

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische
Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Besiedlung der Mundhöhle mit Hefepilzen in Abhängigkeit der Speichelfließrate bei
Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Vanessa Elisabeth Scheuer
aus Münster

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Gewidmet meiner Familie, meiner besten Freundin [REDACTED] und in Liebe [REDACTED].

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung und Ziel der Arbeit.....	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Ziel	9
2. Literaturdiskussion.....	10
2.1 Patientenkollektiv und hämatologische Erkrankungen	10
2.2 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	12
2.3 Graft versus Host Disease (GvHD)	14
2.3 Speichelfließrate bei allogener Stammzelltransplantation	17
2.4 Besiedlung mit Candida species	22
2.5 Mundhygiene und Besiedlung mit Candida species.....	31
3. Material und Methoden.....	33
4. Ergebnisse.....	42
4.1 Untersuchungszeitpunkt 1.....	42
4.1.1 Anamnese.....	42
4.1.2 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen	46
4.1.3 Speichelfließrate.....	47
4.1.4 pH-Wert des Speichels	48
4.1.5 Candida species.....	48
4.1.6 Mundbefund.....	53
4.2 Untersuchungszeitpunkt 2.....	53
4.2.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen	53
4.2.2 Speichelfließrate.....	54
4.2.3 pH-Wert des Speichels	55
4.2.4 Candida species.....	55
4.2.5 Mundbefund.....	59
4.3 Untersuchungszeitpunkt 3.....	60
4.3.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen	60
4.3.2 Speichelfließrate.....	60
4.3.3 pH-Wert des Speichels	62
4.3.4 Candida species.....	62
4.3.5 Mundbefund.....	66
4.4 Untersuchungszeitpunkt 4.....	66
4.4.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen	66
4.4.2 Speichelfließrate.....	67
4.4.3 pH-Wert des Speichels	68

4.4.4 Candida species	68
4.4.5 Mundbefund.....	72
4.5 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte untereinander	73
4.5.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen	73
4.5.2 Speichelfließrate.....	74
4.5.3 pH-Wert des Speichels	77
4.5.4 Candida species	77
4.5.5 Mundbefund.....	82
4.6 Zusammenhänge einzelner Parameter	83
4.6.1 Speichelfließrate.....	83
4.6.2 pH-Wert des Speichels	85
4.6.3 Candida species	86
4.6.4 GEE-Modell	87
4.6.5 Fehlende Werte	90
5. Diskussion	92
5.1 Studienaufbau	92
5.2 Bewertung der Ergebnisse und der Methoden	92
5.2.1 Speichelfließrate.....	92
5.2.2 pH-Wert des Speichels	93
5.2.3 Zusammenhang von Speichelfließrate und Candida species	94
5.2.3 Candida species	96
5.2.4 GEE-Analyse	98
5.2.5 Fehlende Werte	100
6. Zusammenfassung	101
7. Literaturverzeichnis.....	103
8. Danksagung	119
9. Anhang	121
10. Lebenslauf.....	151

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
API	Approximalraum-Plaque-Index
Aqua dest.	Aqua destillata
ATG	Antithymozytenglobulin
BOP	Bleeding on probing
Bzw.	Beziehungsweise
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CBP	Clinical Breakpoint
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CML	Chronisch myeloische Leukämie
DLI	Donor-lymphocyte-infusion
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
ECV	Epidemiological Cutoff Values
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GvHD	Graft-versus-host-disease
GvL	Graft-versus-leukemia
Gy	Gray
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale- Deutsche Version
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Human leukocyte antigen
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
KBE	Koloniebildende Einheit
MALDI-TOF MS	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry
MDR-Transporter	Multi drug resistant Transporter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MIC-Test	Minimal inhibitory concentration-Test
MLQ	Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität
MPS	Myeloproliferatives Syndrom

MRD	Minimal residual disease
MSH	Mundschleimhaut
MTX	Metothrexat
NaCl	Natriumchlorid
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NPM-1	Nucleophosmin-1
NRS	Numerische Ratingskala
OC	Orale Candidiasis
OHIP-G14	Oral Health Impact Profile – Deutsche Version
OR	Odds Ratio
PMF	Proliferative Myelodysplasie
PV	Polyzythämia vera
PW	Paradoxes Wachstum
RCT	Randomized controlled trial
RIC	Reduced-intensity conditioning
SFR	Speichelfließrate
TBI	Total body irradiation

1. Einleitung und Ziel der Arbeit

1.1 Einleitung

Candida species (spp.) zählen zur transienten Flora des Mund- und Rachenbereiches (1,2). Zirka 60% der Erwachsenen und etwa 40-65% der Kinder der gesunden Bevölkerung zeigten laut Navazesh et al. (1995) eine Besiedlung mit *Candida spp.* im Mundraum (3).

Einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zur Therapie einer hämatologischen Grunderkrankung geht regelhaft eine Chemotherapie zur Konditionierung, zum Teil auch eine Strahlentherapie voraus (4). Die dabei angewendeten Chemotherapeutika nehmen nachweislichen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit von Drüsengewebe (5), so auch auf die Speicheldrüsen (5). Auch eine Bestrahlung, wie sie einige Patienten im Vorfeld durchlaufen, kann die Speicheldrüsen schädigen und damit eine Reduzierung der Speichelfließrate (SFR) zur Folge haben (6,7).

Vermindert sich in der Folge einer Chemotherapie oder Bestrahlung die Menge an produziertem Speichel sowie damit einhergehend die Konsistenz und Zusammensetzung des Speichels, beeinträchtigt dies auch die Möglichkeit, mittels Speichel den Mund- und Rachenraum zu säubern, und Mikroorganismen können erleichterte Bedingungen vorfinden um sich anzusiedeln und zu vermehren (7–11).

Zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation ist, angepasst an die Voraussetzungen des Patienten, die maximal mögliche Reduktion des patienteneigenen Immunsystems notwendig (4). Eine geschwächte Immunabwehr im Rahmen der Chemotherapie als Vorbereitung (Konditionierung) auf die allogene Stammzelltransplantation sowie die Entwicklung von Resistenzen unter einer prophylaktischen antifungalen Therapie im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation können in der Folge zu einer invasiven *Candida spp.*-Infektion führen (12–14).

