitgleich zu den beobachteten opportunistischen extraoralen Erkrankungen mit Beginn der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts auf. Die oralen Manifestationen der HIV-Infektion werden gemäß der Klassifikation HIV-assoziiertes oraler Läsionen nach EC-Clearinghouse (Axéll et al. 1993) eingeteilt in

- 1) Veränderungen, die häufig mit der HIV-Infektion assoziiert sind (Orale Candidiasis, Haarleukoplakie, akute Gingivitis und Parodontitis, Kaposi-Sarkom, Non Hodgkin Lymphom)
- 2) Veränderungen, die weniger häufig mit der HIV-Infektion assoziiert sind
- 3) Veränderungen, die bei HIV-Infektion auftreten können.

Obwohl ein genereller Rückgang der meisten oralen opportunistischen Infektionen (OI) durch die cART beobachtet wurde (Patton et al. 1999; Schmidt-Westhausen et al. 2000), nahmen orale Papillome und Speicheldrüsenerkrankungen zu (Freeman et al. 2012; Patton et al. 2013).

In einer mexikanischen Studie wurden bei 55 von 787 Patienten orale Läsionen bedingt durch Humane Papillomaviren nachgewiesen. Hiervon wurden 40% als Plattenepithelpapillome und 27,3% als fokale epitheliale Hyperplasie (FEH) eingestuft. High-risk-Varianten wiesen 11,5%, low-risk 65,4% und gemischte 7,7% der Untersuchten auf. Der Medianwert der CD4-Zellen betrug bei diesen Patienten 282/µl (Anaya-Saavedra et al. 2013).

In einer US-amerikanischen Studie betrug die Prävalenz einer oralen OI unter cART 35,8%, in 74,9% wurde eine oropharyngeale Candidiasis, am zweithäufigsten mit 10,4% eine orale Herpes simplex Infektion, in 9,1% Ulzera

und in 3,2% eine orale Haarleukoplakie diagnostiziert. Kaposi-Sarkome und Entzündungen der Speicheldrüsen traten weniger häufig auf (Tamí-Maury et al. 2011).

1.5 cART und orale Manifestationen der UAW

Eine direkte Zuordnung von unerwünschter Arzneimittelwirkung zu einem cART-Wirkstoff ist nicht möglich, da die Wirkstoffe stets als Kombination eingenommen werden. Jedoch sind laut Fachinformationen der Rote(n) Liste[®] (Rote Liste[®] Service GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) bzw. der Federal Drug Administration (Atlanta, USA) auch gastrointestinale UAW einzelner Wirkstoffe aufgelistet.

Die Fachinformationen sprechen von sehr häufigen ($N > 10\%$), häufigen ($10\% > N > 1\%$), gelegentlichen ($1\% > N > 0,1\%$), seltenen ($0,1\% > N > 0,01\%$) und sehr seltenen ($0,01\% > N > 0,001\%$) Häufigkeiten. Die folgenden Angaben sind entnommen aus dem Buch Rote Liste[®] (Rote Liste[®] Service GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland).

Tabelle 1 zeigt die Übersicht über orale unerwünschte Arzneimittelwirkungen der cART-Medikation:

Unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen der cART
Primäre UAW
Dysgeusie
Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
(Peri)orale Parästhesien
Sekundäre UAW
Orale Ulzera
Orale Warzen
Rezidivierende aphthöse Stomatitis
Speicheldrüsenerkrankungen
Parotisschwellung
Hyposalivation

Anmerkung: Unter primären unerwünschten oralen Arzneimittelwirkungen der cART werden solche verstanden, die in der Klassifikation von 1993 {EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus, 1993 #5} nicht als HIV-bedingte orale Erkrankungen angesehen werden.

Tab. 1 –UAW antiretroviraler Medikamente (Jordan et al. 2007)

Da in vorliegender Arbeit schwerpunktmäßig auf die Speichelfließrate eingegangen

wird, fokussiert der Abschnitt über unerwünschte Arzneimittelwirkung auf den letzten Punkt der Tabelle 1, Speicheldrüsenerkrankungen.

1.6 Speicheldrüsenerkrankungen

Neben der Parotishypertrophie ist die Hyposalivation als UAW von Bedeutung, da sie zu einer ungünstigen Verschiebung des biologischen Gleichgewichts in der Mundhöhle führt und so ein Risiko für Karies, vor allem an den Zahnwurzeln, aber auch für Parodontitis darstellt. Die Hyposalivation ist definiert als eine Menge unstimulierten Speichels von unter 0,1 ml /min. Von der Hyposalivation, d. h. einer objektiv messbaren Verminderung des Speichelflusses ist die Xerostomie, d. h. das subjektive Empfinden eines trockenen Mundes, klar abzugrenzen (Nederfors et al. 2000).

Die Einnahme von Didanosin/Videx® ist sehr häufig mit Hyposalivation verbunden, einhergehend mit Vergrößerung der Parotis und gelegentlichen Speicheldrüsenentzündungen. Ebenso führt der Wirkstoff Rilpivirin in Eviplera®, Saquinavir/Invirase® und Indinavir/Crixivan® häufig zur Hyposalivation. Delavirdin/Rescriptor® bedingt ein moderates Auftreten und entsprechend den Angaben der FDA verursacht Etravirin/Intelence® bei weniger als 2% der Einnehmenden einen trockenen Mund.

Gelegentlich tritt Mundtrockenheit bei Raltegravir/Isentress®, der Fixkombination Lopinavir+Ritonavir/Kaletra®, Atazanavir/Reyataz® und Darunavir/Prezista® auf.

1.7 Funktion des Speichels für die Mundhöhle

Speichel wird durch große und kleine Glandulae produziert. Zu den Gll. salivatoriae majores zählen die Ohrspeicheldrüse (Gl. parotidea), Unterkieferdrüse (Gl. submandibularis) und Unterzungendrüse (Gl. sublingualis). Die kleinen Speicheldrüsen sind in großer Zahl in der oralen Submukosa in nahezu allen Regionen der Mundhöhle. Hierzu zählen die Gll. labiales, die Gl. buccales, die Gl. molares, die Gl. palatinae und die Gl. linguales (Schumacher et al. 1997: 410).

Aufgaben des Speichels sind Lubrifikation der Mundschleimhaut, Schutz der Mundschleimhaut und der Zähne vor dem Austrocknen bzw. der Demineralisation, Schutz vor heißen oder kalten Speisen und vor Säuren. Er ist Lösungs- und Gleitmittel für Nährstoffe, Nährmedium für Mikroorganismen der Mundhöhle, Verdauungs-, Ausscheidungs- und Reinigungsmittel und notwendig für die Rezeption von

Geschmacksreizen (Schumacher et al. 1997: 410; Klinke et al. 2003: 422).

Speichel setzt sich aus den folgenden Bestandteilen zusammen:

- „Prolinreiche“ Proteine, welche antimikrobiell wirken und Tannine neutralisieren. Sie dienen als Gleitmittel, binden Ca_2^+ und schützen den Zahnschmelz.
- Muzin-Glykoproteine, welche antimikrobiell wirken, als Gleitmittel dienen und vor Proteasen schützen.
- Speichelenzyme, wie alpha-Amylase, die Kohlenhydrate spaltet, und saure Lipase, die später im Magen Triacylglycerine spaltet.
- Ribonuklease, die RNS verdaut
- Kallikrein, welches vermutlich aus Kininogen vasodilatierendes Bradykinin freisetzt und die Durchblutung der Speicheldrüsen erhöht.

Weitere antimikrobielle Proteine im Speichel sind sekretorisches Immunglobulin A, Lysozym, Laktoperoxidase und Laktoferrin. Zudem sind Wachstumsfaktoren wie der Nerve Growth Factor und der Epidermal Growth Factor sowie Haptocorrin enthalten (Klinke et al. 2003: 422-3).

Kalkabscheidungen des Speichels führen zu Zahnstein und Konkrementen sowie zu Speichelsteinen (Schumacher et al. 1997: 410).

Der Mensch produziert täglich im Mittel 1,5l Speichel (Schumacher et al. 1997: 410) (0,5l unstimuliert = basale Produktion und 1l stimuliert). 90% hiervon werden von den großen Speicheldrüsen sezerniert (Klinke et al. 2003: 422). Die Speichelbildung unterteilt sich in zwei Phasen: Der Primärspeichel wird in den Azini gebildet und hat eine plasmaähnliche Elektrolytzusammensetzung. Einziger Unterschied zum Plasma ist die höhere K^+ -Konzentration. Während dieser die Ausführungsgänge passiert, entsteht Sekundärspeichel. Die Zusammensetzung des endgültigen Speichels hängt von der Sekretionsrate ab. Je mehr Speichel sezerniert wird, desto mehr Na^+ - und Cl^- -Ionen sind enthalten. Hier wiederum wird in stimulierten und unstimulierten Sekundärspeichel unterschieden.

Unstimulierter Speichelfluss:

Im Rahmen der Produktion des Ruhespeichels werden im Laufe eines Tages 0,5l Speichel sezerniert. Dieser unterscheidet sich hinsichtlich der Zusammensetzung vom stimulierten Speichel. Unstimulierter Sekundärspeichel ist NaCl -arm (ca. 15mmol/l), K^+ -reich (ca. 30mmol/l) und hypoton. Der pH-Wert liegt zwischen 6 und 7 (Klinke et al.

2003: 423).

Stimulierter Speichelfluss:

Wird der Speichelfluss z. B. durch das Kauen auf einem Paraffinblock stimuliert, werden 8ml/5min produziert (Heintze, Birkhed and Björn, 1983). Frauen produzieren weniger Speichel als Männer, mit zunehmendem Alter vermindert sich der Speichelfluss. Eine Hyposalivation liegt bei $< 3,5\text{ml}/5\text{min}$ vor.

1.8 Testverfahren / Sialometrie

Der Speichelfluss kann sowohl stimuliert als auch unstimuliert gemessen werden.

1.8.1 Unstimulierte Sialometrie

Um den Ruhespeichel zu bestimmen wird die unstimulierte Speichelfließrate bestimmt. Der Patient darf hierbei eine Stunde vor Testbeginn weder essen noch trinken (Wasser ausgenommen). Ebenso sind das Rauchen und Kaugummikauen zu vermeiden. Vor Beginn spült der Patient mehrere Male mit destilliertem Wasser und ruht anschließend für fünf Minuten. Während des eigentlichen Messverfahrens sollte er sich ruhig verhalten und jedwede Bewegung, insbesondere des Mundes vermeiden. Zu Beginn der Messung schluckt er und beugt sich dann mit geöffnetem Mund vor einen Trichter, in den er eine Minute hineinspeichelt. Diese Probe wird verworfen. Nachfolgend wird eine zweite Probe für fünf Minuten genommen. Am Ende wird der im Mund verbliebene Speichel noch einmal zusätzlich in das Probengefäß hineingespuckt. Abschließend erfolgt eine Wägung bzw. Messung der Milliliter (Navazesh et al. 2008).

1.8.2 Stimulierte Sialometrie

Zur Bestimmung des stimulierten Speichelflusses dienen verschiedene Testverfahren. Das Verhalten vor der Messung ist gleich dem bei der Messung des unstimulierten Speichelflusses. Während der Messung sitzt der Patient ruhig und mit nach vorn über den Trichter gebeugten Kopf. Beim Start schluckt er ein letztes Mal, nachfolgend kaut er eine Minute auf dem Paraffinkaugummi und verwirft auch diesen Speichel. Nun beginnt die eigentliche Messung. Innerhalb von fünf Minuten spuckt der Patient jede Minute in den Trichter und wird zum Weiterkauen motiviert. Am Ende spuckt er den verbliebenen Rest nochmals in den Sammeltrichter. Abschließend erfolgt die

Mengenbestimmung wie beim unstimulierten Speichel (Anlage 1).

Als Varianten gelten noch das Kauen eines zuckerfreien Kaugummis mit Zitronengeschmack und die Stimulation des Speichelflusses mit Zitronensäure (Navazesh et al. 2008).

Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu sichern und die tageszeitlichen Schwankungen des Speichelflusses statistisch zu berücksichtigen, wird die Messung im Zeitraum zwischen 9-11 Uhr vormittags (Anlage 2) durchgeführt.

1.9 Beeinflussung der Speichelsekretion durch Medikamente außer cART

Die Fachinformationen der Roten Liste[®] (Rote Liste[®] Service GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) geben bei den folgenden Medikamentengruppen außer der cART Hinweise auf eine Hyposalivation:

- Antihypertonika: Bei den Antihypertonika verursachen Medikamente nachfolgender Gruppen einen verminderten Speichelfluss: Betablocker, ACE-Hemmer, einige Diuretika und Kalziumantagonisten.
- Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide.
- Psychotrope Substanzen: Tetrahydrocannabinol (THC) sowie Heroin, Kokain oder 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA).
- Antiparkinsonmittel / Dopaminagonisten. Entweder immer ein Punkt oder gar keiner
- Beruhigungs- und Schlafmittel (Spasmolytika, Hypnotika, Sedativa).
- Antihistaminika.
- Anticholinergika.
- Chemotherapeutika.
- Antiepileptika.
- Antiemetika.
- Psychopharmaka / Neuroleptika.
- Acetylcholinesterase-Hemmer.

1.10 Therapeutische Stimulation der Speichelfließrate

Im Rahmen der Therapie einer Hyposalivation werden die medikamentöse Stimulation mit Pilocarpin (Greenspan et al. 1987; Vivino et al. 1999) oder Nikotinamid (Navazesh et al. 2008) sowie Cevimeline (Chambers et al. 2007) genannt. Elektrische Stimulation des N. lingualis (Strietzel *et al.*, 2011) und eine Verbesserung durch Akupunktur (Dawidson et al. 1997) werden ebenso in der Literatur aufgeführt. Diese Maßnahmen wirken sich insbesondere auf den Ruhespeichel aus.

1.11 Oralepidemiologie

Zur Evaluation der zahnärztlichen Therapie, aber auch zur epidemiologischen Erfassung und Beurteilung zahnärztlicher Befunde, z.B. in der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V), werden folgende zahnmedizinische Indizes herangezogen (Jordan et al. 2016):

1.11.1 DMFT-Index

Der DMF-T oder auch DMFT wird seit 1938 in der Oralepidemiologie verwendet. Er wurde von Klein et al. als DMF-Index eingeführt (Klein et al. 1938). DMF-T steht für "decayed, missing and/or filled teeth" und ist ein Index, der kariöse, fehlende und gefüllte Zähne erfasst. Weisheitszähne werden hierbei nicht mit einbezogen. Ein Index von 1 bedeutet, dass von 28 Zähnen einer entweder kariös, gefüllt oder fehlend ist. Der maximale DMFT-Wert beträgt somit 28. Er ist abzugrenzen vom dmft-Index, der die Milchzähne erfasst (max. 20 Zähne), und dem DMFS-Index, der die einzelnen Zahnflächen der 2. Dentition einbezieht (Frontzähne 4 Flächen, Molaren und Prämolaren 5 Flächen, Weisheitszähne werden nicht berücksichtigt, d. h. max. 128 Zahnflächen).

Kritikpunkte am DMF-Index sind, dass er weder den Behandlungsbedarf widerspiegelt, noch die Ursachen des Zahnverlusts angibt. Dennoch ist er in der Oralepidemiologie führend.

1.11.2 PSI

Der PSI wurde in Deutschland im Jahr 2002 von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie eingeführt. Der PSI wird in 4 Grade eingeteilt. Die Grade 0-2 beschreiben die Zustände bis hin zur Gingivitis, Grad 3 die moderate Parodontitis und Grad 4 die schwere Parodontitis. Aus dem Grad lassen sich entsprechende Therapieempfehlungen ableiten.

Ursprünglich wurde der PSI als Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) publiziert (Ainamo et al. 1982) und 1998 von der American Dental Association und der American Academy of Periodontology zum Periodontal Screening and Recording® (PSR®) weiterentwickelt.

Der PSI wird mit der WHO-Sonde erhoben.

Die Grade sind nahezu identisch. Beim PSI sind die Grade genauer spezifiziert (Tab. 2).

PSI-Codes	
0	kein Bluten, kein Zahnstein, Band der WHO-Sonde 100% sichtbar
1	Bluten, kein Zahnstein oder defekter Zahnrand, Band der WHO-Sonde 100% sichtbar
2	Bluten, Zahnstein, Band der WHO- Sonde 100% sichtbar
3	Band der WHO-Sonde nur teilweise sichtbar, ST von 3,5-5,5mm
4	Band der WHO-Sonde nicht mehr sichtbar, ST größer als 6mm

Tab. 2 – Befundcodierung PSI

Wo ein Sextant keine Bezaehlung mehr aufweist, wird Grad X angegeben. Wird eine Furkationsbeteiligung, Zahnbeweglichkeit, ein mukogingivales Problem oder eine Rezession von mehr als 3,5 mm festgestellt, dann wird der Sextant mit einem * gekennzeichnet. (Eickholz et al. 2010; Jepsen et al. 2000)

In Hinblick auf therapeutische Konsequenzen empfiehlt der PSI das frühere Einleiten von Maßnahmen und differenziert diese (Tab. 3).

PSI-Codes	
präventive Behandlung	0
orale Hygieneinstruktion, Plaque- und Belagentfernung	1
orale Hygieneinstruktion, subgingivale Plaque- und Belagentfernung	2
wie 2 und vollständiger Parodontal- und Röntgenstatus	3
wie 2 und 3 + weitergehende, z.T. chirurgische Therapie	4

Tab. 3 – Therapieempfehlung PSI

Weiterhin erfolgte in Analogie zur DMS V (Jordan et al. 2016) die Einteilung nach moderater (PSI-Grad 3) und schwerer Parodontitis (PSI-Grad 4), da dort das Auftreten der Parodontitis bei 35-44-Jährigen in der DMS V ebenfalls hinsichtlich schwerer (CPI 4) und moderater (CPI 3) Verlaufsform unterscheidet.

1.11.3 Pack years

Das Pack year (PY) ist eine Maßeinheit zur Messung des Tabakkonsums über einen bestimmten Zeitraum. Ein Pack Year entspricht einem Rauchverhalten von täglich einer Schachtel mit 20 Zigaretten, die in einem Jahr konsumiert wird. Der Index wurde zur Ermittlung des Bronchialkarzinom-Risikos entwickelt (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=306510>).

2. Herleitung einer Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war, die Effekte der cART auf die sSFR als einem determinierenden Faktor für orale Gesundheit bei HIV-seropositiven Patienten in Deutschland mittels qualitativer und quantitativer Analyse der sSFR darzustellen, die Prävalenz der Karies und Parodontitis des Patientenkollektivs zu erheben und darüber Rückschlüsse zu ziehen, ob HIV-seropositive Patienten unter cART in Bezug auf die zahnmedizinische Versorgung wie das HIV-seronegative Patientenkollektiv behandelt werden kann.

Thesen sind:

1. Eine Einnahme der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) vermindert die Speichelfließrate. Hierdurch steigen die Indices DMFT und PSI.
2. Verschiedene cART-Kombinationen haben unterschiedliche Einflüsse auf die Speichelfließrate.
3. Die Therapiedauer der cART beeinflusst die Speichelfließrate negativ.
4. Die Anzahl CD4+-Lymphozyten und die Speichelfließrate korrelieren positiv.

3. Patienten und Methoden

3.1 Ermittlung der Patientenzahl

Um die für die Studie benötigte Anzahl von Patienten zu ermitteln, wurden die Daten der Studien aus Thailand (Nittayananta et al. 2010) und Brasilien (Cavasin Filho et al. 2009) herangezogen, da in diesen Ländern bereits Ergebnisse zu den o. g. Fragestellungen vorlagen

Nittayananta et al. untersuchten 157 seropositive Patienten im Alter von 23-59 Jahren (Medianwert des Alters 34 Jahre), von denen 99 cART einnahmen und 58 unbehandelt waren. Die seronegative Kontrollgruppe umfasste 50 Patienten. Die Studie zeigte, dass HIV-seropositive Patienten signifikant weniger Speichel produzierten als die Kontrollgruppe (0,9-2,2ml/min, Median 1,5ml/min versus 1,4-2,7ml/min, Median 1,9ml/min). Zur Ermittlung der eigenen Fallzahl wurde im weiteren Verlauf nur die Anzahl der seropositiven Gruppe herangezogen (Nittayananta et al. 2010).

Cavasin Filho et al. untersuchten 100 Patienten im Alter von 20-70 Jahren (Medianwert 38 Jahre), von denen 50 seropositiv waren. Unter cART standen 41 Patienten, neun waren unbehandelt. Die seronegative Kontrollgruppe umfasste ebenfalls 50 Patienten. Sie stellten fest, dass die HIV-Patienten unter cART signifikant weniger Speichel produzierten als die Kontrollgruppe (Cavasin Filho et al. 2009).

Die für die vorliegende Studie notwendige Anzahl von n=23 Probanden wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik, Abteilung 3, der Universität Bremen unter Anwendung des Welch-Tests ermittelt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité unter der Antragsnummer EA4/042/13 genehmigt (Anlage 3 und 4).

3.2 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden aus der Klientel der Zahnarztpraxis Nicolas Laack, Bremen, rekrutiert. Weiterhin wurden die HIV-Schwerpunktpraxen involviert und um Zuweisung von Patienten gebeten.

3.3 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren HIV-seropositive Patienten im Alter von 18-75 beiderlei Geschlechts unter cART.

3.4 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten vor- oder zurückliegender intravenöser Drogengebrauch und die Einnahme von Antidepressiva.

3.5 Aufklärung und Einwilligung

Die Patienten wurden über die Studie gemäß der im Anhang befindlichen Vorlage aufgeklärt. Patienten willigten mit Unterschrift in die Teilnahme ein. Weiterhin wurden sie über das Verhalten vor dem Speicheltest unterrichtet (Anlage 2 und 5), um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Standardspeichelfließrate und den anderen Studien zu gewährleisten. Die Patienten wurden instruiert, eine Stunde vor dem Test weder zu rauchen noch zu essen und zu trinken. Ebenso sollten eine Stunde vor dem Test weder die Zähne geputzt noch Kaugummi gekaut werden.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Werten der Studie von Heintze et al. (1983), aber auch zum Erhalt von interindividuell gleichartig erzielten Resultaten sowie aus zeitökonomischen Gründen wurde stimulierter Speichel verwendet.

3.6 Datenerhebung und Untersuchung

Neben der Patientenaufklärung und der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde den Patienten ein Anamnesebogen ausgehändigt (Anlage 6). Die Anamnese wurde von dem Untersucher (Nicolas Laack) zusammen mit dem Patienten erhoben. Sofern der Patient keine Angaben über die Surrogatmarker der HIV-Infektion (CD4⁺-Zell-Zahl und Viruslast) machen konnte, wurden diese Werte mit Einverständnis des Patienten vom Schwerpunktarzt angefordert.

Zur Bestimmung der Speichelfließrate wurde der Saliva Check Buffer (GC[®], Tokoyama, Japan) verwendet. Der Test wurde morgens gemäß Testanleitung zwischen 9 und 11 Uhr durchgeführt (Anlage 1).

Die Auswertungen bezüglich des pH-Wertes und der Pufferkapazität des Speichels wurden mit dem Patienten zusammen vorgenommen.

Weiterhin wurden die Indices DMFT und PSI erhoben, wobei letzterer mittels WHO-Sonde (Aesculap[®], Tuttlingen, Deutschland) gemessen wurde.

Die Untersuchungen der Zähne fanden unter relativer Trockenlegung mit Mundspiegeln (Zirc[®], Buffalo, USA) und Lupenbrille bei 2,5facher Vergrößerung und montiertem LED-Licht (Zeiss[®], Oberkochen, Deutschland) statt. Die Weichgewebe wurden ebenso untersucht, Speicheldrüsen und Weichgewebe wurden zudem digital palpiert.

Der Tabakkonsum wurde anhand der Pack Years gemessen.

3.7 Datenauswertung und -analyse

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch in Excel 2016[®] (Microsoft[®], Redmond, USA) zusammengefasst.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel 2016[®] (Microsoft[®], Redmond, USA) und SPSS 12[®] (IBM[®], Armonk, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Universität Bremen.

Die graphische Darstellung wurde mittels Excel 2016[®] (Microsoft[®], Redmond, USA) durchgeführt.

Als Referenz für die Auswertung der Speichelmengen dienten die Daten von Heintze et. al. Der stimulierte Speichelfluss betrug in jener Studie 8ml/5min. (Heintze et al. 1983).

Zum Vergleich der sSFR HIV-positiver und HIV-negativer Individuen wurden die Ergebnisse der o. g. Studien aus Thailand (Nittayananta et al. 2010) und Brasilien (Cavasin Filho et al. 2009) herangezogen.

Die Indices DMFT für Karies und PSI für Parodontopathien des HIV-seropositiven Kollektivs wurden mit denen eines seronegativen Kollektivs der DMS V Studie verglichen (Jordan et al. 2016).

Zur statistischen Analyse wurden folgende Verfahren eingesetzt:

t-Test: Für den Vergleich der Stichproben wurde der unverbundene t-Test herangezogen, sofern annähernd gleiche oder bekannte Varianzen bestanden. Der einseitige t-Test wurde dort genutzt, wo nur Normwerte vorlagen.

Welch-Test: Aufgrund teilweiser unterschiedlicher bzw. unbekannter Varianzen wurde zum Vergleich der Klientel und Erlangung eines Signifikanzniveaus der Welch-Test, einer t-Test-Variante, durchgeführt.

Regression: Zur Abklärung funktioneller Zusammenhänge zwischen den Messgrößen wurde auf das Datenanalysewerkzeug „Regression“ der Anwendung Excel 2016® (Microsoft®, Redmond, USA) zurückgegriffen.

4. Ergebnisse

Zunächst wurden 30 HIV-seropositive Patienten, aus den o. g. Praxen rekrutiert, von denen jedoch sechs die Auswahlkriterien nicht erfüllten (n=2 wegen zurückliegenden i. v. Drogengebrauchs, n=4 wegen Einnahme von Antidepressiva). Somit entsprachen 24 Patienten den geforderten Kriterien.

4.1 Geschlechterverteilung

Von den 24 Patienten waren 2 weiblich und 22 männlich.

4.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten lag zwischen 26 und 71 Jahren (MW 39,6 J., SD 10,5 J.).

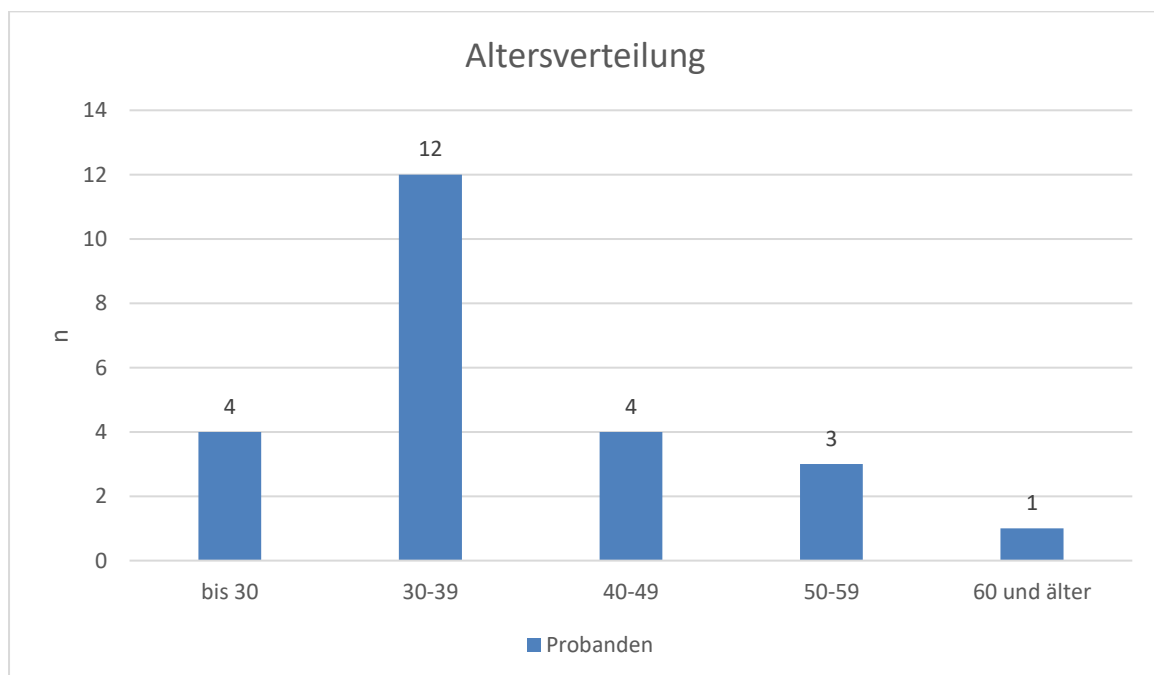


Abb. 1 – Altersverteilung

In Abb. 1 zeigt, dass die Gruppe der 30-39-Jährigen (n=12) deutlich dominierte. Die unter 30- und die 40-49-Jährigen waren mit je vier Patienten vertreten. Drei Patienten waren zwischen 50 und 59 Jahre alt, ein Patient war älter als 60 Jahre. Insgesamt war die Anzahl der jüngeren Patienten ≤ 39 Jahre doppelt so hoch wie die der älteren >39 Jahre.

4.3 cART-Kombinationen

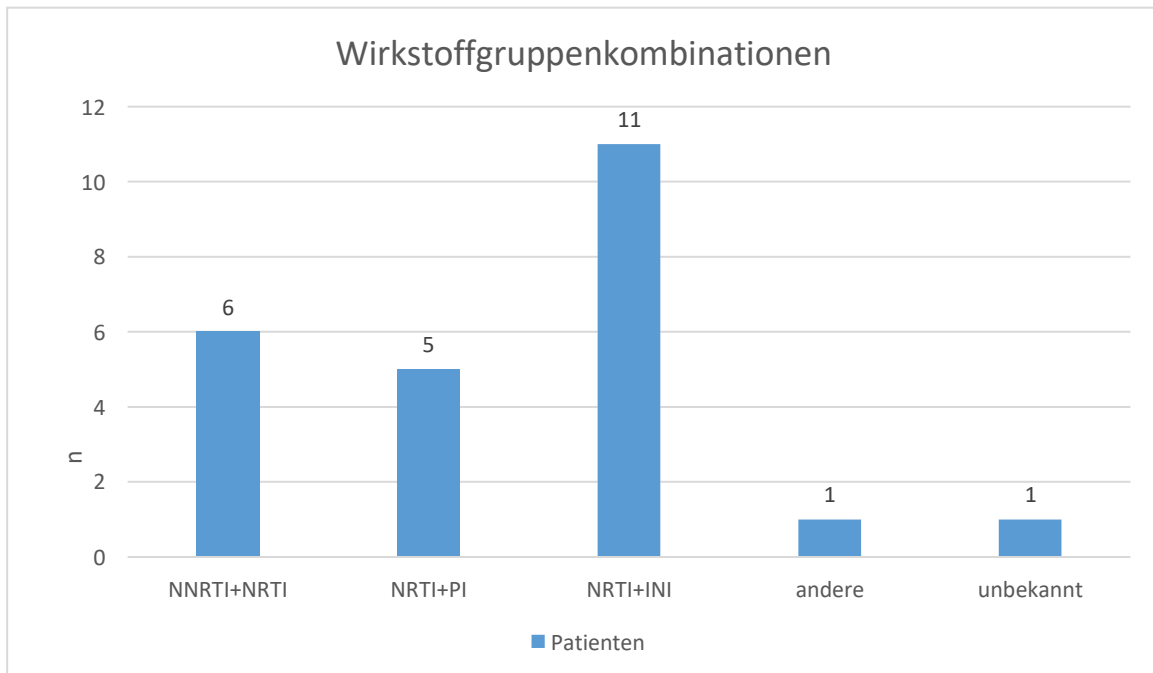


Abb. 2 – Verteilung der cART-Kombinationen nach Wirkstoffgruppen

Bei der Verteilung der Wirkstoffgruppenkombinationen (Abb. 2) überwog mit 11 Patienten die NRTI+INI-Gruppe. Sechs Patienten nahmen Kombination aus NNRTI+NRTI ein. Die NRTI+PI-Gruppe war mit fünf Patienten vertreten. Eine Kombination von mehr als 2 Wirkstoffgruppen, hier als *andere* bezeichnet, erhielt ein Patient, ein weiterer konnte zu seiner Therapie keine Angaben machen.

In dieser Studie überwogen somit die neueren Kombinationstherapien von NRTI+PI und NRTI+INI (n=16) über die NNRTI+NRTI (n=6), wobei die Kombination „andere“ und die unbekannte Kombination nicht berücksichtigt wurden.

4.4 Stimulierte Speichelfließrate unter cART bei HIV-seropositiven Rauchern und Nichtrauchern

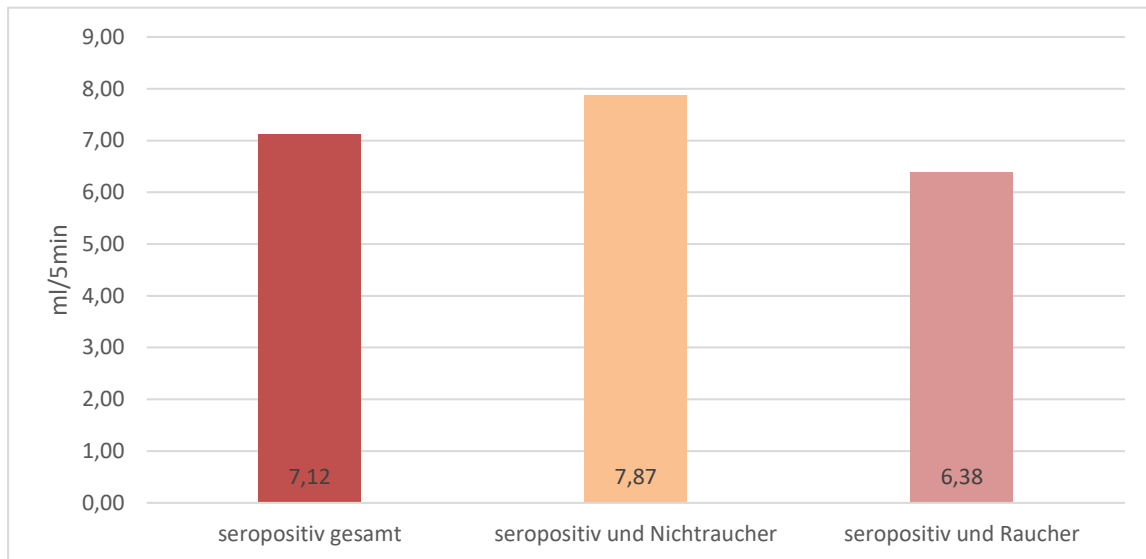


Abb. 3 – sSFR HIV-seropositiver Raucher und Nichtraucher im Vergleich

Unter den 24 Patienten waren 12 Raucher. In Abbildung 3 wird der Unterschied in Bezug auf die sSFR zwischen HIV-seropositiven Rauchern und Nichtrauchern ($p=0,009$) deutlich. HIV-seropositive Nichtraucher produzierten im Mittel 1,49ml (23,4%) mehr Speichel in fünf Minuten als die Rauchergruppe.