In der hier vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde untersucht, ob bei Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation ein Zusammenhang zwischen einer Reduzierung der Speichelfließrate und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* besteht. Darüber hinaus wurde die Sensibilität der isolierten *Candida spp.* gegenüber verschiedenen Antimykotika im Verlauf des ersten Jahres nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersucht.

1.2 Ziel

Hauptfragestellung:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Speichelfließrate und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation? (Qualitativer und quantitativer Nachweis (Koloniebildende Einheiten (KBE/ml) von *Candida spp.* im Speichel)

Nebenfragestellungen:

1. Kommt es im Verlauf von vor bis ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu einer Veränderung der SFR der Patienten?
2. Tritt im Verlauf von vor bis ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine Veränderung hinsichtlich der Menge (KBE/ml) der isolierten *Candida spp.* im Speichel auf?
3. Kommt es im Verlauf von vor bis ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu einer Verschiebung des Spektrums der isolierten *Candida spp.* im Speichel?
4. Lässt sich im Verlauf von vor bis ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine Veränderung der Mundhygiene (Approximalraum-Plaque-Index (API)) oder der pH-Wertes des Speichels feststellen?

2. Literaturdiskussion

2.1 Patientenkollektiv und hämatologische Erkrankungen

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurden Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder Vorläuferstadien dieser Neoplasien sowie angeborenen Störungen des blutbildenden Systems untersucht, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation an der Universitätsmedizin Mainz erhielten. Die Untersuchungen fanden an vier Zeitpunkten (ein Termin vor und drei Termine innerhalb des ersten Jahres nach der allogenen Stammzelltransplantation) statt.

Am häufigsten wird bei Patienten mit einer Akuter Myeloischer Leukämie (AML), einer Akuten Lymphatischen Leukämie oder einem Myelodysplastischen Syndroms (MDS) eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt (15).

Prinzipiell können sich neoplastische Erkrankungen des blutbildenden Systems sowohl aus der myeloischen als auch aus der lymphatischen Reihe entwickeln (16). (Abbildung 1)

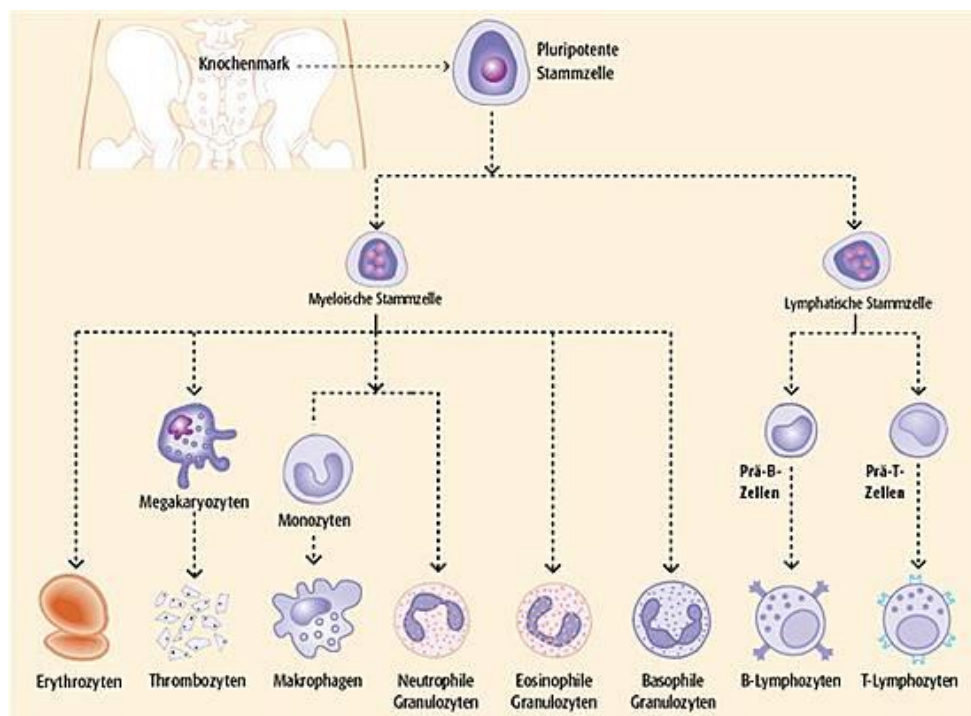


Abbildung 1: Differenzierungsweg der jeweiligen Blutzelllinien aus einer pluripotenten Stammzelle (16)

Die AML ist eine der häufigsten Leukämieformen erwachsener Patienten (17). Sie entwickelt sich aus der myeloischen Zelllinie, die für die Entwicklung von Granulozyten, Thrombozyten und Makrophagen zuständig ist (18). Mit knapp vier Erkrankten pro 100.000 Einwohner pro Jahr (19) liegt die Erkrankungsrate über derjenigen, der ALL mit rund einem Erkrankten pro 100.000 Einwohner pro Jahr (20). Letztere entwickelt sich aus der sogenannten lymphatischen Zelllinie, aus welcher sich später B- und T-Lymphozyten bilden (18). Dabei kann sowohl eine B- als auch eine T-ALL entstehen, wobei letztere seltener ist (20).

Auch hinsichtlich ihrer Erkrankungsgipfel unterscheiden sich AML und ALL. So steigt die Inzidenz der AML-Erkrankungen ab dem 70. Lebensjahr stark an, wohingegen der gewichtigste Häufigkeitsgipfel der ALL im Kindesalter liegt und die ALL damit zu den häufigsten Krebserkrankungen in diesem Lebensabschnitt zählt (19–21).

Charakteristisch und diagnoserelevant für beide Erkrankungen ist das Vorhandensein sogenannter Blasten (unreifer Vorläuferzellen) (17,22). Ein Blastenanteil im Knochenmark von mehr als 20 % bei der AML und mehr als 25 % bei der ALL sichern die Diagnose (21,23,24). Regelmäßig für beide Erkrankungen ist eine Verdrängung anderer Blutzellen mit daraus resultierenden typischen Konsequenzen. So kann es zu vermehrter Infektneigung aufgrund einer Neutropenie, vermehrter Blutungsneigung durch Thrombozytopenie und zu einer Anämie kommen (19,20).