4.5 Stimulierte Speichelfließraten nach cART

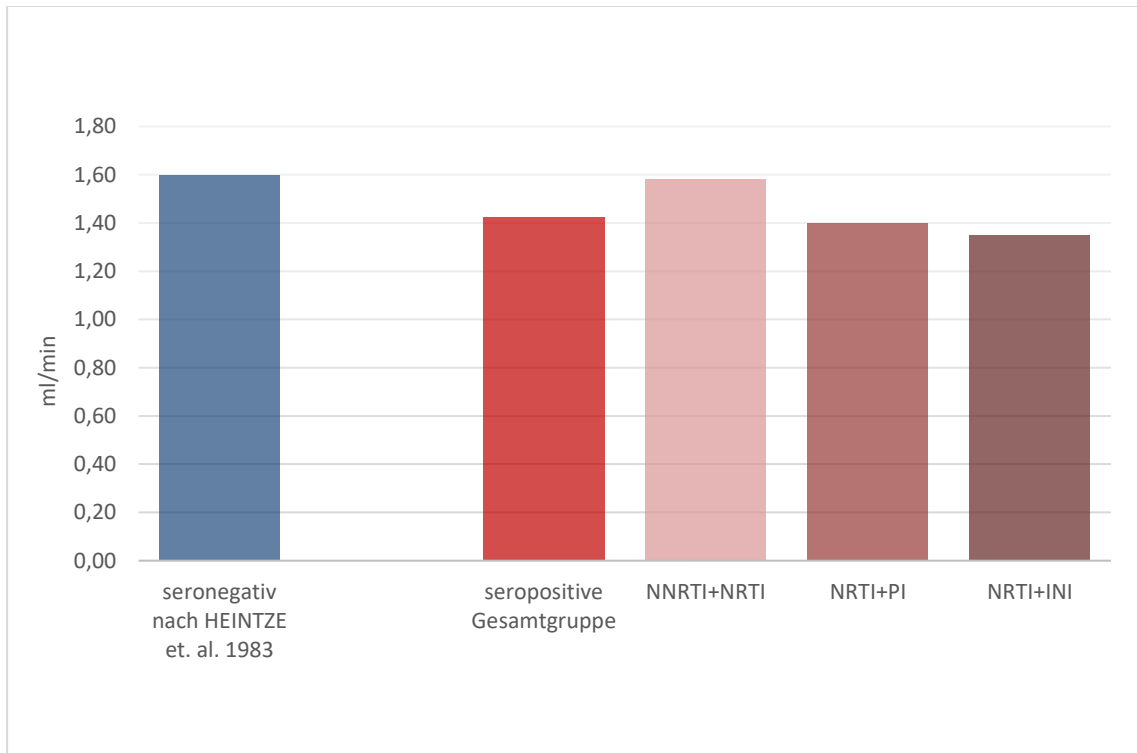


Abb. 4 – Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) nach cART

Abbildung 4 zeigt, dass der stimulierte Speichelfluss im Mittel bei allen drei cART im Vergleich zu dem seronegativen Klientel der Studie von Heintze et. al. (sSFR=1,6ml/min) verringert ist (Heintze, Birkhed and Björn, 1983). Die Reduktion ist bei der Gruppe NRTI+INI signifikant ($p=0,037$, einseitige Betrachtung).

Ein Vergleich der sSFR der verschiedenen cART-Regime unter ausschließlicher Betrachtung der Nichtraucher war aufgrund der geringen Datenlage nicht möglich.

4.6 DMFT und PSI der HIV-seropositiven Patienten unter cART

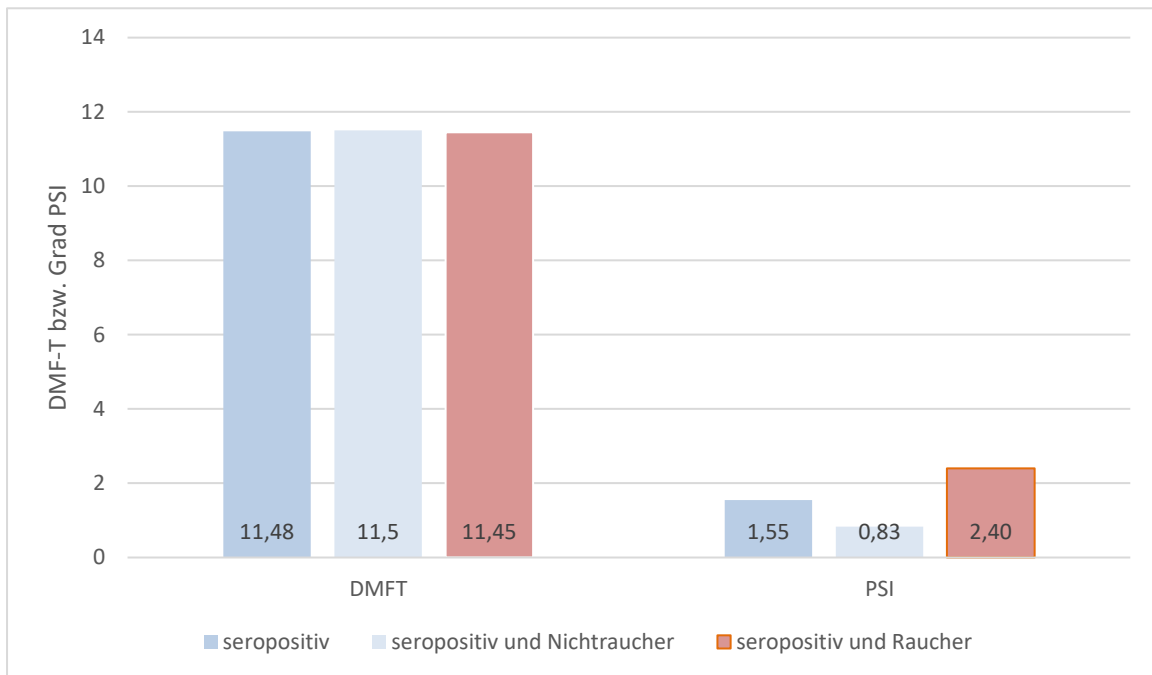


Abb. 5 – DMFT und PSI bei HIV-seropositiven Patienten

Abbildung 5 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied beim DMFT Index zwischen Rauchern und Nichtrauchern vorlag ($P=2$). Gleiches gilt für den PSI ($p=0,88$), obwohl hier der PSI der Rauchergruppe fast dreimal so hoch ist wie der der Nichtrauchergruppe. Grund hierfür war die zum Erreichen einer Signifikanz zu geringe Gruppengröße.

4.7 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis nach Altersgruppen unter cART

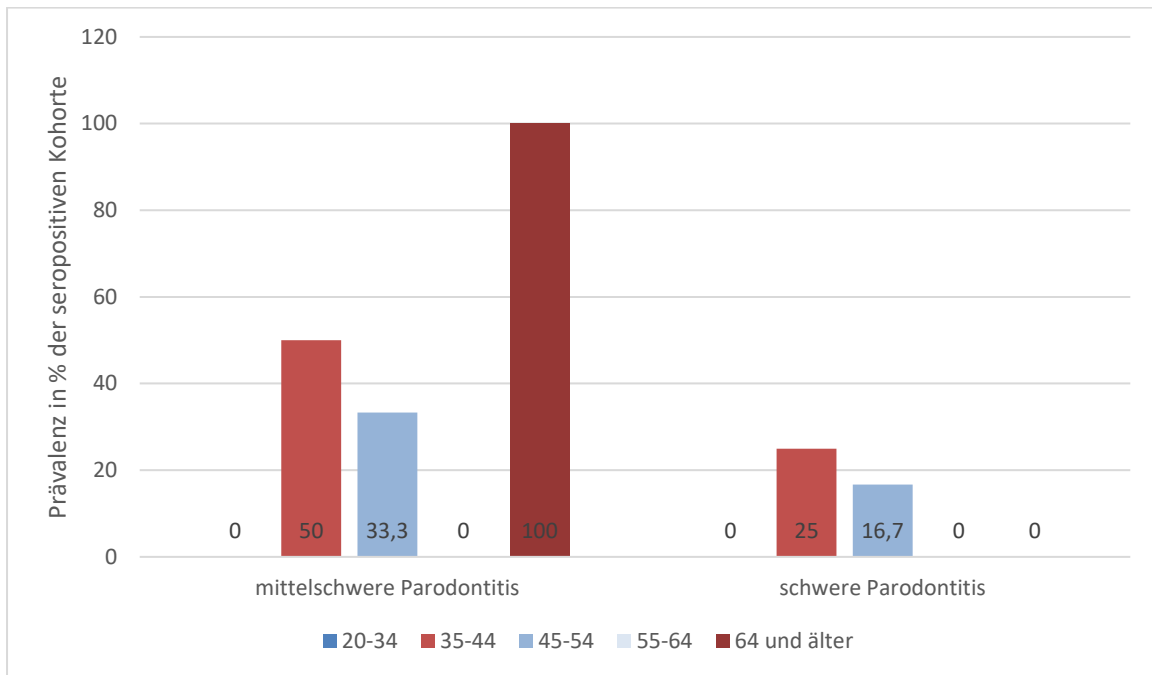


Abb. 6 - Prävalenz der Parodontitis in der HIV-seropositiven Gruppe nach Altersgruppen

In Abbildung 6. wurde zum besseren Vergleich die Altersgruppeneinteilung der DMS V übernommen.

Abbildung 6 zeigt die Prävalenz der Parodontitis nach Schweregrad in den Altersgruppen. Die Gruppengröße ließ keine weitere Unterteilung in Raucher und Nichtraucher in den übrigen Altersgruppen außer bei den 35-44-Jährigen zu.

Die Gruppe der 35-44-Jährigen war mit sechs von acht Patienten und folglich einer Prävalenz von 75% (davon 4 mit moderater und zwei mit schwerer Form) besonders betroffen. Ein > 64-jähriger Patient zeigte eine moderate Parodontitis. Fast die Hälfte der Patienten in der Altersgruppe der 45-54-Jährigen (n=6) wies eine Parodontitis auf, 2 von 6 eine moderate und 1 von 6 eine schwere Verlaufsform. In der Gruppe der 20-34-Jährigen (n=8) konnte keine Parodontitis diagnostiziert werden und in der Gruppe der 55-64-Jährigen gab es keine Patienten (n=0).

4.8 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis der 35-44- Jährigen

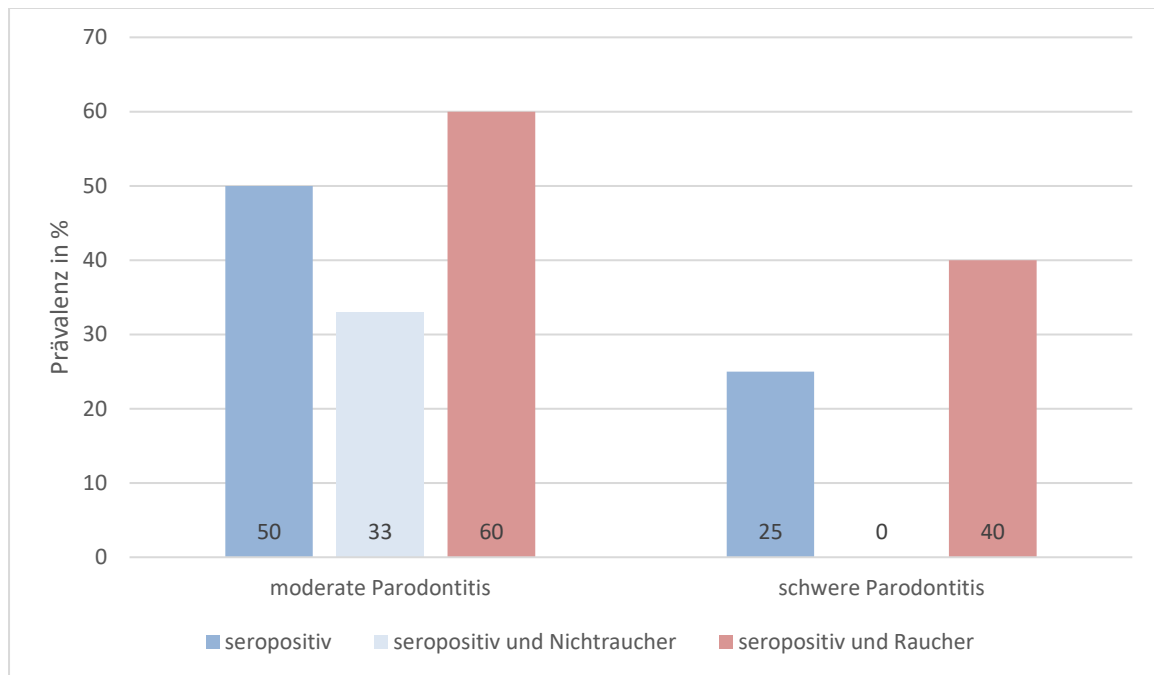


Abb. 7 - Prävalenz der Parodontitis bei 35-44j. HIV-seropositiven Patienten

Teilt man die Gruppe der 35-44-Jährigen nach Tabakkonsum auf (Abb. 7), wird ersichtlich, dass in der Nichtrauchergruppe nur 1 von 3 an einer moderaten Form, doch keiner an einer schweren Verlaufsform der Parodontitis erkrankt war. In der Rauchergruppe, bei der bei 5 von 6 Patienten der PSI-Wert ermittelt werden konnte, wurde bei allen fünf Patienten eine Parodontitis diagnostiziert (zwei Patienten mit schwerer Parodontitis, drei Patienten mit moderater Verlaufsform).

4.9 Stimulierte Speichelfließrate und Anzahl der CD4+-Lymphozyten

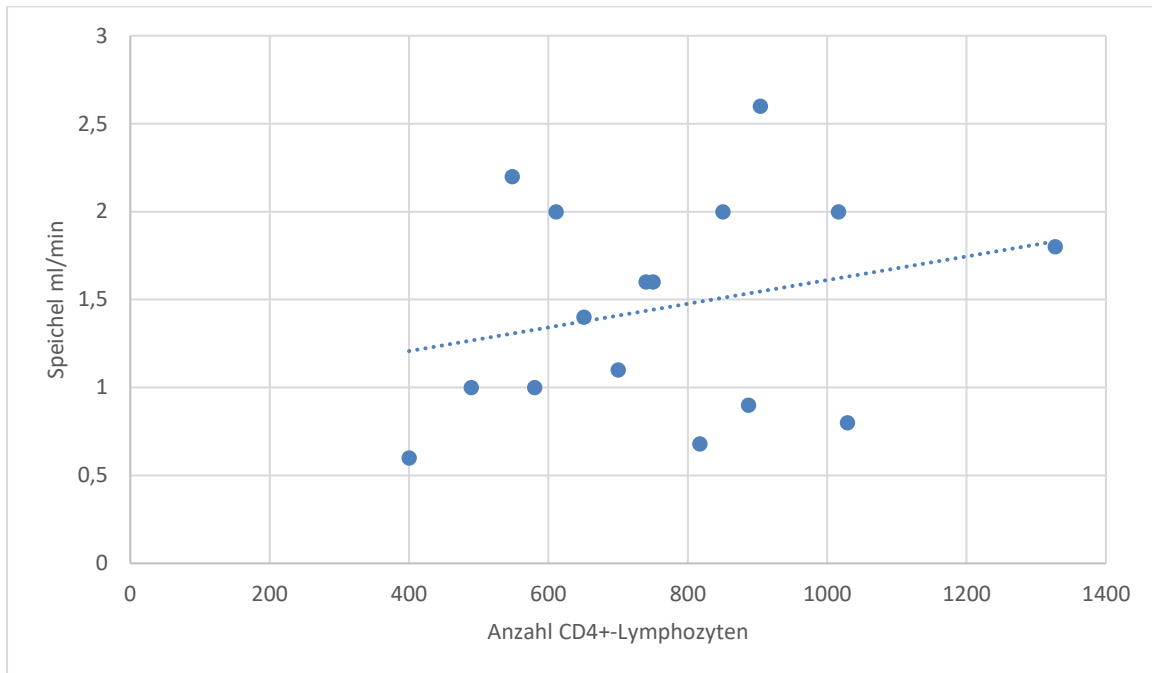


Abb. 8 Zusammenhang zwischen sSFR und Anzahl der CD4+-Lymphozyten

Abbildung 8 zeigt eine disseminierte Verteilung der sSFR in Korrelation zur CD4+-Lymphozyten-Zahl von 16 Patienten, deren CD4-Zell-Zahl bekannt war. Ein ansteigender Trend ist in dieser Verteilung ersichtlich.

Die Regressionsanalyse zeigte, dass dieser Zusammenhang nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p=0,33$).

4.10 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) und Dauer der cART

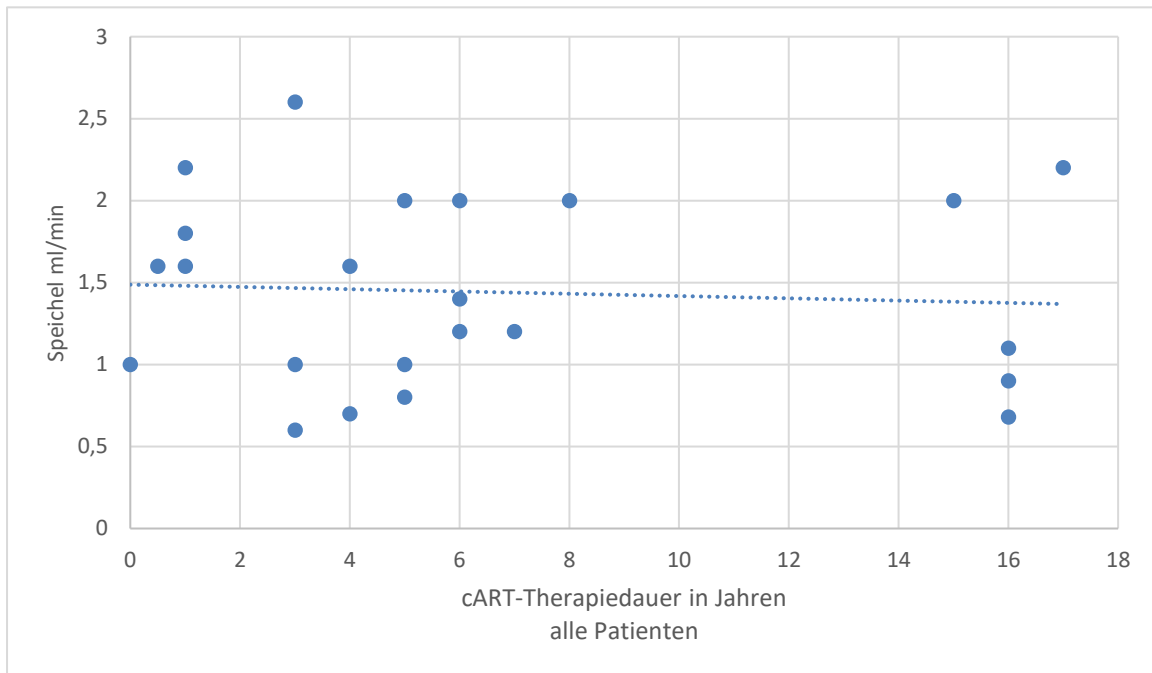


Abb. 9 – sSFR und cART-Therapiedauer

Abbildung 9 zeigt, dass bei längerer Therapiedauer die sSFR bei starker Streuung leicht abfällt. Bei 23 Patienten, deren Therapiedauer bekannt war, sank die sSFR nach 17 Jahren um 0,139ml/min von 1,5ml/min auf 1,361ml/min.

Dieser Zusammenhang war nach Regressionsanalyse nicht signifikant ($n=23$, $p=0,76$).

4.11 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) bei Nichtrauchern und cART-Therapiedauer

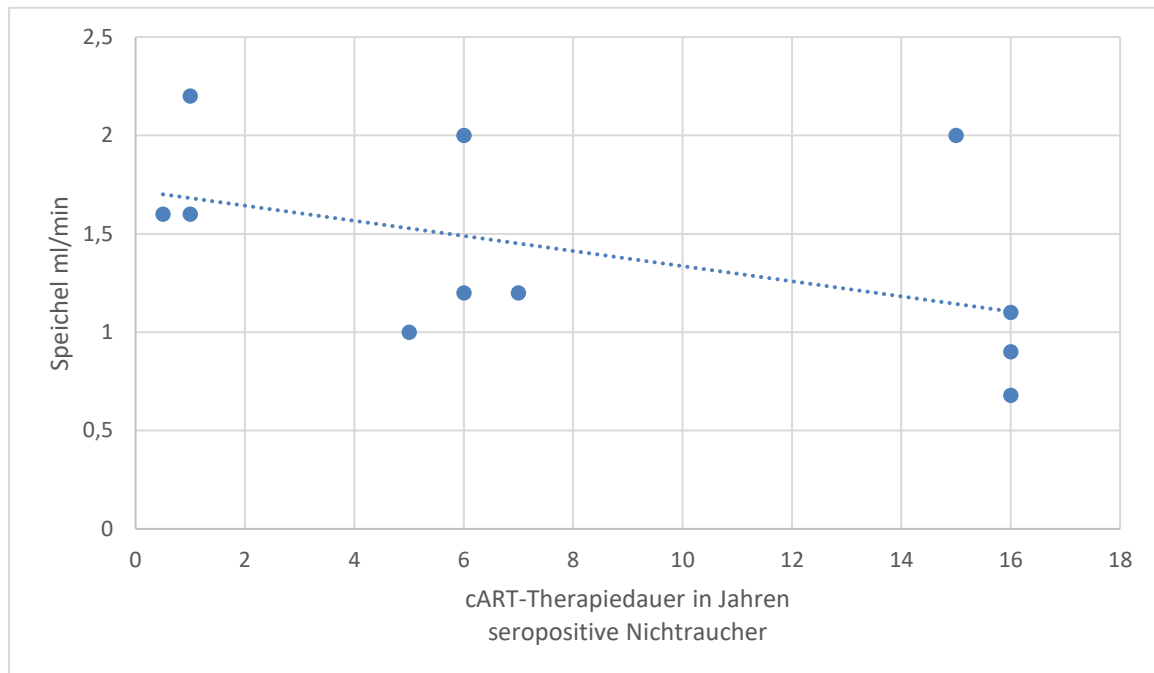


Abb. 10 – sSFR und Therapiedauer bei Nichtrauchern

In der Gruppe der Nichtraucher konnte bei 11 von 12 Patienten die Therapiedauer eruiert werden (Abb. 10). Bei diesen ergab sich in Bezug auf Therapiedauer und sSFR ein leicht negativer Trend. Die sSFR fiel von anfänglich 1,7ml/min auf 1,1ml/min nach 16 Jahren cART ab.

Die Regressionsanalyse ergab keine Signifikanz (n=11, p=0,37).

4.12 Stimulierte Speichelfließrate (sSFR) bei Rauchern

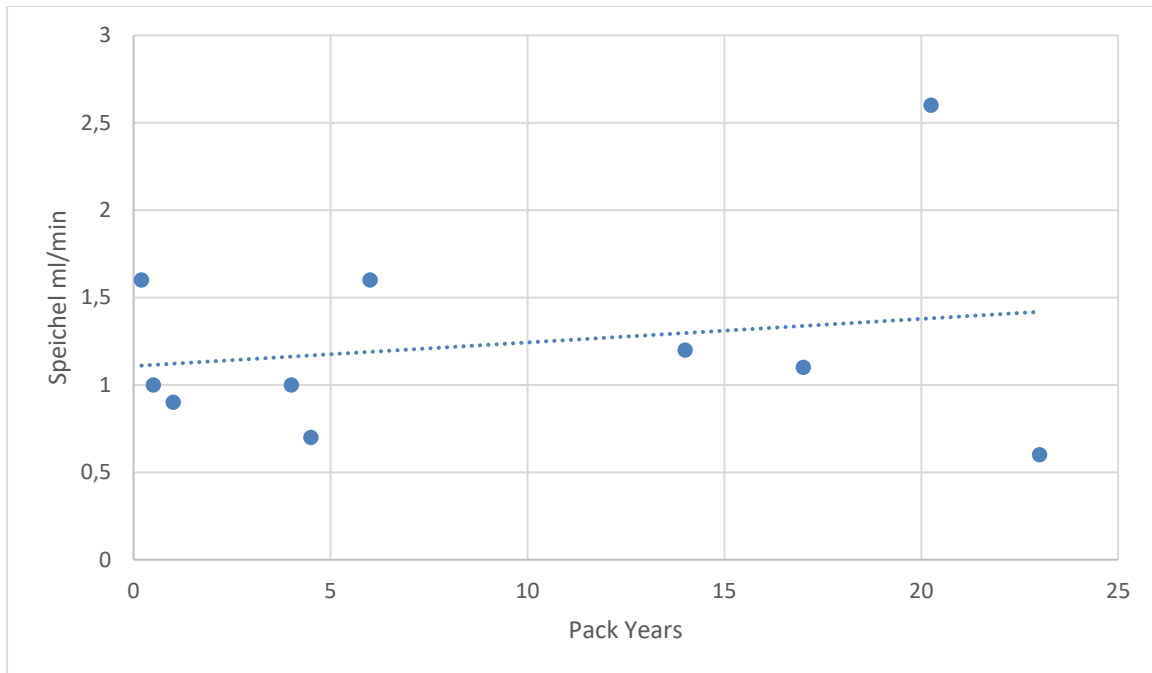


Abb. 11 – sSFR und der Einfluss der pack years

In der Rauchergruppe konnten bei 10 von 12 Patienten die Pack years ermittelt werden. Bei diesen nahm die sSFR leicht und deren Streuung verstärkt mit Anzahl der Pack years zu (Abb. 11). Sowohl das Maximum als auch das Minimum lagen mit 2,6ml/min bzw. 0,6ml/min bei 20 bzw. 23 Pack years am Ende der Zeitskala weit auseinander. Die Differenz beider Werte betrug 2,0ml/min. Im Bereich ≤ 5 Pack years betrug die Differenz zwischen Minimum und Maximum 0,9ml/min, die Streuung war somit geringer.

Dieser Zusammenhang war nach Regressionsanalyse nicht signifikant ($p=0,578$).

4.13 pH und Pufferkapazität der HIV-seropositiven Patienten unter cART

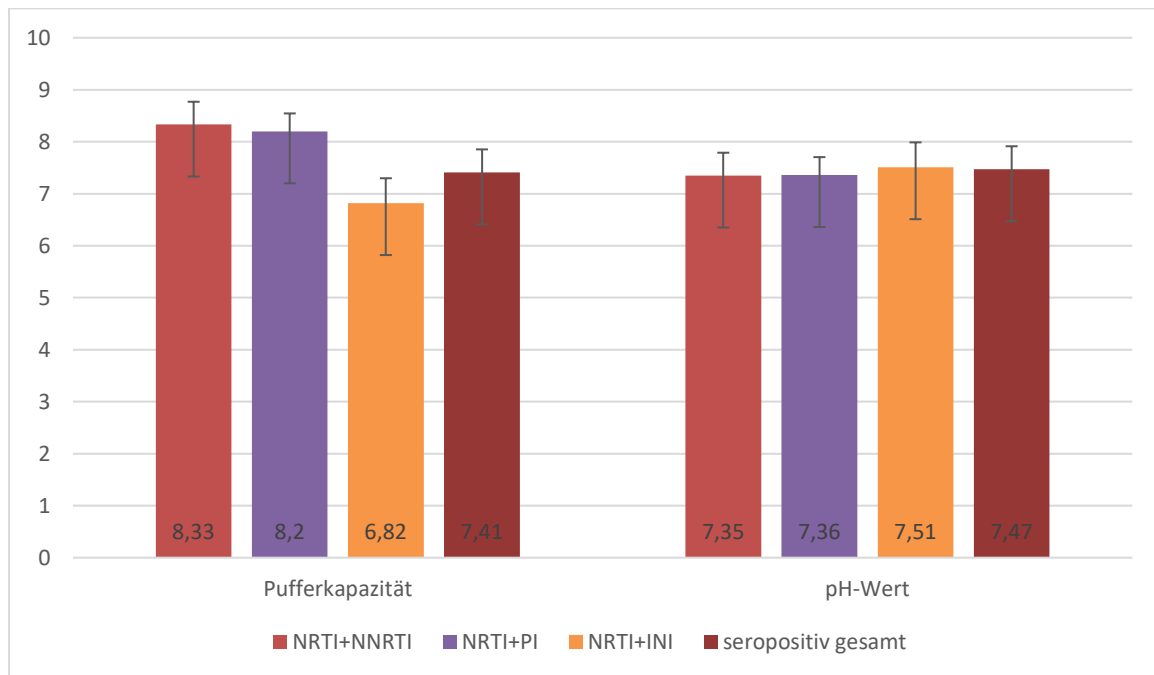


Abb. 12 – Pufferkapazität und pH-Wert der HIV-seropositiven Gruppen in Bezug auf Therapiekombinationen.

Abbildung 12 zeigt, dass der mittlere pH-Wert des Speichels bei allen Therapie-Kombinationen im leicht basischen Bereich lag. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Pufferkapazität war bei den Therapie-Kombinationen NRTI+NNRTI und NRTI+PI annähernd gleich, bei der Kombination NRTI+INI war die Pufferkapazität geringer.

5. Diskussion

5.1 Geschlechterverteilung der untersuchten HIV-seropositiven Probanden

Die Anzahl der Frauen sind in dieser Studie mit 2 (8%) zu 24 (92%) Männern im Vergleich zu den Zahlen des Robert-Koch-Instituts in Bezug auf die Geschlechterverteilung bei HIV-infizierten Patienten (19,1% Frauen und 79,5% Männer) unterrepräsentiert (Robert-Koch-Institut, 2016). Die Ursache hierfür lag in erster Linie an der Rekrutierung und Zuweisung von Patienten sowie an den Ausschlusskriterien hinsichtlich des Konsums von Psychopharmaka bzw. früheren Konsums intravenöser Drogen. Frauen schieden wegen der letztgenannten Faktoren häufiger aus.

In der Studie von Nittayananta et al., mit der die vorliegende Studie verglichen werden sollte, waren 49% der HIV-seropositiven Patienten unter cART weiblich (Nittayananta et al. 2010). Damit waren Frauen in Bezug auf die Gesamtzahl des HIV-seropositiven Kollektivs in Thailand, dessen Anteil 39% beträgt, in der Studie überrepräsentiert.

Im Jahre 2015 waren in Brasilien laut UNAIDS 830.000 Erwachsene HIV-seropositiv. Hiervon waren 290.000 (35,9%) weiblich (UNAIDS, 2016).

5.2 Altersverteilung der Probanden:

Laut RKI lebten 2015 in Deutschland geschätzt 84.700 Menschen mit HIV (Robert-Koch-Institut, 2016). In vorliegender Untersuchung war die Gruppe der bis 30-Jährigen mit 16,7% Anteil an den untersuchten Patienten um 74% im Vergleich zu der gleichen Altersgruppe im RKI-Bulletin überrepräsentiert (9,6% von $n \approx 84.700$) (Abb. 13). Die 30-39-Jährigen waren mit 50% Anteil an untersuchten Patienten um 141% überrepräsentiert (20,7% Anteil laut RKI in Deutschland in 2015). Die 40-49-Jährigen waren mit 16,7% vertreten, was verglichen mit den Daten des RKI einer Unterrepräsentanz von 44% entsprach. Die 50-59-Jährigen hatten in dieser Studie einen Anteil 12,5%, das ist im Vergleich zu den Zahlen des RKI in Bezug auf dieselbe Altersgruppe (26,6%), demnach weniger als die Hälfte. Gemäß RKI betrug der Anteil der HIV-positiven über 60-Jährigen 13,3%, in vorliegender Studie gehörte nur ein Proband dieser Altersklasse an.

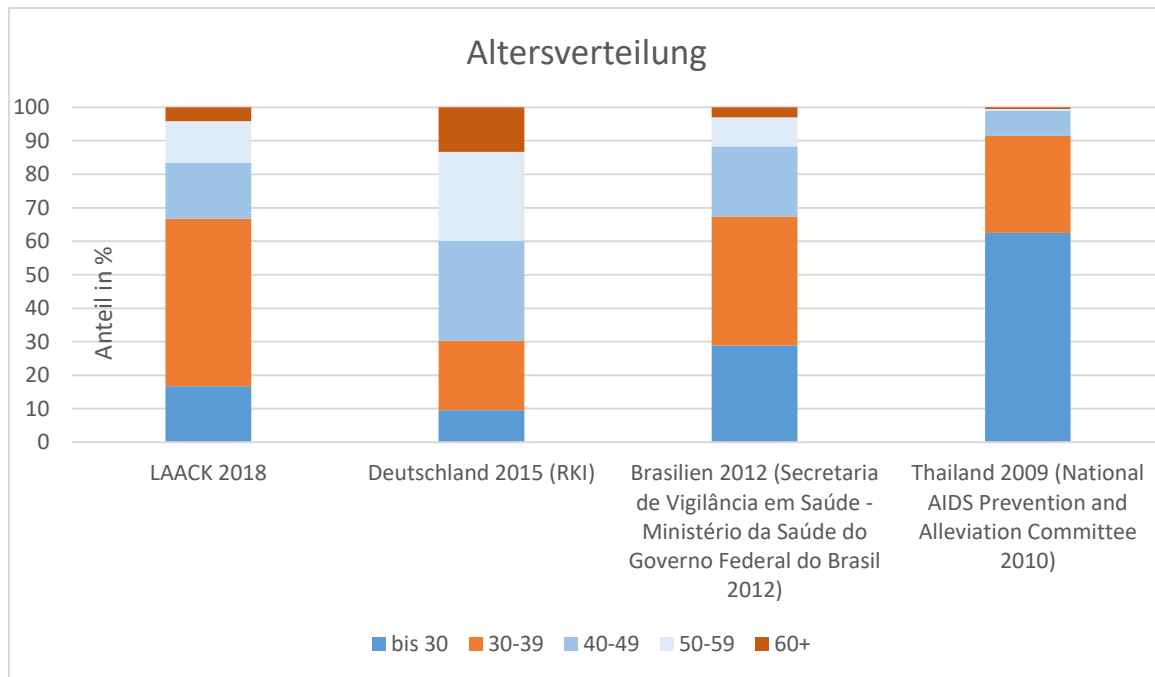


Abb. 13 – Altersverteilung der Stichprobe im Vergleich zur HIV-seropositiven Population in Deutschland, Brasilien und Thailand

Im weiteren Vergleich der dargestellten Anteile der Alterskohorten an der Prävalenz HIV-seropositiver Patienten mit Brasilien und Thailand spiegelt sich der entsprechende Status des jeweiligen Landes wider. Deutschland weist eine typische Verteilung einer Industrienation auf (Robert-Koch-Institut, 2016). Brasilien (DDAHV, 2015) und Thailand als Schwellenländer weisen eine Verschiebung zu den jüngeren Altersgruppen auf, die in Thailand noch deutlicher ausfällt (National AIDS Committee of Thailand, 2015). Der geringe Anteil älterer HIV-positiver Individuen lässt sich einerseits auf den späteren Zugang zur cART und der daraus folgenden höheren Mortalität, aber auch auf eine insgesamt in ihrer Struktur jüngere Bevölkerungspyramide zurückführen. Insgesamt weicht die Altersverteilung in der Studie zur Verteilung der HIV-seropositiven Gesamtpopulation in Deutschland, Brasilien und Thailand ab. Bei den beeinflussenden Komorbiditäten kann diese Abweichung in der Altersverteilung zu Abweichungen bei der sSFR führen und damit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verzerren.