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) beschreibt eine dysplastische Veränderung einer oder mehrerer Zelllinien der Blutbildung der eine oligoklonale Vermehrung einiger Stammzellen zugrunde liegt (25) und kann eine Vorläufererkrankung einer AML darstellen (17,25,26). Die Inzidenz liegt mit vier bis fünf Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr vergleichsweise hoch und steigt auf das etwa sechsfache ab dem 70. Lebensjahr an (26). Bemerkbar macht sich das MDS in den meisten Fällen durch eine Anämie, aber auch eine vermehrte Infektionsneigung wird beobachtet (26).

Die Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) stellen eine Tumorentität dar, die sich aus der lymphatischen Reihe ableitet (27). Demnach gibt es auch hier B- und T-Zell NHL (27). Die Bezeichnung NHL leitet sich aus der Abgrenzung zu den sogenannten Hodgkin-Lymphomen ab, die durch das Auftreten von sogenannten Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen gekennzeichnet sind (28), die beim NHL fehlen. Dabei werden die NHL in indolente und aggressive Lymphom-Typen aufgeteilt, deren Verlauf und Therapie sich unterscheidet (27). In der vorliegenden Studie traten mit einem folliculären B-NHL das häufigste indolente (niedrigmaligne) NHL und mit einem angioimmunoblastischen T-

NHL, ein peripheres T-Zell-Lymphom auf (29,30).

Das bei jeweils einem Patienten gefundene Myeloproliferative Syndrom (MPS), in diesem Fall ein MPS not otherwise specified, sowie die Primäre Myelofibrose (PMF) gehören beide zum Kreis der chronischen myeloproliferativen Neoplasien (31). Eine Gruppe zu der auch Erkrankungen wie die Polyzythämia vera (PV) oder die Chronisch Myeloische Leukämie (CML) gehören (26).

2.2 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die Hämatopoese des Erwachsenen findet im Knochenmark statt (32). Dabei leitet sich eine myeloische und eine lymphatische blutbildende Reihe von sogenannten multipotenten blutbildenden Stammzellen ab (33). Kommt es bei dieser Entwicklung zu einer malignen Entartung kann durch die Transplantation fremder Stammzellen im besten Fall eine Heilung erreicht werden (34). Der eigentlichen Transplantation ist dabei eine sogenannte Konditionierung vorgeschaltet, die aus Chemotherapie, Bestrahlung oder einer Kombination aus beidem bestehen kann und zwei Ziele verfolgt (35):

1. Reduzierung/Elimination der Tumorlast
2. Weitestgehende Eradikation des Empfängerimmunsystems, um ein Anwachsen des neuen Spenderimmunsystems zu ermöglichen

Es gibt drei verschiedene Ansätze zur Konditionierung, die es zum Teil ermöglichen auch bei älteren oder kränkeren Patienten eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen (4,35,36):

1. Myeloablativ: Das gesamte Knochenmark wird durch die Konditionierung so geschädigt, dass eine Stammzelltransplantation unumgänglich wird. Gängige Medikamente sind hierbei: Cyclophosphamid, Busulfan, Melphalan und eine Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, (TBI)) mit maximal 12-13,5 Gray (Gy) (37).
2. Konditionierung mit reduzierter Dosis (Reduced intensity conditioning, RIC): Eine Erholung des Knochenmarks ist auch ohne Transplantation theoretisch möglich. Dies ist auch für Patienten geeignet, die eine Hochdosis-Konditionierung unter Umständen nicht vertragen. Medikamente beziehungsweise (bzw.) Therapiemöglichkeiten sind hierbei: Fludarabin, Melphalan, Thiotepa, Busulfan und TBI.

3. Nicht-myeloablative Konditionierung: dieses Regime mündet in einer milden Zytopenie und eignet sich insbesondere für ältere Patienten und solche mit Komorbiditäten. Hier angewandte Medikamente sind Cyclophosphamid, Fludarabin und eine TBI mit reduzierter Anzahl an Gy.

Die Regime unterscheiden sich hinsichtlich der durch sie verursachten Zytopenie und der Dauer bzw. Reversibilität derselben (35), aber auch hinsichtlich des Rezidivrisikos, welches bei den weniger aggressiven Regimen höher ist (36). Trotz einer stetigen Weiterentwicklung der Therapie birgt eine allogene Stammzelltransplantation nach wie vor ein hohes Mortalitätsrisiko, auch wenn dieses in den vergangenen Jahren reduziert werden konnte (38). Dabei lag die therapieassoziierte Sterblichkeit, der kein Rezidiv voran gegangen war, 200 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation bei 16 % und die Gesamtsterblichkeit bei 47 % unabhängig von dem durchgeführten Konditionierungsregime (38). Eine weitere Arbeit konnte zeigen, dass sich das Überleben in den Jahren zwischen 2006 und 2015 verbessert hat (39). Dabei stieg das Überleben von Patienten nach einer Transplantation mit einem identischen HLA-Spender- was die optimale Bedingung darstellt- auf rund 55 % (39). Dies bedeutet jedoch auch, dass noch rund 45 % der Patienten in den Jahren nach einer allogenen Stammzelltransplantation damit assoziiert versterben.

Dem Jahresbericht 2016 des „Deutschen Registers für Stammzelltransplantation“ (DRST) aber auch der Arbeit von Hatzimichael et al (2010) ist zu entnehmen, dass die Zahlen für allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen nicht nur in Deutschland kontinuierlich steigen (15,36). Mit insgesamt 6400 durchgeführten Stammzelltransplantationen im Jahr 2015 gegenüber 4218 Fällen im Jahr 2006 zeigte der Bericht, dass diese Art der Therapie eine zunehmende Bedeutung erlangt hat (15).