5.3 cART-Kombinationen

In der hier vorliegenden Studie wurden 11 von 23 Patienten mit der Kombination von NNRTI und INI behandelt. NNRTI+PI und NNRTI+NRTI sind annähernd gleich stark vertreten. Die Dominanz der NRTI+INI erklärt sich daraus, dass in industrialisierten Ländern diese Kombination überwiegt, wohingegen sie in Schwellenländern nicht verbreitet ist.

Im Vergleich mit den anderen Arbeiten von Nittayananta et. al. (Nittayananta et al. 2010) und Ramos et al. (Ramos et al. 2012) stellt sich die Verteilung wie folgt dar (Abb. 14):

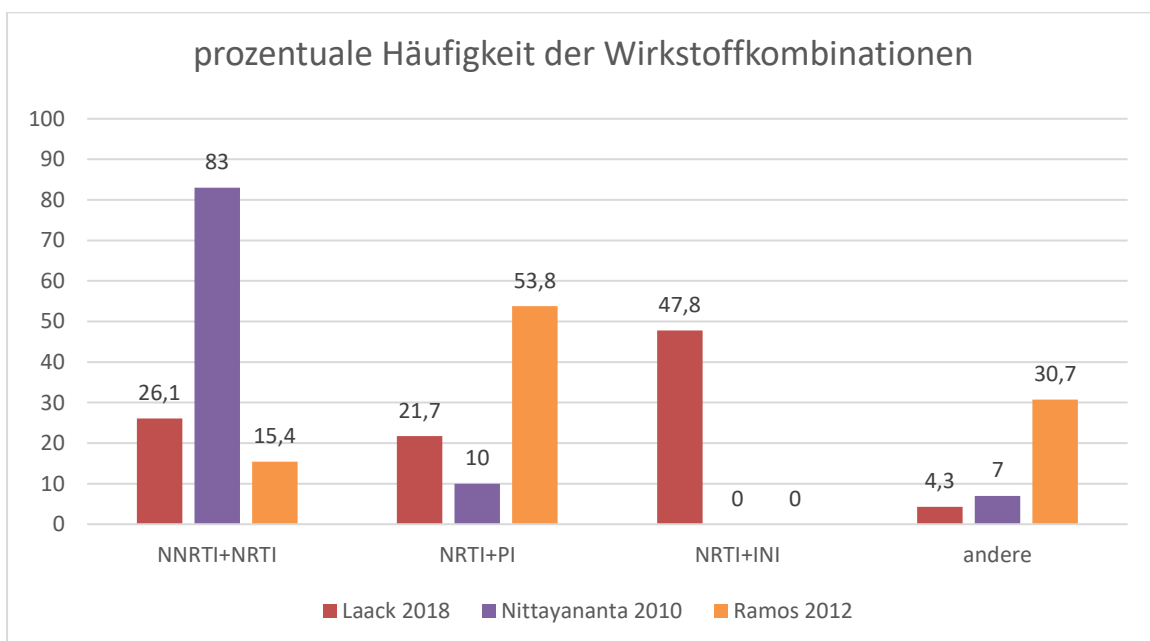


Abb. 14 – Therapiekombinationen der drei Studien im Vergleich

Für die Schweizer Studie von Hofer et. al. aus dem Jahr 2002 lag keine Aufschlüsselung der cART-Alternativen vor (Hofer et al. 2002). Gleiches gilt für eine US-amerikanische aus dem Jahr 2003 und eine australische Studie aus dem Jahr 2012 (Vastardis et al. 2003; Freeman et al. 2012).

Deutlich zu erkennen sind die Unterschiede innerhalb der cART-Regime. In vorliegender Studie überwogen die modernen NRTI+INI, teilweise auch in einer „Once daily“-Kombination.

5.3.1 Brasilien

In Brasilien lebten im Jahre 2013 734.000 Personen mit HIV. Entgegen der von der brasilianischen SUS empfohlenen First Line Therapie – einer Kombination von 2NRTI+1NNRTI – erhielten Patienten in der Untersuchung von Ramos et al. hauptsächlich die Second Line Therapie – 2NRTI+1PI/r (Ramos et al. 2012).

Von den genannten 734.000 Personen mit HIV erhielten über 355.000 eine Kombinationstherapie; bei 293.000 Patienten lag die Viruslast unter 1.000 Kopien/ml (DDAHV, 2015).

5.3.2 Thailand

Die thailändische Studie (N=99), mit der vorliegende Daten verglichen werden, stammt bereits aus dem Jahre 2010 (Nittayananta et al. 2010). NNRTI+NRTI-Kombinationen dominierten, entsprechend den thailändischen Richtlinien, die 2NRTI+1NNRTI als initiale Therapie vorsehen. NRTI+PI war die zweithäufigste Kombination, eine Kombination von NRTI+INI wurde nicht verabreicht. Vor dem Hintergrund der größten Stichprobe aller verglichenen Studien kann dies als ein Rückschluss auf Thailands Status als Schwellenland gewertet werden. RAL wurde bereits 2007 als erster INI zugelassen, DTG und EVG kamen 2013 und 2012 auf den Markt, diese HIV-Therapeutika wurden bis 2018 jedoch nicht in Thailand verwendet.

5.3.3 Deutschland

In Deutschland werden ebenfalls Kombinationen aus 2NRTI+1NNRTI (26,1% Anteil i. d. Studie), 2NRTI+1PI/r (21,7%) oder 2NRTI+1INI (47,8%) empfohlen. Die in dieser Studie (N=24) hervortretende Dominanz der letzteren cART scheint durch das Bestreben der Vereinfachung und des Managements unerwünschter Arzneimittelwirkungen begründet zu sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die in den Abschnitten 5.3.1-5.3.3 dargestellten Therapieregime eine Übertragung der Ergebnisse aus Thailand und Brasilien auf Deutschland nicht zulassen, da zu viele Variablen (cART-Regime, Komorbiditäten und Versorgungsgrad) Einfluss hatten.

5.4 Vergleiche der Speichelfließraten bei HIV-seropositiven und HIV-seronegativen Probanden

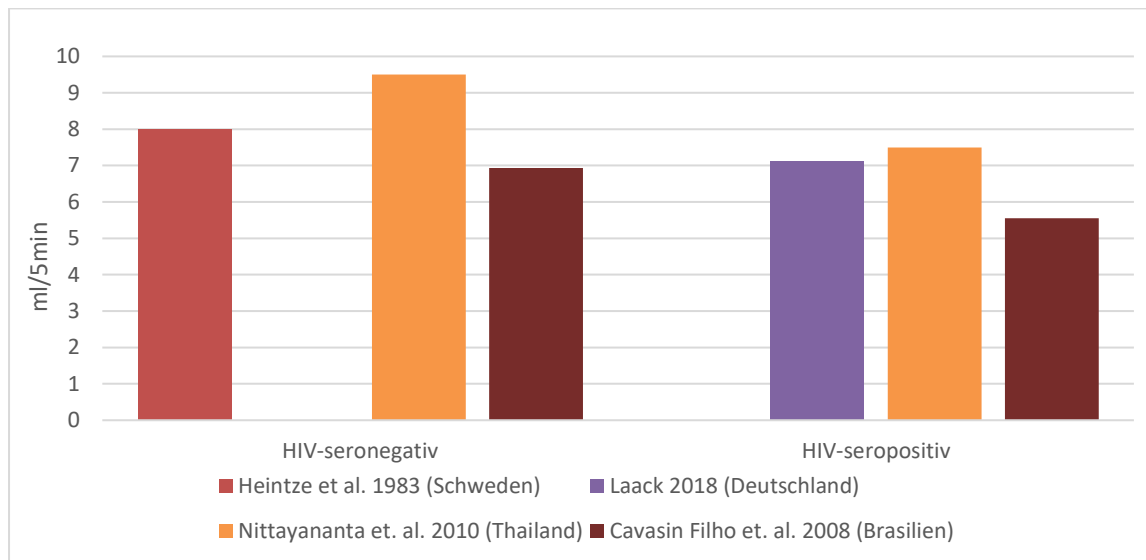


Abb. 15 –sSFR bei HIV-positiven und HIV-negativen Probanden der drei Studien im Vergleich

Ein Vergleich der verschiedenen Studien in Bezug auf die sSFR wurde durch die jeweiligen Studiendesigns erschwert (Abb. 15). So musste die sSFR für Brasilien zurückberechnet werden, da die Rohdaten in drei Gruppen (niedrige, intermediäre und normale sSFR) zusammengefasst wurden (Cavasin Filho et al. 2009). Die Ergebnisse der Studien, die mit vorliegenden verglichen wurden, zeigten übereinstimmend einen Rückgang der sSFR (Abb. 16).

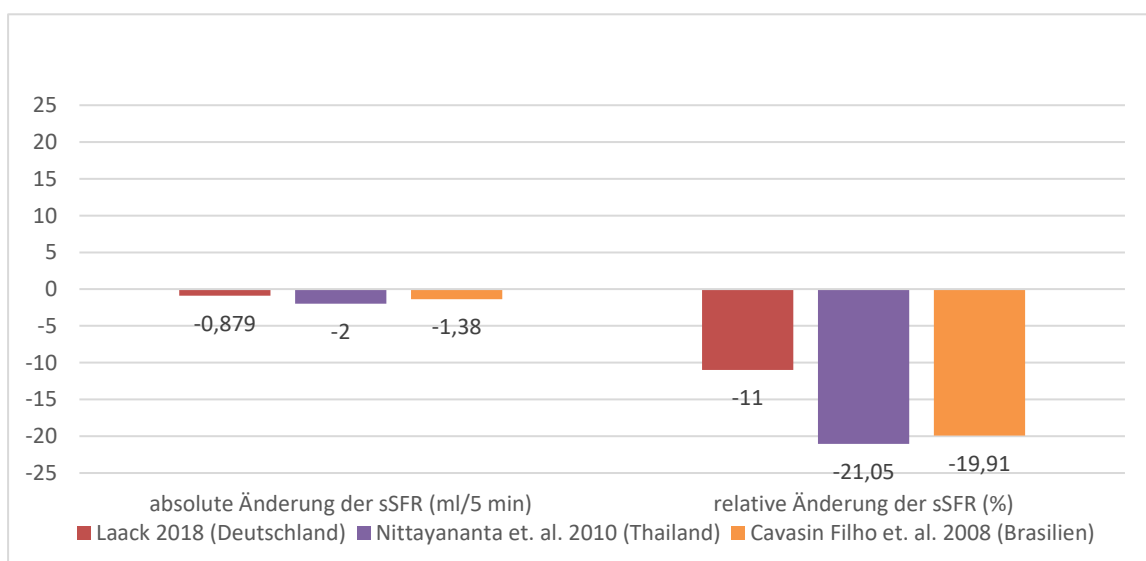


Abb. 16 - Verminderung der sSFR zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Gruppen der drei Studien im Vergleich

Der Unterschied der sSFR zwischen seropositiven und seronegativen Patienten war in den drei Ländern signifikant. Der Unterschied in der relativen Veränderung zwischen Brasilien und Thailand auf der einen Seite und Deutschland auf der anderen war ebenfalls signifikant. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Dominanz der NNRTI+PI Therapie in Thailand und Brasilien sein, da Studien belegen konnten, dass PI zu einer Verminderung des Speichelflusses führt, wobei die Mechanismen nicht bekannt sind (Navazesh et al. 2003; Diz Dios et al. 2014).

5.5 DMFT Index und PSI 35-44jähriger Patienten unter cART im Vergleich zur seronegativen Altersgruppe

Da in der DMS V nur bestimmte Altersgruppen genau aufgeschlüsselt worden sind, lassen die Ergebnisse aus Abschnitt 4.5 keinen exakten Vergleich zu. Aufgrund der Stichprobengröße wurde zum weiteren Vergleich die Altersgruppe der 35-44-Jährigen herangezogen (n=9) (Abb. 17).

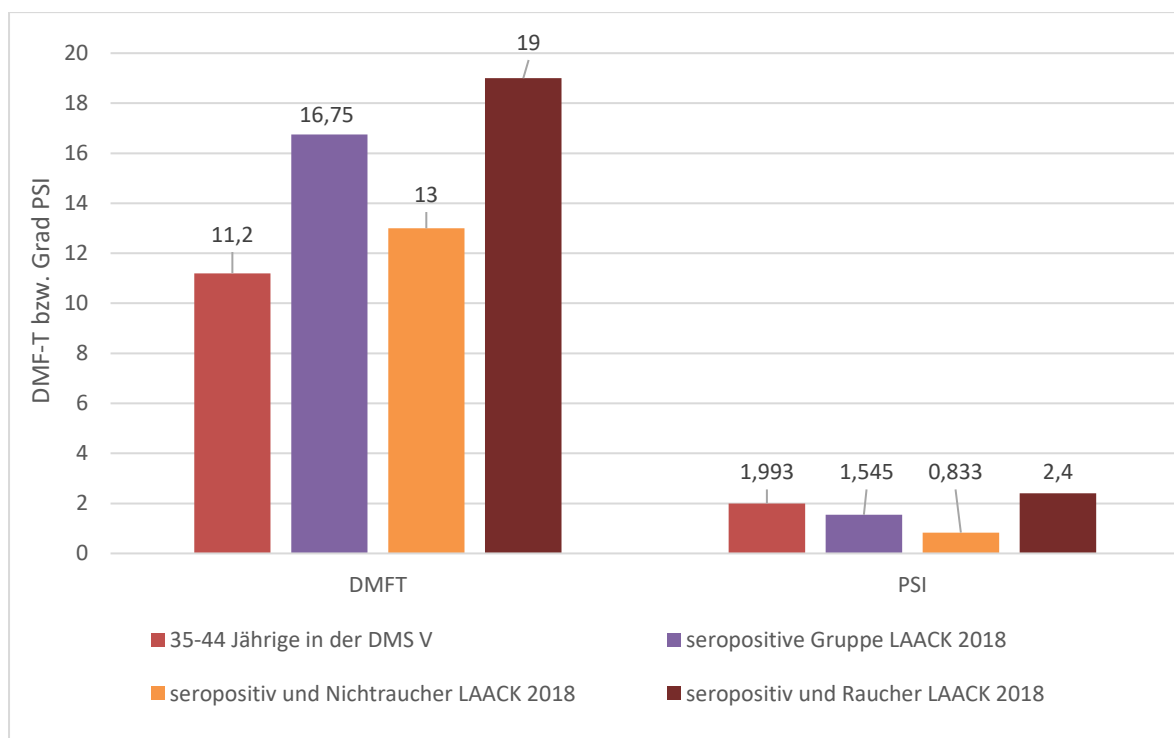


Abb. 17 - Vergleich von DMFT und PSI in der Altersgruppe 35-44 Jahre

Der DMFT-Index der vorliegenden Studie bei 35-44Jährigen lag über den Werten der DMS V (n=966).

Berücksichtigt werden muss, dass die DMS V beim DMFT nicht unterscheidet zwischen Rauchern und Nichtrauchern, d. h. zwischen der seropositiven

Nichtrauchergruppe dieser Studie und dem Wert aus der DMS V ist die Diskrepanz noch größer.

Abbildung 17 zeigt den PSI. Ein Durchschnittswert des PSI für die Altersgruppe der 35-44-Jährigen wurde in der DMS V nicht ausgewiesen. Insgesamt lag die HIV-seropositive Gruppe vorliegender Untersuchung über dem Ergebnis der DMS V.

Für den Vergleich in den übrigen Altersgruppen war die Gruppengröße zu klein.

5.6 Prävalenz der moderaten und schweren Parodontitis der 35-44-jährigen HIV-seropositiven im Vergleich mit der HIV-seronegativen Gruppe

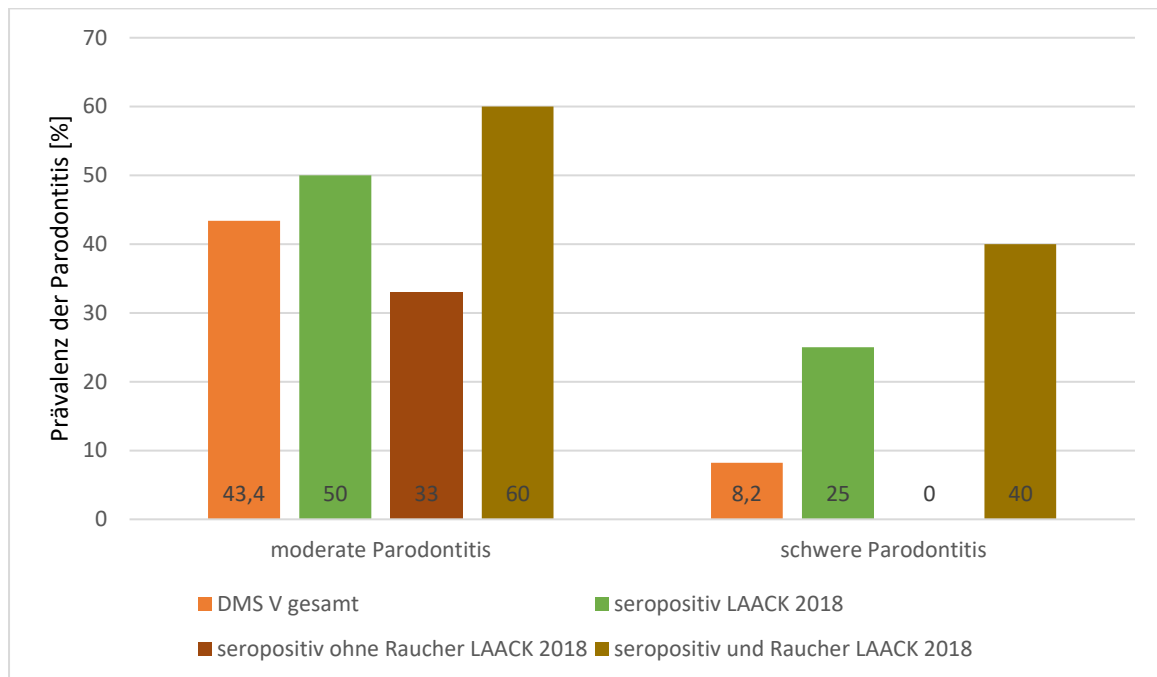


Abb. 18 – Vergleich der Prävalenz der Parodontitis bei 35- bis 44-Jährigen

Die Prävalenz der moderaten Parodontitis lag bei der seropositiven Gesamtgruppe dieser Untersuchung bei 50%, wohingegen der Anteil in der DMS V bei 43,4% lag. Bei der schweren Parodontitis war die Prävalenz in dieser Studie ca. dreimal größer als der Vergleichswert der DMS V (Abb. 18).