Nach der Konditionierung und dem Abgleich der sogenannten Humanen Leukozyten Antigene (HLA) der Spender- und Empfängerzellen, erfolgt die Übertragung von Stammzellen, die im Spender mittels granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (40) mobilisiert wurden, auf den Empfänger. Die früher regelhafte Entnahme der Spenderzellen aus dem Knochenmark des Beckenkamms des Spenders rückt dabei zunehmend in den Hintergrund gegenüber einer Entnahme aus dem Blut (36). Beim HLA-Abgleich handelt es sich um eine Analyse der auf allen kernhaltigen Zellen

vorkommenden Proteine, die für das Immunsystem und die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen eine wichtige Rolle spielen (41). Eine möglichst große Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ist hierbei wichtig um das Risiko einer Abstoßungsreaktion im Sinne einer Graft versus Host Disease (GvHD) zu verhindern, da das Risiko dafür direkt mit der Übereinstimmung dieser Moleküle korreliert (42–45). Familienangehörige, wie beispielsweise Geschwister, bieten bezogen auf HLA-Moleküle die größten Chancen passende Spender zu sein und das Risiko einer GvHD zu mindern (46). Weitere wichtige Faktoren, die über die Möglichkeit einer Transplantation entscheiden, sind das Alter und der Allgemeinzustand. Wobei diese sich jedoch zunehmend durch minder aggressive Konditionierungsregime wie das RIC relativieren (36,47).

2.3 Graft versus Host Disease (GvHD)

Im Rahmen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation hat das transplantierte Immunsystem unter anderem zwei Effekte auf den Empfänger (48). Zum einen kann es zu einer Graft versus leukemia-Reaktion (GvL) kommen. Dabei richten sich die Immunzellen des Spenders gegen die Tumorzellen des Empfängers. Gleichzeitig richten sich die T-Zellen des neuen Immunsystems aber auch gegen weitere Körperzellen des Empfängers, sodass es zur sogenannten GvHD kommen kann, bei der das neue, transplantierte Immunsystem das gesunde Gewebe des Empfängers unter anderem auf Basis der HLA-Moleküle als fremd erkennt und angreift (49).

Die GvHD ist eine Komplikation im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, die in ihrer akuten Form, laut Angaben des National Institute of Health (NIH), bei etwa 30- 60 % der Patienten auftreten kann (50). Mit variierenden Angaben zwischen 50- 70 % (50) und 30- 50 % (NIH) betrifft sie in der chronischen Form im Schnitt die Hälfte aller Transplantierten (49–52). Die GvHD gilt als Hauptgrund für Mortalität bzw. nicht-Rezidiv-assoziiertes Versterben (53) bei Langzeitüberlebenden nach allogener Stammzelltransplantation (44). Die Rate an Todesfällen durch eine akute GvHD beträgt bis zu 30 % (46). Mit Glucokortikoiden, Calcineurininhibitoren und experimentellen Therapien wie UV-Licht, Mycophenolatmefotil und Rituximab gibt es weitere Therapiemöglichkeiten bei einer GvHD (36).

Hauptrisikofaktor einer chronischen GvHD ist neben dem Alter und einem weiblichen

Spender bei männlichem Empfänger der Zustand nach einer akuten GvHD (51). Aber auch die Art des Transplantats, das Konditionierungsregime und verschiedene HLA-Allele nehmen einen Einfluss auf das Entstehungsrisiko (36).

Die sogenannte HLA-Kompatibilität spielt bei der allogenen Stammzelltransplantation daher eine große Rolle und beeinflusst maßgeblich das Entstehen der GvHD (44). Laut Billingham et al. (1966) spielen dabei insbesondere drei Faktoren eine Rolle (54):

1. Das Spendermaterial enthält immunkompetente Zellen
2. Der Empfänger ist nicht fähig diese zu eliminieren
3. Auf Seiten des Empfängers gibt es Gewebeantigene, die im Spendermaterial nicht vorhanden sind und das Spenderimmunsystem diese somit als fremd ansieht

Die T-Zell-Depletion im Spendermaterial vor der Transplantation spielt aufgrund dieser Annahmen daher eine große Rolle (55,56) um das Risiko einer GvHD zu senken (51) und auch älteren Patientengruppen diese Behandlung zugänglich zu machen.

Die zunächst strenge Unterteilung in eine akute und eine chronische Verlaufsform der GvHD, wobei die akute Form im Zeitraum von 100 Tagen nach der Transplantation und die chronische Form nach Ablauf dieses Zeitraums auftritt (44), ist mittlerweile weitestgehend überholt. So spielt weniger der Zeitpunkt, sondern vielmehr das klinische Erscheinungsbild eine Rolle (44,57,58). Des Weiteren bedeutet eine GvHD nicht nur ein erhebliches Risiko für den Patienten, sondern auch die Einschränkung des alltäglichen Lebens durch beispielsweise eine verminderte Lebensqualität (51).

Während die akute Form vor allem die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt betrifft (44,57), zählt das NIH orale Manifestationen zu den Kriterien um eine chronische GvHD zu diagnostizieren (58). Die chronische Form der GvHD betrifft laut Daten des NIH bis zu 80 % der Patienten (50). Dabei können sich neben einer Mitbeteiligung der Speicheldrüsen, Symptome wie Geschmacksveränderungen, Probleme mit der Mundhygiene, dem Sprechen, der Essensaufnahme und vermehrte Infektionen, unter anderem solchen mit *Candida spp.*, finden lassen (59).

pH-Wert des Speichels und Anpassung von *Candida spp.* an den pH-Wert

Speichel spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des oralen Mikrobioms und bietet über antimikrobielle Proteine wie beispielsweise Lysozym oder Lactoferrin einen Schutz vor oralen pathogenen Keimen (60). Darüber hinaus sorgen Bestandteile wie

Phosphat, Bicarbonat und Urea für die Regulation des pH-Werts des Speichels (61). Der pH-Wert des Speichels liegt zwischen 6-7, wobei er bei niedriger SFR Werte unter 6 und bei hoher SFR Werte von knapp unter 8 annehmen kann (61). Die Pufferfunktion des Speichels ist wichtig zum Ausgleich von Säuren, beispielsweise innerhalb der Zahnplaque oder der Nahrung (61,62). Die Menge an Bicarbonat im Speichel als Puffer steigt bei hohen SFR stark an, sodass sich bei einer hohen SFR auch ein erhöhter pH-Wert ergibt (62).

Zur Anpassung an sich ändernde pH-Werte haben Hefepilze die Möglichkeit sich über bestimmte Gene (PHR1 und PHR2) anzupassen (63,64) und trotz veränderter pH-Werte Zellwandsynthese bzw. eine morphologische Veränderung der Zellwand zu betreiben (65), welche für Adhäsion und Invasion von menschlichen Epithelien wichtig ist (63). Darüber hinaus sind Hefen wie *C. albicans* aber auch selbst in der Lage Säure zu produzieren (66).