Da in der DMS V keine Unterteilung der Geschlechter bzgl. Tabakkonsum und Schweregrad der Parodontitis ermittelt werden konnte, war kein Vergleich zwischen seronegativen und seropositiven, männlichen oder weiblichen Rauchern möglich. Ein Vergleich der Ergebnisse vorliegender Studie mit der DMS V ist somit nur für die seropositive Gesamtgruppe der 35-44-Jährigen möglich. Vergleicht man die Ergebnisse der DMS V mit den hier gewonnenen, so bestätigt sich die Korrelation zwischen Rauchen und dem Schweregrad der Parodontitis. Die DMS V ordnete dem Raucherstatus (nie, früher, gegenwärtig) die Prävalenz der Schweregrade zu, wohingegen hier nur dem Rauchen und Nichtrauchen die entsprechende Prävalenz zugeordnet wurde.

5.7 Speichelfließrate (sSFR) und CD4+-Lymphozyten-Zahl

Kontrovers wurde in der Literatur der Zusammenhang zwischen sSFR und CD4+-Zellzahl gesehen: Während Lin et al. keine Korrelation zwischen Anzahl der Lymphozyten und sSFR nachweisen konnte, wurde in den Studien von Nittayananta et al. und Kumar et al. eine positive Korrelation beobachtet (Lin et al. 2006; Nittayananta et al. 2010; Kumar et al. 2015).

In vorliegender Studie zeigte sich bei großer Streuung ein leicht positiver Trend, der die Studie aus Thailand bestätigte.

5.8 Speichelfließrate und Therapiedauer

Kumar et al. konnten nachweisen, dass Patienten, die HAART > 3 Jahre einnahmen, höhere sSFR aufwiesen als Patienten, die HAART < 3 Jahre einnahmen (Kumar et al. 2015). In vorliegender Studie war ein entgegengesetzter Trend erkennbar, der aufgrund der Gruppengröße fraglich bleibt. In der Studie von Heintze et al. wurde indes deutlich, dass mit fortschreitendem Alter die sSFR sinkt (Heintze et al. 1983).

5.9 Speichelfließrate bei Nichtrauchern und cART-Therapiedauer

Bei Nichtrauchern dieser Studie bestand in Bezug auf die sSFR ein negativer Trend. Diese Beobachtung reiht sich in die die Ergebnisse von Heintze et al. ein, die zeigen konnten, dass die sSFR mit fortschreitendem Alter sinkt (Heintze et al. 1983). Somit scheint die cART kein allein bestimmender Faktor in Bezug auf die Verminderung der sSFR zu sein, diese könnte somit lediglich altersbedingt sein.

5.10 Pack Years und stimulierte Speichelfließrate

Der hier vorliegende Trend war positiv und bestätigte die Beobachtungen von Macgregor et al., in deren Arbeit festgestellt wurde, dass der Nikotinkonsum sowohl den Speichelfluss als auch den pH-Wert anhebt (Macgregor et al. 1988). Er widerspricht damit den Beobachtungen von Heintze et al. (Heintze et al. 1983).

5.11 pH und Pufferkapazität im Vergleich

Der mittlere pH-Wert lag bei allen Gruppen im leicht basischen Bereich. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Pufferkapazität ist bei NRTI+NNRTI und NRTI+PI annähernd gleich, NRTI+INI weichen im Trend nach unten ab. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass

eine Therapie mit INI einen Einfluss auf die Speichelzusammensetzung hat, d. h., dass sie pH-Wert und Pufferkapazität des Speichels negativ beeinflusst.

Die Ergebnisse anderer Studien waren uneinheitlich. In einem Review-Artikel von Humphrey und Williamson aus dem Jahre 2001 lag im Peak Flow der sSFR (Maximum unmittelbar nach Beginn der Stimulation) ein pH von 7,8 vor, im Low Flow (abfallende SFR bei fortdauernder Stimulation) von 5,3 (Humphrey et al. 2001). Cavasin Filho et al. beobachten 2008 in Brasilien bei 50% der HIV-Seropositiven einen pH von < 4,5, bei HIV-Seronegativen lag der Anteil bei nur 4%. Im Bereich pH 4,5-5,5 lagen die Anteile bei 22% (HIV+) zu 34% (HIV-) und im Bereich mit mehr als 5,5 bei 28% (HIV+) zu 62% (HIV-). Ein Durchschnitts-pH wurde nicht ausgewiesen (Cavasin Filho et al. 2009). Diese Werte sind geringer als die der vorliegenden Studie. In einer indischen Studie wurde für eine HIV-seropositive Gruppe (N=100) mit einem CD4+-T-Lymphozyten-Wert von > 200 Kopien/ μ l ein pH-Wert von 6,036 ermittelt. Die HIV-seronegative Kontrollgruppe (N=100) wies einen pH-Wert von 6,802 auf. Die pH-Wertmessung fand mit unstimuliertem Speichel statt. Bei der mit stimuliertem Speichel gemessenen Pufferkapazität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der HIV-seropositiven und der HIV-seronegativen Gruppe. Die Werte lagen mit 8,34 (HIV+) zu 8,97 (HIV-) sogar etwas über denen der in dieser Studie gemessenen Werten (Hegde et al. 2013). Möglicherweise könnte sich dieser Unterschied daraus ergeben, dass in vorliegender Studie hauptsächlich eine Kombination aus NRTI+INI, die in sog. Schwellenländern weitaus weniger üblich ist, verwendet wurde.

Mit einem Durchschnitt von 7,47 lag der pH-Wert des Speichels bei Patienten dieser Studie über dem in der Literatur für die Entstehung von Schmelz-, Dentin- und Wurzelkaries genannten pH-Werten von 5,6 respektive 6,2 (Hoppenbrouwers et al. 1986; Dawes et al. 2003).

5.12 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend spiegeln die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse die Ergebnisse der Untersuchungen aus Thailand und Brasilien wider und bestätigen einen Trend zur Hyposalivation nach cART.

Patienten, die eine INI-basierte cART erhielten, wiesen die geringste sSFR auf, Patienten, die ein NRTI+PI-basiertes Regime einnahmen, zeigten nur wenig höhere sSFR. Patienten mit einer NRTI+NNRTI basierten cART wiesen den geringsten

Unterschied (-0,02ml) zur Kontrollgruppe auf.

Vergleicht man das HIV-positive Kollektiv vorliegender Studie mit der HIV-seronegativen Gruppe von Heintze et al. in Bezug auf die sSFR, zeigte der Welch-Test aber keinen signifikanten Unterschied (zweiseitiges $p = 0,859$, einseitiges $p = 0,429$) (Heintze, Birkhed and Björn, 1983).

Die unter 2.) aufgestellten Thesen lassen sich entsprechend folgendermaßen bestätigen bzw. widerlegen:

1. Die Einnahme der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) vermindert die Speichelfließrate nicht, sofern der Patient nicht raucht.

Die DMFT-Werte lagen bei cART-Patienten in der Altersgruppe der 35-bis-44-Jährigen mit 16,75 über denen der gleichen Altersgruppe der DMS V (11,2). Die cART-Einnahme könnte somit ein höheres Kariesrisiko darstellen. Das gilt sowohl für Raucher (DMFT=19) als auch für Nichtraucher (DMFT=13).

Der PSI lag bei cART-Patienten in der Altersgruppe der 35-bis-44-Jährigen unterhalb des Wertes der DMS V (1,545 vs. 1,993). Somit kann die cART-Einnahme kein erhöhtes Risiko für eine Parodontitis darstellen. Der PSI der HIV-seropositiven Raucher lag bei 2,4, der der HIV-seropositiven Nichtraucher bei 0,833. Somit bestätigt sich Rauchen als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Parodontitis.

2. Verschiedene cART-Kombinationen haben unterschiedlichen Einfluss auf die Speichelfließrate.

Es konnte für cART mit NRTI+INI ein signifikanter Unterschied zum Vergleichswert von 1,6ml/min festgestellt werden.

Die cART mit NRTI+NNRTI-führte zu einer höheren sSFR, die cART mit NRTI+PI und die Kombination aus > 2 HIV-Therapeutika zu einer niedrigeren sSFR im Vergleich zum Normwert. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3. Die Therapiedauer der cART hatte einen negativen Einfluss auf die Speichelfließrate. Da jedoch nur $n=23$ Patienten untersucht wurden, konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden.

Bei HIV-seropositiven Nichtrauchern schien der negative Trend verstärkt deutlicher.

Da jedoch nur n=11 Patienten untersucht wurden, konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden.

4. Die Anzahl CD4-positiver T-Lymphozyten und die Speichelfließrate korrelieren leicht positiv, obwohl auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die cART als Risikofaktor für eine Verminderung des Speichelflusses in Betracht zu ziehen ist, wobei dies für die Kombination aus NRTI+NNRTI nicht zutraf. Auch in Bezug auf pH-Wert und Pufferkapazität des Speichels weist diese Kombination die besten Werte auf.

Als Konsequenz dieser Untersuchung ergibt sich folgende Empfehlung zur zahnärztlichen Behandlung von HIV-seropositiven Patienten unter cART:

Zur Sicherstellung der oralen Gesundheit sollten weiterhin regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3-6 Monaten durchgeführt werden. Gleiches gilt für die professionelle Zahnreinigung respektive die unterstützende Parodontistherapie. Die längeren Intervalle gelten dabei für die Nichtraucher und die cART-Variante NRTI+NNRTI, die kürzeren Intervalle für alle anderen Gruppen.

6. Literaturverzeichnis

Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., Sardo-Infirri, J. (1982) 'Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN).', *International Dental Journal*, 32(3), pp. 281–91.

Anaya-Saavedra, G., Flores-Moreno, B., García-Carrancá, A., Irigoyen-Camacho, E., Guido-Jiménez, M., Ramírez-Amador, V. (2013) 'HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART.', *Journal of Oral Pathology & Medicine*. Wiley-Blackwell, 42(6), pp. 443–9.

Axéll, T. (1993) 'Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection', *Journal of Oral Pathology & Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, 22(7), pp. 289–91.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, M. L. (1983) 'Barre Sinoussi Isolation', *Science*, 220(4599), pp. 868–71.

Cavasin Filho, J. C., Giovani, E. M. (2009) 'Xerostomy, dental caries and periodontal disease in HIV+ patients.', *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 13, pp. 13–7.

Chambers, M. S., Posner, M., Jones, C.U., Biel, M.A., Hodge, K.M., Vitti, R., Armstrong, I., Yen, C., Weber, R.S. (2007) 'Cevimeline for the Treatment of Postirradiation Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(4), pp. 1102–9.

Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-Ferreira, M. O., Laurent, A. G., Dauguet, C., Katlama, C., Rouzioux, C., (1986) 'Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS.', *Science*, 233(4761), pp. 343–6.

Dawes, C. (2003) 'What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid?', *Journal (Canadian Dental Association)*, 69(11), pp. 722–4.

Dawidson, I., Blom, M., Lundeberg, T., Angmar-Månsson, B. (1997) 'The influence of acupuncture on salivary flow rates in healthy subjects.', *Journal of oral rehabilitation*, 24(3), pp. 204–8.

DDAHV (2015) 'The Brazilian Response to HIV and AIDS.', [online]
http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/BRA_narrative_report_2015.pdf [14. Juni 2018].

Diz Dios, P., Scully, C. (2014) 'Antiretroviral therapy: effects on orofacial health and health care.', *Oral diseases*, 20(2), pp. 136–45.

Eickholz, P. (2010) 'Glossar der Grundbegriffe für die Praxis Glossar der Grundbegriffe für die Praxis Parodontologische Diagnostik Teil 5: PSI und Sondierungsparameter', *Parodontologie*, 21(2), pp. 177–87.

Freeman, A.D., Liberali, S.A., Coates, E.A., Logan, R.M. (2012) 'Oral health in Australian HIV patients since the advent of combination antiretroviral therapy', *Australian Dental Journal*, 57(4), pp. 470–6.

Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A., Saxon, A. (1981) 'Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.', *The New England journal of medicine*, 305(24), pp. 1425-31.

Greenspan, D., Daniels, T. E. (1987) 'Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia.', *Cancer*, 59(6), pp. 1123–5.

Hegde, M. N., Malhotra, A., Hegde, N. D. (2013) 'Salivary pH and buffering capacity in early and late human immunodeficiency virus infection.', *Dental Research Journal*. Medknow Publications & Media Pvt. Ltd., 10(6), pp. 772–6.

Heintze, U., Birkhed, D., Björn, H. (1983) 'Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex.', *Swedish dental journal*, 7(6), pp. 227–38.

Hofer, D., Hämmerle, C.H., Grassi, M., Lang, N.P. (2002) 'Long-term results of supportive periodontal therapy (SPT) in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients.', *Journal of clinical periodontology*, 29(7), pp. 630–7.

Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (2016) 'HIV 2016 / 2017.', Hamburg: Medizin Fokus Verlag.

Hoppenbrouwers, P. M., Driessens, F. C., Borggreven, J. M. (1986) 'The vulnerability of unexposed human dental roots to demineralization.', *Journal of dental research*, 65(7), pp. 955–8.

Humphrey, S. P., Williamson, R. T. (2001) 'A review of saliva: Normal composition, flow, and function', *Journal of Prosthetic Dentistry*, pp. 162–9.

Jepsen, S., Meyle, J. (2000) 'Der parodontale Screening- Index (PSI)', *Parodontologie*, 11, pp. 17–21.

Jordan, R. A. (2007) 'Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin', *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 117(12/2007), pp. 1210–6.

Kahle, K. M., Steger, H. K., Root, M. J. (2009) 'Asymmetric deactivation of HIV-1 gp41 following fusion inhibitor binding', *PLoS Pathogens*, 5(11): e1000674, pp. 1-11.

Kilby, J.M., Hopkins, S., Venetta, T.M., DiMassimo, B., Cloud, G.A., Lee, J.Y., Alldredge, L., Hunter, E., Lambert, D., Bolognesi, D., Matthews, T., Johnson, M.R., Nowak, M.A., Shaw, G.M., Saag, M.S. (1998) 'Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry.', *Nature medicine*, 4(11), pp.1302-7.

Kilby, J.M., Lalezari, J.P., Eron, J.J., Carlson, M., Cohen, C., Arduino, R.C., Goodgame, J.C., Gallant, J.E., Volberding, P., Murphy, R.L., Valentine, F., Saag, M.S., Nelson, E.L., Sista, P.R., Dusek, A. (2002) 'The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults.', *AIDS research and human retroviruses*, 18(10), pp.685-93.

Klein, H., Palmer, C.E., Knutson, J.W. (1938) 'Dental status and dental needs of elementary school children', *Public Health Rep*, 53, pp. 751–765.

Klinke, R., Pape, H.C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (2003) *Physiologie*. 4. Auflage, Stuttgart: Thieme.

Kumar, J.V., Baghirath, P.V., Naishadham, P.P., Suneetha, S., Suneetha, L., Sreedevi, P. (2015) 'Relationship of long-term highly active antiretroviral therapy on salivary flow rate and CD4 Count among HIV-infected patients', *Journal of Oral and*

Maxillofacial Pathology, 19(1), pp. 58-63.

Lataillade, M., Kozal, M. J. (2006) 'The hunt for HIV-1 integrase inhibitors.', *AIDS patient care and STDs*, 20(7), pp. 489–501.

Leao, J.C., Ribeiro, C.M.B., Carvalho, A.A.T., Frezzini, C., Porter, S. (2009) 'Oral complications of HIV disease', *Clinics*, 64(5), pp. 459–470.

Lin, A.L., Johnson, D.A., Sims, C.A., Stephan, K.T., Yeh, C.K. (2006) 'Salivary gland function in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART)', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(3), pp. 318–24.

Macgregor, I. D. M. (1988) 'Smoking, saliva and salivation', *Journal of Dentistry*, 16(1), pp. 14–17.

Masur, H., Michelis, M.A., Greene, J.B., Onorato, I., Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S. (1981) 'An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction.', *The New England journal of medicine*, 305(24), pp. 1431–8.

Nair, V. (2002) 'HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy', *Reviews in Medical Virology*, 12(3), pp. 179–93.

Nakagawa, F., May, M., Phillips, A. (2013) 'Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications.', *Current opinion in infectious diseases*, 26(1), pp. 17–25.

National AIDS Committee of Thailand (2015) '2015 - Thailand Global AIDS Response Progress Report - Reporting Period: Fiscal Year of 2014.', [online] http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/THA_narrative_report_2015.pdf [14.06.2018].

Navazesh, M., Mulligan, R., Barrón, Y., Redford, M., Greenspan, D., Alves, M., Phelan, J.; Women's Interagency HIV Study participants. (2003) 'A 4-year longitudinal evaluation of xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 95(6), pp. 693–8.

- Navazesh, M., Kumar, S. K. S. (2008) 'Measuring salivary flow: challenges and opportunities.', *Journal of the American Dental Association (1939)*, 139 Suppl, pp. 35S–40S.
- Nederfors, T. (2000) 'Xerostomia and Hyposalivation', *Advances in Dental Research*, 14(1), pp. 48–56.
- Nittayananta, W., Talungchit, S., Jaruratanasirikul, S., Silpapojakul, K., Chayakul, P., Nilmanat, A., Pruphetkaew, N. (2010) 'Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects.', *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 39(5), pp. 397–406.
- Nittayananta, W., Chanowanna, N., Jealae, S., Nauntofte, B., Stoltze, K. (2010) 'Hyposalivation, xerostomia and oral health status of HIV-infected subjects in Thailand before HAART era.', *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 39(1), pp. 28–34.
- Patton, L. L. (2013) 'Oral Lesions Associated with HIV Disease.', *Dent Clin N Am*, 57(4), pp. 673–98.
- Patton, L. L., van der Horst, C. (1999) 'Oral infections and other manifestations of HIV disease.', *Infectious Disease Clinics of North America*, 13(4), pp. 879-900.
- Cholmakow-Bodechtel, C., Füßl-Grünig, E., Geyer, S., Hertrampf, K., Hoffmann, T., Holtfreter, B., Jordan, A. R., Kocher, T., Micheelis, W., Nitschke, I., Noffz, S., Scharf, L., Schiffner, U., Schützhold, S., Stark, H., Zimmer, S. (2016) 'Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung', 35, Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.
- Ramos, M.P., Ferreira, S.M., Silva-Boghossian, C.M., Souto, R., Colombo, A.P., Noce, C.W., Gonçalves, L.S. (2012) 'Necrotizing periodontal diseases in HIV-infected Brazilian patients: a clinical and microbiologic descriptive study.', *Quintessence international (Berlin, Germany : 2012)*. Germany, 43(1), pp. 71–82.
- Reynes, J., Arastéh, K., Clotet, B., Cohen, C., Cooper, D.A., Delfraissy, J.F., Eron, J.J., Henry, K., Katlama, C., Kuritzkes, D.R., Lalezari, J.P., Lange, J., Lazzarin, A.,

Montaner, J.S., Nelson, M., O' Hearn, M., Stellbrink, H.J., Trottier, B., Walmsley, S.L., Buss, N.E., Demasi, R., Chung, J., Donatucci, L., Guimaraes, D., Rowell, L., Valentine, A., Wilkinson, M., Salgo, M.P. (2007) 'TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals.', *AIDS patient care and STDs*, 21(8), pp. 533-43.

Robert-Koch-Institut (2016) 'Epidemiologisches Bulletin', (45), p. 499.

Root, M. J., Kay, M. S., Kim, P. S. (2001) 'Protein design of an HIV-1 entry inhibitor.', *Science (New York, N.Y.)*, 291(5505), pp. 884–8.

Schmidt-Westhausen, A. M., Pripke, F., Bergmann, F.J., Reichart, P.A. (2000) 'Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy.', *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 29(7), pp. 336–41.

Schumacher, G.-H. (1997) *Anatomie für Zahnmediziner*. 3. Auflage. Heidelberg: Hüthig.

Shetty, K. (2004) '▲ HIV Clinician.', *HIV Clinician*, March 2005 (Special Dental Issue), pp. 1–2.

Stojković, A., Boras, V.V., Planbak, D., Lisić, M., Srdjak, S. (2011) 'Evaluation of periodontal status in HIV infected persons in Croatia.', *Collegium antropologicum*, 35(1), p. 67.

Strietzel, F.P., Lafaurie, G.I., Mendoza, G.R., Alajbeg, I., Pejda, S., Vuletić, L., Mantilla, R., Falcão, D.P., Leal, S.C., Bezerra, A.C., Tran, S.D., Ménard, H.A., Kimoto, S., Pan, S., Martín-Granizo, R.A., Lozano, M.L., Zunt, S.L., Krushinski C.A., Melilli, D., Campisi, G., Paderni, C., Dolce, S., Yepes, J.F., Lindh, L., Koray, M., Mumcu, G., Elad, S., Zeevi, I., Barrios, B.C., López Sánchez, R.M., Beiski, B.Z., Wolff, A., Konttinen, Y.T. (2011) 'Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: A multicenter, randomized trial.', *Arthritis and Rheumatism*, 63(1), pp. 180–90.

Tamí-Maury, I., Willig, J., Vermund, S., Jolly, P., Aban, I., Hill, J., Wilson, C.M. (2011) 'Contemporary profile of oral manifestations of HIV/AIDS and associated risk factors in a southeastern US clinic.', *Journal of Public Health Dentistry*. Wiley-Blackwell, 71(4), pp. 257–64.

Trottier, B., Walmsley, S., Reynes, J., Piliro, P., O'Hearn, M., Nelson, M., Montaner, J., Lazzarin, A., Lalezari, J., Katlama, C., Henry, K., Cooper, D., Clotet, B., Arastéh, K., Delfraissy, J.F., Stellbrink, H.J., Lange, J., Kuritzkes, D., Eron, J.J. Jr, Cohen, C., Kinchelov, T., Bertasso, A., Labriola-Tompkins, E., Shikhman, A., Atkins, B., Bourdeau, L., Natale, C., Hughes, F., Chung, J., Guimaraes, D., Drobnes, C., Bader-Weder, S., Demasi, R., Smiley, L., Salgo, M.P. (2005) 'Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks.', *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 40(4), pp. 413-21.

UNAIDS (2016) 'Country factsheets Brazil 2016 HIV and AIDS Estimates', pp. 1–6.

Vastardis, S.A., Yukna, R.A., Fidel, P.L. Jr, Leigh, J.E., Mercante, D.E. (2003) 'Periodontal disease in HIV-positive individuals: association of periodontal indices with stages of HIV disease.', *Journal of periodontology*, 74(9), pp. 1336–41.

Vivino, F.B., Al-Hashimi, I., Khan, Z., LeVeque, F.G., Salisbury, P.L. 3rd, Tran-Johnson, T.K., Muscoplat, C.C., Trivedi, M., Goldlust, B., Gallagher, S.C. (1999) 'Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group.', *Archives of internal medicine*, 159(2), pp. 174–81.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nicolas Laack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Speichelfließrate bei HIV-seropositiven Patienten unter kombinierter antiretroviraler Therapie und deren Einfluss auf die Prävalenz von Karies und Parodontitis“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

8. Curriculum Vitae

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

9. Anhang

Vor der Benutzung die Gebrauchsanleitung gründlich lesen!

D

Saliva-Check BUFFER

In Vitro Test zur Kontrolle der Qualität, des pH-Wertes sowie der Pufferfähigkeit des Speichels

Nur zur Benutzung durch Zahnärzte oder zahnärztliches Personal!

INDIKATIONEN

Zur Überprüfung der Eigenschaften des Speichels im normalen so wie im angeregten Zustand.

GEGENANZEIGEN

Nicht zur In vivo Diagnose verwenden!

ANWENDUNG

Der Patient muß vor einem Termin, bei welchem ein Speicheltest durchgeführt werden soll, darüber aufgeklärt werden, daß er mindestens eine Stunde vor dem Test nicht mehr rauchen, essen, trinken, Zähneputzen oder eine Mundspülung durchführen darf.




I.TEST DES SPEICHEL BEI NICHT ANGEREGTEM SPEICHELFLUß

II.TEST DES SPEICHEL BEI ANGEREGTEM SPEICHELFLUß

TEST 4 – Speichelmenge

Den Patienten ein Stück Kauwachs zur Anregung des Speichelflusses kauen lassen. Nach 30 Sek. den Patienten den Speichel in den Ausguß geben lassen. Das Kauen dann fünf Minuten weiterführen lassen, dabei regelmäßig Speichelproben in den Becher geben lassen. Die Speichelmenge kann an der mL – Skala am Becherrand abgelesen werden.

Speichelmenge nach fünf Minuten²

< 3,5 mL	sehr wenig	
zwischen 5,0 – 3,5 mL	wenig	
> 5,0 mL	normal	

Anm.: Normale Speichelflußmenge bei angeregtem Speichelfluß variiert zwischen 1 mL / min und 1,6 mL / min.

TEST 5 – Pufferkapazität

- Einen Buffer Test Strip aus der Folienverpackung nehmen und auf ein saugfähiges Tuch, mit der Testseite nach oben, ablegen.
- Mit einer Pipette von dem gesammelten Speichel jeweils einen Tropfen auf die drei Testpads geben. Den Teststreifen sofort umdrehen, damit überschüssiger Speichel von dem saugfähigen Tuch aufgenommen wird; dadurch wird ein Aufquellen der Testpads vermieden, was zu einer Ergebnisverfälschung führen kann.
- Die Testpads beginnen sofort mit einem Farbumschlag, bereits nach zwei Minuten kann das endgültige Ergebnis anhand der Punktezahlen errechnet werden. Umrechnungstabelle und Beispiele: siehe unten.

Umrechnungstabelle

Testpadfarbe nach zwei Minuten:

Grün	4 Punkte
Blaugrün	3 Punkte*
Blau	2 Punkte
Blaurot	1 Punkt *
Rot	0 Punkte




Beispiele:



*Bei unklarer Farbzurordnung einen Mittelwert verwenden.

Auswertung des Ergebnisses:

Gesamtpunktzahl : Pufferkapazität des Speichels:

0-5	Sehr schwach	
6-9	Schwach	
10-12	Normal bis hoch	

AUFBEWAHRUNG

Bei Raumtemperatur lagern (15° – 30°C).
(Haltbarkeit: 3 Jahre ab Produktionsdatum)

PACKUNG

Inhalt	Menge
In vitro pH Teststreifen	20
Speichelbecher	20
Kauwachs zur Anregung des Speichelflusses	20
Pipette	20
Pufferkapazitätsteststreifen	20

ACHTUNG

- Bei warmer Umgebung muß das Wachs gekühlt gelagert werden.
- Nach dem Öffnen sowohl das Wachs als auch den Pufferkapazitätsteststreifen sofort verwenden.
- Alle Testkomponenten sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt – nicht wiederverwenden!
- Entsorgung gemäß den lokalen Bestimmungen

¹ Information by kind permission of Prof. L Walsh©2002

² Lund University Faculty of Odontology Department of Cariology, Sweden

Lieber Patient!

Vielen Dank für die Bereitschaft zur Teilnahme an meiner Studie.

Wir messen am _____ zwischen 9 und 11 Uhr die Speichelfließrate. Hierfür bitte in dieser Zeit einfach in die Praxis kommen.

Hierzu ist folgendes zu beachten:

1. Die Messung sollte mindestens 60 Minuten nach dem Einnehmen einer Mahlzeit stattfinden. Es darf in dieser Zeit auch nicht mehr geraucht oder getrunken werden. Die Zähne auch nicht mehr putzen.
2. Zur Stimulation des Speichelflusses wird auf einem Stück Paraffinwachs oder geschmacksneutraler Kaugummimasse (ca. ein bis zwei Gramm) gekaut.
3. Nach etwa einer Minute schluckt man den vorhandenen Speichel und die Messung beginnt.
4. Dann kaut man für fünf Minuten mit etwa einer Kaubewegung pro Sekunde.
5. Der gesamte produzierte Speichel wird in ein geeignetes Gefäß gespuckt (Trichter und Röhrchen).
6. Dann wird die Menge gemessen und daraus die Fließrate pro Minute errechnet. Mehr als 0,7ml/min sind OK. Weniger erhöht die Karieswahrscheinlichkeit.

Vielen Dank!!!

Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, welches weder die klinische Prüfung eines Arzneimittels oder Medizinproduktes beinhaltet

1. Titel der Studie	Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter Hochaktiver Antiretroviraler Langzeittherapie
2. Ethikkommissions -Antragsnummer	<i>(wird von der EK vergeben)</i>
3. Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in derselben Sache	keine
4. Gegenstand der Studie und ihre Ziele; Angabe der Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen sowie der klinischen Parameter (primäre und sekundäre Endpunkte), anhand derer die Hypothesen geprüft werden	Untersucht wird die Auswirkung von HAART auf die orale Gesundheit und speziell der parodontalen Parameter. Es wird angenommen, dass durch die HAART Erkrankungen des stomatognathen Systems insb. der Parodontitis zurückgegangen ist und die parodontale Nachsorge wie bei HIV-negativen Personen vorgenommen werden kann.
5. Erläuterung der Bedeutung der Studie	Die Studie soll das Behandlungsoptimum finden, um Unterversorgung bzw. Überversorgung zu vermeiden.
6. Welche der folgenden Bestimmungen finden Anwendung a) Medizinproduktegesetz gemäß § 23 b MPG - Ausnahme der klin. Prüfung b) Strahlenschutzverordnung § 23 c) Röntgenverordnung § 28 a d) Gendiagnostikgesetz e) Datenschutzgesetze: - Konkrete Angabe des durch die verantwortliche Stelle zu erfüllenden Datenschutzgesetzes (für die Charité = Berliner Datenschutzgesetz - BlnDSG). - Ggf. entsprechend des Teilnehmerkreises zusätzlich zu beachtende Landesdatenschutzgesetze oder BDSG.	a-d: keine e: Bremisches Datenschutzgesetz (BremDSG): gemäß § 19(1) BremDSG wird vorab vom Studienteilnehmer ein Einverständnis eingeholt. Die Daten werden anonymisiert verschlüsselt.
7. Ggf.: Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfprodukte	Keine
8. wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben	Keine
9. Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Produkte	keine
10. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen/Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Maßnahmen/Untersuchungen (was ist „Routine“, was wird davon abweichend in der Studie gemacht?)	Anamnese und Untersuchung des stomatognathen Systems hinsichtlich DMF-T/DMF-S, Periodontal Screening Index, Pocket Depth, Clinical Attachment Level, Xerostomie/Salivation, Mundhygieneindizes (SBI/API), BMI, Konstitution, Anamnese der HIV-Infektion (Zeitpunkt, CD4, CD4/CD8-Ratio, VL, Therapie)

11. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Studienteilnahme gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Studienteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen (Nutzen-Risiko-Abwägung)	Die Studienteilnehmer gehen keine Risiken ein. Künftig könnten betroffene Personen von einer optimierten Behandlungsstrategie profitieren.
a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer (individueller Nutzen für den einzelnen Patienten)	Für die Studienteilnehmer kann eine optimierte Behandlungsstrategie gefunden werden.
b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen (Gruppenutzen)	Für künftige, erkrankte Personen kann eine optimierte Behandlungsstrategie angewendet werden.
c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)	Risiken: keine; Belastungen: Die Teilnehmer müssen ca. 30 Minuten investieren.
12. Maßnahmen zur Risikobeherrschung	keine
13. Abbruchkriterien	keine
14. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen	25 Teilnehmer, Alter von 18-70, beide Geschlechter
15. Biometrische Planung mit Angabe der statistischen Methodik, einschließlich der Begründung der Fallzahl. Angabe des/der Statistikers/Statistikerin	t-Test; n=25. Statistische Auswertung erfolgt durch Dr. Wosniok, Universität Bremen
16. a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien	Serostatus HIV-positiv, Alter 18-70
b. Teilnehmerinformation (wer diese mündlich und schriftlich erteilt und Angabe, wie viel Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung verbleibt (schriftliche Information als Anlage)	Nicolas Laack, Zahnarzt, Oberstr. 26-28, 28195 Bremen; 24h
c. Einwilligungserklärung (schriftliche Form als Anlage)	ja, siehe Anlage
d. Ggf. Information und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung)	nicht erforderlich
17. Maßnahmen zur Gewinnung von Studienteilnehmern (Aushang ?, Zeitungsannoncen? Etc.)	Zuweisung durch Schwerpunktpraxen im Raum Bremen, AIDS-Hilfe Bremen, AIDS-Hilfen Umland, Gesundheitsämter

18. Ggf.: Grund für die Einbeziehung und Darlegung des therapeutischen Nutzens für Personen, die minderjährig und/oder nicht einwilligungsfähig sind.	entfällt
19. Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt zugleich der behandelnde Arzt?)	Der Studienzahnarzt ist teilweise auch behandelnder Zahnarzt
20. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Studienarzt abhängiger Personen	Die Studienteilnehmer sind in keiner Weise vom Studienarzt abhängig.
21. Maßnahmen, die eine Feststellung zulassen, ob ein Studienteilnehmer an mehreren Studien zugleich oder vor Ablauf einer in der vorangegangenen Studie festgelegten Frist teilnimmt. Ist die Teilnahme an mehreren Studien möglich?	Es ist nur eine Studie geplant, hierfür werden nur statistische Daten erhoben (Aktenlage und klinische Untersuchung)
22. Ggf.: Honorierung bzw. Kostenerstattung der Studienteilnehmer (Höhe, wofür soll gezahlt werden?)	keine
23. Ggf.: Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der Studie	keiner
24. Ggf.: Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen, Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer)	keine
25. Dokumentationsverfahren: - Ggf. Verweis auf CRF-Bögen. - Detaillierte Angabe der zu erfassenden personenbezogenen Daten. - Angabe von Datenkategorien (Studien-daten). - Erhebungsart (Papier, digital, digital beim Empfänger). - Probenumgang - Aufbewahrung / Archivierung (inkl. Fristen) - Zugang zu den Daten und Proben	CRF-Bogen wie in der Anlage Erhebung in Papierform Verwahrung in Aktenordner für mindestens 10 Jahre
26. Ggf.: Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll	entfällt
27. Ggf.: Methoden, unerwünschte Ereignisse festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ??)	entfällt
28. Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Pseudonymisierung oder Anonymisierung der Daten und Proben von Studienteilnehmern (Initialen und Geburtsdatum als Codierungsschema sind nicht zulässig!) - Beschreibung der Trennung von	Der CRF wird mit einer Zufallszahl codiert. Diesem Code werden die Daten im DV-Programm zugeordnet. Auf einer separaten Codeliste werden die Namen notiert.