Speichel-pH-Wert-Änderungen bei abnehmender SFR und nach allogener Stammzelltransplantation

In einer Studie mit Patientinnen vor und nach der Menopause konnte gezeigt werden, dass eine abnehmende SFR in der Menopause mit einer Verminderung des pH-Werts des Speichels einherging (67). Auch konnte eine Studie mit Patienten vor und nach Bestrahlung der Hals-/Kopf-Region zeigen, dass die Patienten neben einer reduzierten SFR auch einen niedrigeren pH-Wert aufwiesen (7).

Boer et al. (2015) untersuchten neben der SFR vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auch die Zusammensetzung des Speichels (68). Dabei konnte festgestellt werden, dass acht bis zehn Tage nach allogener Stammzelltransplantation die SFR zwar zunahm, Phosphat als Bestandteil des Puffersystems im Speichel jedoch abnahm (68). Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren eine herabgesetzte Pufferkapazität des Speichels bei gleichzeitiger Verminderung der SFR im Zusammenhang mit einer GvHD beschreiben (69,70).

Studien, die den Speichel-pH-Wert im Verlauf nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersuchten oder ihn in Zusammenhang mit der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* brachten, konnten nicht gefunden werden.

2.3 Speichelfließrate bei allogener Stammzelltransplantation

Speichel

Speichel wird im Mundraum von jeweils drei großen, paarig angelegten Speicheldrüsen, sowie einer Vielzahl an kleinen Speicheldrüsen, die über den Mundraum verteilt sind, produziert (61). Die einzelnen Speicheldrüsen produzieren dabei Speichel von unterschiedlicher Beschaffenheit, wobei dieser mukös, serös oder gemischt mukoserös sein kann (61). Dabei produzieren die sogenannten Ohrspeicheldrüsen (Glandula parotidea) vor allem serösen, die submandibulären (Glandula submandibularis) und sublingualen (Gl. Sublingualis) Drüsen eher gemischt mukoserösen Speichel und die kleinen, verteilten Speicheldrüsen vor allem mukösen Speichel (61). Dabei teilt sich die Menge, die von den unterschiedlichen Drüsen produziert unter unstimulierten Bedingungen so auf, dass der Großteil mit rund 65% von den submandibulären Speicheldrüsen, ca. 20 % von den Ohrspeicheldrüsen und ca. 8% von den sublingualen Speicheldrüsen produziert wird (61). Wird die SFR stimuliert, übernehmen die Ohrspeicheldrüsen fast 50 % der gesamten Speichelproduktion (61).

Methoden der SFR-Messung und Einfluss der Messmethode auf das Ergebnis

Bei der Beurteilung der Mundtrockenheit und der SFR wird unterschieden zwischen dem subjektiven Gefühl des Patienten einer Mundtrockenheit (Xerostomie) und der objektivierbaren Verminderung der Speichelfließrate (Hyposalivation) (71). Patienten, die an Mundtrockenheit leiden, können eine verminderte SFR aufweisen, aber keine Symptome bemerken und umgekehrt (72). Eine Xerostomie tritt bei unter 65-Jährigen in ca. 20 % und bei über 65-Jährigen in über 40 % der Fälle auf (71).

Die Reduktion der SFR kann auf verschiedene Arten gemessen werden (73). So kann neben der Messung der Speichelproduktion jeder einzelnen Speicheldrüse auch die Gesamtspeichelmenge erfasst werden (74). Der Anteil an Speichel, der von den kleinen Speicheldrüsen produziert wird, beträgt circa 10 % der Gesamtmenge des Speichels und kann bei der Messung der Funktion einzelner Speicheldrüsen nicht miterhoben werden (75).

Darüber hinaus kann die SFR stimuliert oder nicht stimuliert bestimmt werden, wobei es einen deutlichen Unterschied zwischen der Menge an Ruhespeichel und der stimulierten Speichelmenge gibt (75). Bei der stimulierten Messung kaut der Patient zum Beispiel (z.B.) vor der Messung für eine Minute eine definierte Menge einer

Paraffintablette mit etwa einer Kaubewegung pro Sekunde und sammelt im Anschluss für fünf Minuten den Speichel (71).

Die unstimulierte Messung der Speichelfließrate erfolgt in der Regel analog, allerdings ohne vorheriges Kauen einer Tablette. Dabei kann noch einmal unterschieden werden, ob der Patient den Speichel im Mund sammelt und regelmäßig ausspuckt oder ob der Patient den Speichel kontinuierlich über die Unterlippe aus dem Mund laufen lässt (74,76). Eine Studie von Bookman et al. (2011) wandte beide Messmethoden- die stimulierte und die unstimulierte Messung- bei einem Kollektiv von Patienten an, die am Sjögren-Syndrom erkrankt waren, und zeigte, dass unter den Patienten mit Mundtrockenheit rund 58 % eine abnormale unstimulierte SFR und dagegen nur circa 15 % eine nicht normwertige stimulierte SFR zeigten (77). Auch Hayashida et al. (2015) testeten in einer Studie beide Methoden zur Messung der SFR bei Patienten mit Mundtrockenheit (78). Zeigte die Gruppe der Sjögren-Syndrom-Patienten bei beiden Untersuchungsmethoden eine Verminderung der SFR, ließ sich in der Gruppe mit neurologischen und neuropsychiatrischen Patienten nur eine verminderte unstimulierte SFR finden, wohingegen die stimulierte SFR keine Auffälligkeit zeigte (78). Auch Daikeler et al. (2013) stellten in einer Studie beide Messmethoden an einem Studienkollektiv aus 44 Stammzelltransplantations-Patienten gegenüber (79). Allerdings ermittelten sie mit einem Anteil von 20 % häufiger eine verminderte SFR mit der stimulierten Methode als mit 11 % bei der unstimulierten Messung (79). Allerdings wurde hier für die unstimulierte Messmethode die Grenze zur Hyposalivation bei 0,1ml/min gezogen (79). Mauramo et al. (2017) konstatierten sogar, dass eine unstimulierte Messung der SFR Vorteile gegenüber der stimulierten Messung zeigt, da die Speichelproduktion den Großteil des Tages nicht aktiv stimuliert wird und dies daher eher physiologischen Zuständen entspricht (80). (Tabelle 1)

Methoden der Messung der Speichelfließrate (ml/min)	
Autoren	Nicht stimulierte Speichelfließrate
Korting et al. (1953) (81)	-Messung des sich am Mundboden sammelnden Speichels über 2 Stunden
Gutman et al. (1974) (76)	-Sammeln des Speichels über 10 Minuten durch Spucken in ein Gefäß
Dawes et al. (1987) (74)	-Sammeln des Speichels über 5 Minuten, wobei der Speichel über die Unterlippe in ein Gefäß tropft -Sammeln des Speichels über eine Watterolle im Mundboden für 5 Minuten, die anschließend gewogen wird

Sreebny et al. (1992) (40)	-Sammeln des Speichels über sechs Minuten, wobei alle zwei Minuten ausgespuckt wird
Autoren	Stimulierte Speichelfließrate
Hahnel (71)	-Stimulation durch Kauen von Paraffinwachs (mechanische Stimulation) und Sammeln des Speichels über fünf Minuten
Dawes et al. (1987) (74)	-Stimulation mit einer Zitronensäure-Tablette (chemische Stimulation) und Sammeln des Speichels über zwei Minuten, wobei der Patienten alle 30-60 Sekunden ausspuckt

Tabelle 1: Methoden der Speichelfließraten-Messung

Neben der reinen Messung spielen auch die Bedingungen vor und während der Probenerhebung, z.B. die Uhrzeit der Speichelsammlung, eine Rolle, da es im Tagesverlauf zu zeitlichen Schwankungen der SFR kommt (82). Daneben unterliegt die Produktion des Speichels verschiedenen Stimuli, chemischer, olfaktorischer, psychischer und mechanischer Art, weshalb neben einer ruhigen Atmosphäre und reizarmen Umgebung eine Nahrungs- und Nikotinkarenz sowie der Verzicht auf Mundhygienemaßnahmen vor der Probengewinnung empfohlen wird (83).

Bei der Beurteilung der gesammelten Speichelmenge lassen sich in der Literatur verschiedene Angaben zur Bewertung einer Verminderung der Speichelmenge bzw. zur Einteilung einer Hyposalivation finden (73,84,85). (Tabelle 2)

Beurteilung der Speichelfließrate (ml/min)				
Autoren	nicht stimulierte Speichelfließrate (ml/min)			
Ericsson und Hardwick et al. (1978) (69)	sehr niedrig (< 0,1 ml/min)	niedrig (0,1- 0,25 ml/min)	normal (0,25- 0,35 ml/min)	
Stratmann et al. (2000) (81)	Xerostomie (> 0,1 ml/min)	Hyposalivation (0,1- 0,25 ml/min)	Normalsalivation (0,25- 1 ml/min)	Hypersalivation (> 1 ml/min)
Karbach et al. (2012) (82)	Hyposalivation Grad III (0 ml/min)	Hyposalivation Grad II (< 0,1 ml/min)	Hyposalivation Grad I (0,1- 0,25 ml/min)	
Nadig et al. (2017) (83)	Hyposalivation (< 0,1 ml/min)	Normalsalivation (0,1- 1 ml/min)	Hypersalivation (> 1 ml/min)	
Autoren	stimulierte Speichelfließrate (ml/min)			
Ericsson und Hardwick et al. (1978) (69)	sehr niedrig (< 0,7ml/min)	niedrig (0,7- 0,9 ml/min)	Normalsalivation (1-3 ml/min)	
Stratmann et al. (2000) (81)	Xerostomie (> 0,5 ml/min)	Hyposalivation (0,5- 1 ml/min)	Normalsalivation (1- 3,5 ml/min)	Hypersalivation (> 3,5 ml/min)

Nadig et al. (2017) (83)	Hyposalivation (< 0,5 ml/min)	Normalsalivation (0,5-3,5 ml/min)	Hypersalivation (> 3,5 ml/min)
--------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------

Tabelle 2: Bewertung der Speichelfließrate

Verminderung der Speichelfließrate im Rahmen von Krankheiten und Therapien

Eine Reduzierung der Speichelfließrate kann immer dann entstehen, wenn die Speicheldrüsen im Rahmen einer Erkrankung oder einer Therapie, beispielsweise einer Chemo- oder Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich in Mitleidenschaft gezogen werden (73,86–90). So zeigt sich mit zunehmendem Alter durch eine gehäuft Therapiebedürftigkeit im Rahmen von Erkrankungen eine zunehmende Zahl an Patienten mit Xerostomie und verminderter SFR (91–93).

Neben einer Bestrahlung des Kopf- und Halsbereiches oder einer Chemotherapie können aber auch Autoimmunerkrankungen wie das Sjögren-Syndrom durch Schädigung der exokrinen Drüsen zu einer Reduzierung der SFR führen (94–97). So beschrieben Saccucci et al. (2018), dass eine orale Manifestation oft am Anfang einer Autoimmunerkrankung steht (98). Daneben führen auch verschiedenen Medikamente zu einer Abnahme der Speichelproduktion (99,100). So kann es laut Park et al. (2017) bei Einnahme antimuskarinerger Medikamente zu einer Reduktion der Speichelproduktion kommen (101). Aber auch Antipsychotika sowie eine Vielzahl weiterer Medikamente können zu einer Verminderung der SFR führen (71,102).

Reduktion der Speichelfließrate zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation: Einfluss von Medikamenten und GvHD

Die Konditionierung mit Chemotherapeutika der Patienten vor einer allogenen Stammzelltransplantation führt häufig zu einer Reduktion der SFR durch Beeinträchtigung der Speicheldrüsen (5,103). Chemotherapeutika wie Methotrexat (MTX) und Etoposid waren im Speichel von Patienten nachweisbar (5). Darüber hinaus ließ sich eine veränderte Zusammensetzung des Speichels in Bezug auf Antikörper, Cytokine und Enzyme sowie ein vermindertes Speichelvolumen beobachten (5). Eine tierexperimentelle Studie mit Ratten von McBride et al. (1987) konnte zeigen, dass MTX einen reduzierenden Effekt auf das Gewicht der Ohrspeicheldrüse sowie das Speichelvolumen dieser hatte (104).