Vorlage-Version vom 11.04.12

<p>Krankenakten, Studiendokumentation und Zuordnung der personenbezogenen Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nennung der Zugriffsrechte einschließlich des Zugangs zu Teilnehmeridentifikationslisten während und nach der Studiendurchführung - Detaillierte Angabe der Verfahren für die Übertragung, Verschlüsselung, Sperrung und Löschung (einschließlich Angabe der ggf. verwendeten Netzstruktur und verwendete Server). 	
<p>29. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusicherung, dass alle über den Studienteilnehmer erhobenen und gespeicherten Daten vertraulich (Datengeheimnis und ärztliche Schweigepflicht) behandelt werden. - Zusicherung, dass die identifizierenden Daten nur dem Studienleiter oder von ihm beauftragten Mitarbeitern zugänglich sind. - Angabe der Maßnahmen zur Sicherstellung der Vertraulichkeit - Maßnahmen zur datenschutzgerechten Übermittlung von Daten, die für Dritte keinen Personenbezug herstellen lassen. - Angabe der Auskunfts- Widerspruchs- und Löschmöglichkeiten, - Maßnahmen zur Sicherstellung der Rechte der Teilnehmer. 	gemäß Aufklärung und Teilnahmeerklärung des Studienteilnehmers
<p>30. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Studienzentrum oder Studienlabor in die Studie eingebunden sind, sowie der Studienleiter und die Studienärzte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Angabe beteiligter externer Dienstleister mit Angabe der Datenzugriffsmöglichkeit. 	entfällt
<p>31. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher Studien</p>	entfällt
<p>32. Vereinbarung über den Zugang des Prüfers/Hauptprüfers/Leiter der klinischen Prüfung, zu den Daten und den Grundsätzen über die Publikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Publikationen in einer Form, die keinen Rückschluss auf die Person zulassen. - ggf. Zugang zu identifizierenden Daten für die gesetzlich berechtigten Prüfer (Dritte) zur zweckgebundenen Einsichtnahme in die dafür erforderlichen Akten. 	Der Studienteilnehmer wird darüber aufgeklärt, dass die betreuende Hochschullehrerin und die Prüfungskommission Einsicht nehmen dürfen/werden. Dies erfolgt entweder elektronisch-anonymisiert oder in Papierform durch Einsicht in die CRFs

33. Angaben zur Finanzierung der Studie: Finanzierungsquelle (Name und Sitz)	Es erfolgt keine Fremdfinanzierung.
---	-------------------------------------

Name und Unterschrift des/der Antragstellers:

Ich versichere hiermit, dass die in diesem Antrag gegebenen Informationen richtig sind. Ich bin der Auffassung, dass es möglich ist, die o.g. Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den nationalen Rechtsvorschriften durchzuführen.

Mir ist bekannt, dass ich gemäß §19 Berliner Datenschutzgesetz (BlnDSG) verpflichtet bin, für automatisierte Verarbeitungen personenbezogener und personenbeziehbarer Daten eine Datei- und Verfahrensbeschreibung zu erstellen und diese gemäß §19a dem behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité zur Verfügung stellen muss. Ich bin darüber informiert, dass wenn es sich um ein Verfahren handelt, mit dem Daten verarbeitet werden, die einem Berufsgeheimnis (z.B. ärztliche Schweigepflicht) unterliegen, ich gemäß §5 BlnDSG vor dem Einsatz dieses Verfahrens eine Vorabkontrolle durch den behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité veranlassen muss und ich das Verfahren erst bei positivem Prüfergebnis anwenden darf.

Name: Laack

Vorname: Nicolas

Adresse: Mary-Astell-Str. 13, 28359 Bremen

Position: Zahnarzt

Datum: 21.05.2013

Unterschrift:

Vorlage-Version vom 11.04.12



Charité | 10117 Berlin

Frau

Prof. Andrea Schmidt-Westhausen
Zahnmedizin, CC3
Oralmedizin, Röntgenologie, und -Chirurgie
Assmannshäuser Str. 4-6
14197 Berlin

Ethikkommission
Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin
Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Oczekowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030 450 51 522
Fax: 030 450 5 17257
<http://ethikkommission.charite.de>

Dr. Nicolas Laack, Mary Astell Str. 13, 28359 Bremen

Datum: 29.05.2013

Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie

Antragsnummer: EA4/042/13

Vorgang vom 21.05.2013, Eingang am 27.05.2013, am 21.05.2013 per E-Mail

Sehr geehrte Frau Professor Schmidt-Westhausen,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang des Schreibens von Herrn Laack vom 21.05.2013 mit folgenden Anlagen:

- Ethikantrag, 21.05.2013
- Patienteninformation, 21.05.2013
- Einwilligungserklärung, 21.05.2013
- Fragebogen

Die Auflagen laut Votum vom 03.05.2013 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Stahlmann
-Vorsitzender-



CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Charité-Universitätsmedizin Berlin | CC3 | Prof. Dr. Schmidt-Westhausen
Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und -Chirurgie | 14197 Berlin

Klinik für Mund-, Kiefer, Gesichtschirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Hoffmeister

Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und -Chirurgie
Leiterin: Univ.-Prof. Dr. A. M. Schmidt-Westhausen
Standort: Assmannshäuser Str. 4-6 | 14197 Berlin

Tel. +49 30 4505-62592
Fax +49 30 4505-62922
schmidt-westhausen@charite.de
www.charite.de

Berlin

Patientenaufklärung zu der Studie

(Versions-Datum: 21.05.2013)

„Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Studien aus den USA, Indien und Brasilien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Parodontitis und Karies bei HIV und HAART hin.

Eine Vermutung ist, dass die Sekretion und Zusammensetzung des Speichels durch die Therapie nachteilig beeinflusst wird.

Ziel dieser Studie ist festzustellen, ob die Speichelfließrate reduziert ist und in welchem Zusammenhang dies mit dem individuellen Befunden und dem Karies- bzw. Parodontitisrisiko steht.

Auch soll festgestellt werden, ob dies nur bei einzelnen Medikamentengruppen oder generell der Fall ist.

Durch die gewonnenen Ergebnisse kann vorab anhand der einzunehmenden Medikamente eine Empfehlung zur oralen Prophylaxe gegeben werden. Schäden an Parodont und Zahnhartsubstanz könnten somit vorgebeugt werden.

Zur Durchführung der Studie werden Sie anhand eines Fragebogens befragt und Ihre Mundhöhle auf mögliche Veränderungen der Mundschleimhaut, des Parodontiums und der Zahn-

- 2 -

hartschmelzsubstanz eingehend untersucht. Diese Untersuchung ähnelt der eines normalen Zahnarztbesuches. Zudem wird bei Ihnen die Speichelfließrate gemessen. Hierfür kauen Sie fünf Minuten auf einer Art Kaugummi aus Paraffin. Die gesamte Untersuchung erfolgt an einem Tag.

Risiken für Sie bestehen nicht. Die Ermittlung der für den Studienzweck relevanten Daten werden allein durch Ihre Antworten auf die Fragen, die Untersuchung Ihrer Mundhöhle und die Messung Ihrer Speichelfließrate gewonnen.

Ihre Daten werden allein von dem durchführenden Studienarzt, Herr Zahnarzt Nicolas Laack, erhoben, anonymisiert gespeichert und zur Auswertung verwendet. Dritte erhalten keine Einsicht in Ihre Daten. Mit Abschluss des Studienzwecks werden Ihre Daten automatisch gelöscht.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des Studienarztes finden Sie am Ende dieses Formblatts.

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 widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist für Sie freiwillig. Sie können jederzeit während der Befragung, der Untersuchung und auch danach Ihre Teilnahme widerrufen. In diesem Fall werden sämtliche von Ihnen selbst angegebenen und durch die Befragung sowie Untersuchung über Sie ermittelten Daten unverzüglich gelöscht. Der Widerruf Ihrer Teilnahme kann formfrei, d.h. auch mündlich, erfolgen. Die Studiendaten werden spätestens nach 10 Jahren gelöscht.

Ein Honorar oder eine Erstattung Ihrer durch die Teilnahme an dieser Studie entstandenen Kosten erfolgt nicht.

Ansprechpartner / Studienarzt: Herr Zahnarzt Nicolas Laack, Obermstrasse 26-28, 28195 Bremen, 0421-326200

„Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie“,
Patientenaufklärung vom 21.05.2013

**Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter Hochaktiver
Antiretroviraler Langzeittherapie**

Code-Nr.

Fragebogen

Allgemeines:

Alter
Geschlecht
Rasse
Herkunft
Jahr der Einreise

Sozialanamnese:

angestellt
selbständig
Rentner
Frührentner
Alg I Alg II

Einkommen in T€: 0-12 12-24 24-36 36-50 50-100 >100

Innendienst

Innen- und Außendienst

Außendienst Intensität

der körperlichen Arbeit (0-10)

Intensität der mentalen Arbeit (0-10)

Belastung durch Stress (0-10)

verheiratet

verwitwet

geschieden

in Trennung

Hobbys und Vorlieben:

Treiben Sie Sport?: nein / ja, und zwar _____ (Sportart)

Rauchen: ja/nein; wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag? _____ Seit wie vielen

Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter Hochaktiver Antiretroviraler Langzeittherapie

Code-Nr.

Jahren? _____

Alkohol: nie, einmal/Monat, mehrmals/Monat, jede Woche, jeden Tag

Wieviel trinken Sie, wenn Sie trinken?: Bier? ___l, Wein _____l, Likör ___l,

Schnaps ___l

Krankheitsbezogene Anamnese:

Zahnärztliche Anamnese:

Hatten oder haben Sie

Zahnfleischbluten/Gingivitis?

Parodontitis?

Schmerzen im Gesicht, Kopf oder/und Nackenbereich?

knirschen Sie (Bruxismus)?

knackt Ihr Kiefergelenk oder haben Sie dort Schmerzen?

haben Sie sonstige Körperschmerzen?

Mundtrockenheit?

Mundgeruch (Halitosis)?

Nehmen Sie sonstige Medikamente außer HAART

ein? _____ (welche)

Wie oft gehen Sie zum Zahnarzt? einmal, zweimal, dreimal, viermal, öfters im Jahr

Wurde bei Ihnen schon eine Parodontalbehandlung durchgeführt?

Wenn ja, wann?

Waren Sie danach oder sind Sie seit dem in regelmäßig Nachsorge (UPT)? Wenn ja, wie oft im Jahr? _____, Was wird gemacht? AirFlow / Kürettage / Inspektion?

HIV-spezifische Anamnese:

Wann haben Sie sich infiziert?:

Wie haben Sie sich infiziert?:

Wann haben Sie mit HAART begonnen?

Welche HAART nehmen Sie?

Wurde HAART bereits gewechselt?

Wie oft wird die Therapie kontrolliert?

Wie hoch ist Ihre VL?

**Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter Hochaktiver
Antiretroviraler Langzeittherapie**

Code-Nr.

Wie hoch war Ihre VL vor der HAART?
 Wie hoch war Ihre höchste VL?
 Wie hoch ist Ihre CD4-Zahl?
 Wie hoch war diese vor Beginn der HAART?
 Wie niedrig war Ihre niedrigste CD4-Zahl?
 Wie ist Ihr CD4/CD8-Ratio?
 Wie hoch war es vor der HAART?
 Wie niedrig war es jemals?

Sexuell übertragbare Erkrankungen:

Hatten oder haben Sie
 HCV,
 HBV,
 Syphilis,
 Gonokokken,
 Chlamydien?

Klinische Untersuchung, intraoral:

statistische Parameter:

Anzahl der Zähne davon
 vital _____, avital _____

Zahnersatz: festsitzend konventionell, festsitzend mit Implantaten, Modellguss,
 Totale Prothese im OK/UK, Interimsversorgung

DMFT
 DMFS
 API
 SBI
 PSI
 CAL
 PD
 stimulated SFR

**Parodontalerkrankungen bei HIV-seropositiven Patienten unter Hochaktiver
Antiretroviraler Langzeittherapie**

Code-Nr.

Bone Loss

Effloreszenzen der Mundschleimhaut:

Candidosen

OHL

Carposi

Klinische Untersuchung, extraoral:

Effloreszenzen

Konstitution:

leptosom,

athletisch,

pyknisch

Adipositas?

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse ohne Nutzer von Psychopharmaka und ohne ehemalige Nutzer intravenöser Drogen

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	NRTI+	NNRTI	NRTI+IN	NRTI+PI	Andere	VL	CD4	STD	Infekt.-	Therapiebeginn	Therapiedauer	SFR in ml/5Min	SFR/Minute	PKSpH	
1	M	47	1							N		2000	2006	7	6	1,2	8 7,6
2	M	49				1	0	817		N		1993	1997	16	3,4	0,68	6 7,8
3	M	71			1		0	1016		N		1990	1998	15	10	2	9 7,6
4	M	26			1		0	740		J		2009	2013	0,5	8	1,6	6 7,8
5	M	44	1				0	548		J		2008	2012	1	11	2,2	8 7,3
6	W	39			1		0	887		N		1995	1997	16	4,5	0,9	4 6,8
7	M	37			1		0	700		J		1994	1997	16	5,5	1,1	6 7,2
8	M	35			1		0	850		J		2006	2008	6	10	2	10 7,8
10	M	34			1		0	489		J		2007	2009	5	5	1	7 7,8
11	M	29			1		0			J		2008	2008	6	6	1,2	4 7
12	M	27			1		0	750		J		2011	2013	1	8	1,6	7 7,8
28	M	37			1		0	400		J		2008	2010	3	3	0,6	3 6,2
14	M	34			1		0	1327		N		2010	2013	1	9	1,8	8 7,6
15	W	49			1		0	611		N		2006	2009	5	10	2	12 7,8
16	M	37			1		0	651		J		2003	2008	6	7	1,4	8 7,4
17	M	31			1		0	580		J		2010	2011	3	5	1	6 7,8
18	M	54			1									5	1		12 7,4
19	M	51								J		1997	1997	17	11	2,2	10 7,8
20	M	50	1				0	904		J		2008	2011	3	13	2,6	12 7,8
21	M	29			1		0			J		2010	2014	0	5	1	8 7,8
22	M	36			1		0			J		2009	2010	4	8	1,6	6 7,6
23	M	37	1				0			N		2011	2011	4	3,5	0,7	3 6,6
29	M	36	1				0	1029		J		2008	2009	5	4	0,8	7 7
30	M	31	1				0			N		2007	2007	8	10	2	12 7,8

Pat.-Nr.	Arzt	sonstiges	Raucher	Rauchen n/d	Rauchen a	Package	PSI	PSI	DMFT	DMFT
						Years		Raucher		Raucher
1			0				0		17	
2	ICI, Hamburg	NNRTI+NRTI+EI	0				0		17	
3			0				3		17	
4	Hamburg		0				0		4	
5	Bremerhaven		0				0		16	
6	Beta		1	5	4	1	3	3	7	7
7	Berlin		1	20	17	17	4	4	24	24
8	Kraft		0				0		7	
10	Holm		1	4	20	4	0	0	0	0
11	Holm		1	14	20	14				
12	Berlin		1	15	8	6	0	0	1	1
28	Svensson		1	20	23	23	3	3	17	17
14	Kraft		0				0		0	
15	Hamburg		0				0		14	
16	Berlin		0				3		16	
17	Berlin		0				0		7	
18		Tamsulosin					3		28	
19	Igelmann		1	10			3	3	1	1
20	Igelmann		1	15	27	20,25	4	4	16	16
21	Kraft		1	10	1	0,5	0	0	2	2
22	Berlin		1	4	1	0,2				
23	Osnabrück		1	30	3	4,5	3	3	15	15
29	Osnabrück		1				4	4	32	32
30	Svensson		0				1		11	

10. Danksagung

Ich danke allen an dieser Dissertation Beteiligten. Insbesondere danke ich den teilnehmenden Patienten, darunter viele langjährige Patienten, Freunde und Bekannte.

Ganz besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung aussprechen. Auch ihrem Team gilt mein Dank für die stets zuvorkommende Unterstützung.

Herrn Dr. Werner Wosniok, Universität Bremen, Institut für Statistik, möchte ich als meinem Begleiter bei der Bewältigung der statistischen Probleme dankend hervorheben.

Herrn Dr. Lars Radimersky habe ich die Vermittlung an Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen zu verdanken. Ohne ihn hätte ich als Externer kaum eine Chance gehabt, die Betreuung durch Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen zu erlangen.

Mein Dank gilt ebenso meinen Kollegen in der HIV-Versorgung in Bremen: Herr Kraft, Herr Dr. Svensson, Herr Dr. Beta, Frau Dr. Koch sowie Herrn Dr. Igelmann und deren Kollegen.

Auch möchte ich mich bei der AIDS-Hilfe Bremen und dem Rat+Tat-Zentrum Bremen für die vertrauensvolle Gewinnung von Patienten bedanken.

Zudem danke ich auch meinem persönlichen Umfeld für das stetige positive Feedback zu meinem Wunsch, eine Dissertation zu verfassen sowie für deren ständige Remotivation, das Begonnene zu vollenden.

Auch danke ich meinen Freunden mir Zeit gegeben und emotionale Unterstützung geleistet zu haben.