Zusätzlich kann eine GvHD als Folge einer allogenen Stammzelltransplantation den Speichelfluss durch Schädigung der Speicheldrüsen reduzieren (105). Gomes et al.

(2013) konnten nachweisen, dass sich bei einer GvHD Symptome wie eine subjektive Xerostomie (57 %), eine objektiv nachweisbare Verminderung der SFR (48 %), und orale Läsionen (89 %) entwickeln können (106). Boer et al. (2010) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen oraler GvHD, dem Auftreten von Xerostomie und einer Hyposalivation aufzeigen (107).

Verlauf der Speichelfließrate nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Laaksonen et al. (2011) veröffentlichten eine prospektive klinische Studie über einen Verlauf von zwei Jahren mit 226 Patienten, die allogenen Stammzelltransplantiert wurden, in der die stimulierte SFR untersucht wurde (108). Die Patienten wurden vor der allogenen Stammzelltransplantation und sechs, 12 und 24 Monate nach der Transplantation untersucht (108). Dabei konnte gezeigt werden, dass nach sechs Monaten die niedrigste SFR nachzuweisen war (108). 12 Monaten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation war die SFR weiterhin reduziert, zeigte aber bis zu dem Untersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten wieder eine Zunahme (108). Insgesamt wiesen 24 Monate nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation weniger Patienten eine reduzierte SFR auf als vor der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (108). Auch Mauramo et al. (2017) untersuchten die stimulierte SFR bei Patienten vor der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation sowie sechs und 12 Monate danach (80). Die SFR lag in dem untersuchten Patientenkollektiv von 118 Patienten ein Jahr nach der allogenen Stammzelltransplantation höher als vor der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (80). In dieser Studie konnte keine Assoziation zwischen Medikation, demographischen Faktoren oder therapieassoziierten Umständen wie einer GvHD und dem Entstehen einer Verminderung der SFR gefunden werden (80). Dieser Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Imanugli et al. (2010) (105). Auch waren Patienten nach allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation ähnlich häufig betroffen (80). Mauramo et al. (2017) kamen zu dem Schluss, dass die Entstehung einer Verminderung der SFR multifaktorieller Genese sein muss und weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen (80). Dabei sahen Mauramo et al. (2017) auch den Stress einer solchen Untersuchung im Rahmen einer schweren Erkrankung und das möglicherweise gesunkene Stresslevel 12 Monate nach der Stammzelltransplantation

als mögliche Ursache des Verlaufs der SFR (80). Von Hull et al. (2012) wurden der Verlauf der SFR bei 88 Patienten bis zu sechs Jahren nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation dokumentiert (109). Die Xerostomie stellte die häufigste Beeinträchtigung der Patienten dar (109). Die Zahl der Patienten mit einer normalen SFR war 5 bis 6 Jahre nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation doppelt so hoch als zum Zeitpunkt sechs Monate nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (109). Auch eine prospektive Fallkontrollstudie mit 44 Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, bei der die Langzeitüberlebenden mit ihren Spendern verglichen wurden, konnte zeigen, dass auch in diesem Patientenkollektiv Hyposalivation eine häufige Folge der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation darstellte (79).

In Ergänzung zu diversen Studien, die den Langzeitverlauf der SFR nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersuchten, veröffentlichten Boer et al. (2015) eine Studie, in der die Patienten bereits acht bis zehn Tage, sowie 80-100 Tage nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersucht wurden (68). Hier konnte, deckungsgleich zu anderen Studien, eine verminderte SFR nach 80-100 Tagen festgestellt werden, allerdings zeigt sich auch acht bis zehn Tagen nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine signifikante Erhöhung der SFR (68). Eine weitere Studie, die drei Tage vor und sieben Tage nach einer autologen Stammzelltransplantation die SFR maß, konnte dagegen keinen signifikanten Unterschied in der Menge an produziertem Speichel feststellen (110).

2.4 Besiedlung mit *Candida species*

Orale Besiedlung mit *Candida species* in der Normalbevölkerung

Pilzarten stellen mit rund 0,1 % nur einen sehr geringen Teil des menschlichen gastrointestinalen Mikrobioms dar (111). Dennoch können sie für schwerwiegende Infektionen verantwortlich sein und lassen sich gehäuft auf entzündeter gastrointestinaler Schleimhaut wiederfinden (111–113). Dies besonders dann, wenn das bakterielle Mikrobiom oder das Immunsystem beeinträchtigt ist (113,114).

Unter den verschiedenen Pilzarten stellen *auch Candida spp.* einen Teil des dieses Mikrobioms und so auch des Mundraumes bei gesunden Patienten dar (115–117).

Neben *C. albicans* konnten bereits zahlreiche weitere *Candida spp.* wie beispielsweise *C. parapsilosis* oder *C. lusitaniae* sowie *C. glabrata* und *C. krusei* als auch viele weitere in verschiedenen Studien isoliert werden (114). Darüber hinaus konnten Auchtung et al. (2018) feststellen, dass alle in Stuhlproben gefundenen Arten ihren Ursprung in der Mundhöhle oder in der Nahrung haben (112). Neben *Candida spp.*, *Aspergillus species*, *Pichia spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Penicillium spp.* oder *Malassezia spp.*, die sich regelmäßig finden lassen, gibt es eine Vielzahl weiterer Pilzarten, die sich nur sporadisch isolieren lassen (117–119). Dabei muss unterschieden werden zwischen Pilzarten, die den Gastrointestinaltrakt nur vorübergehend besiedeln und solchen, die wie *C. albicans* dauerhafte Besiedler darstellen (112,113). Bei der gesunden Bevölkerung ist *C. albicans* mit rund 40- 85 % für die Besiedlung hauptverantwortlich (115,120–122). Darüber hinaus können Hefen nicht nur den Gastrointestinaltrakt, sondern auch die Genitalregion besiedeln (122).

Die Angaben zur Häufigkeit einer Besiedlung mit *Candida spp.* innerhalb der gesunden Bevölkerung variieren stark, wobei sich Angaben zwischen 2 % und 40- 80 % finden lassen (120,123,124). Von rund 200 *Candida spp.* sind allerdings nur rund 10 für den Menschen pathogen (120).

Orale Besiedlung mit *Candida species* sowie weiteren Pilzarten bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Omrani et al. (2017) schrieben in einem Artikel über Komplikationen der Stammzelltransplantation, dass Patienten nach einer solchen Transplantation einem erhöhten Risiko für invasive Pilzinfektionen ausgesetzt sind (125). Bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen treten in sechs bis acht Prozent der Fälle invasive Pilzinfektionen auf (125). Auch Tamura et al. (2008) beschrieben die Gefahr einer invasiven Pilzinfektion bei Patienten nach allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, wobei hier die allogene Form der Stammzelltransplantation und eine akute GvHD als wichtige Risikofaktoren genannt wurden (126). Hierbei hat sich allerdings das Spektrum der Erreger in der Vergangenheit verändert (127–129). Dabei spielen seit der Etablierung von Fluconazol in erster Linie Schimmelpilze im Gegensatz zu *Candida spp.* eine führende Rolle (127). Auch Maertens et al. (2007) kamen in einer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass *Candida spp.*, vor allem *C. albicans*, seit der Einführung von Azolen als Prophylaxe-Medikamente gegenüber Schimmelpilzen wie *Aspergillus spp.*, *Zygomyceten* und

Fusarium spp. an klinischer Bedeutung verloren haben (128).

Girmeria et al. (2011) analysierten Daten zur Besiedlung mit *Candida spp.* bei Patienten nach allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (129). Auch hier wurde bestätigt, dass mittlerweile die Mehrheit der invasiven Pilzinfektionen durch Schimmelpilze verursacht wird (129). Allerdings besteht ein Mangel an prospektiven Daten zu Besiedlung mit *Candida spp.* bei Patienten nach Stammzelltransplantation, da sich viele Arbeiten nur retrospektiv mit dem Thema beschäftigten (129). Außerdem gab es laut Girmeria et al. (2011) hauptsächlich prospektive Studien zu Patienten, die zwar das Thema Besiedlung und Infektion mit *Candida spp.* aufgriffen, aber nicht bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen und Stammzelltransplantation (129). Und das obwohl eine invasive *Candida spp.*-Infektion bei diesen Patienten mit einer hohen Mortalität verbunden ist (130–133). Eine invasive Infektion durch *Candida spp.* betrifft zwar nur einen geringen Teil der Patienten (132,134–136), laut Kuster et al. (2018) rund zwei Prozent der Patienten, kann aber schwerwiegende Folgen haben und liegt mit einer 12-Wochen Sterblichkeit zwischen 20- 49 % über der von invasiven Pilzinfektionen durch *Aspergillus spp.* (knapp 36 %) (133,134,137,138). Im Falle einer invasiven *Candida spp.*-Infektion sprechen Bodey et al. (2002) von einer 30-Tage Sterblichkeit von knapp 40 % (132). Eine Multicenter-Studie von Kuster et al. (2018) zu Patienten nach allogener Stammzelltransplantation konstatierte ebenfalls, dass die Datenlage auch im Jahr 2018 bezüglich invasiver Pilzinfektionen speziell bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten spärlich sei (133).

Dabei spielen *non-C. albicans*-Stämme laut der Mehrheit die Hauptrolle, wobei insbesondere *C. krusei* und *C. glabrata* bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen, Stammzelltransplantation und Neutropenie für eine invasive Infektion verantwortlich sind und die Prophylaxe einen Einfluss zu haben scheint (132,134–136). *C. glabrata* war dabei laut Bodey et al. (2002) mit der größten Sterblichkeit assoziiert (132). Sipsas et al (2009) dagegen kamen in einer retrospektiven Studie zu hämatologischen Patienten zu dem Ergebnis, dass *C. glabrata* und *C. krusei* als Verursacher einer invasiven Infektion gegenüber *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* an Bedeutung verlieren (139). Und Jantunen et al. (2004) konnten im Gegensatz zu Marr et al. (2000) *C. albicans* als Hauptverursacher ausmachen (137,138). Diese Kontroversen erklären, weshalb neben *C. krusei* und *C. glabrata* weitere *non-C. albicans*-Stämme für eine hämatogene Candidiasis eine

Bedeutung haben und eine genaue Analyse der verursachenden *Candida spp.* sowie eine angepasste Therapie wichtig ist (140,141).

Es gibt neben den bereits erwähnten Arbeiten (132,133,137–139,141) einige weitere Studien, die sich mit der Thematik von invasiven Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten beschäftigen (142–146). Jedoch fanden sich keine Arbeiten, die einen umfassenden Langzeitüberblick über die Besiedlung mit *Candida spp.*, den Bezug zur SFR und die Sensibilität gegenüber verschiedenen Antimykotika im Vergleich bei Patienten vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersuchten.

Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *Candida species* und der Speichelfließrate

Der Zusammenhang zwischen einer Verminderung der SFR und einer vermehrten oralen Besiedlung mit *Candida spp.* wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen, wobei Patienten mit Xerostomie, Sjögren-Syndrom sowie Patienten nach Bestrahlung des Hals-/Kopfbereiches untersucht wurden (86,147–150). Dabei wurde zum Teil sowohl die qualitative als auch die quantitative orale Besiedlung mit *Candida spp.* bestimmt und eine *Candida spp.*-Besiedlung mit mehr als > 400 KBE/ml im Speichel als eine hohe Besiedlung eingestuft (147,149,151). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Verminderung der SFR mit einer Erhöhung der oralen Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel einhergeht (3,149). In einer weiteren Studie mit Xerostomie-Patienten konnte Torres et al. (2003) zwar keinen quantitativen Zusammenhang zwischen der SFR und der Anzahl an KBE/ml nachweisen, jedoch ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Verminderung der SFR und einer vermehrten Besiedlung mit *C. albicans* und *C. parapsilosis* feststellen (152). 2007 untersuchten Torres et al Gruppen von Patienten mit reduzierter SFR (153). Dabei zeigte sich, dass eine Stimulation der SFR zu einer Verminderung der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel führte (153).

Tapper-Jones et al (1980) konnten in einer Fallkontrollstudie mit an Sjögren-Syndrom erkrankten Patienten nachweisen, dass diese nicht nur häufiger im Gegensatz zu den Kontrollen eine Besiedlung mit *Candida spp.* zeigten, sondern darüber hinaus auch eine höhere Besiedlung mit *Candida spp.* aufwiesen (150).

Den Zusammenhang zwischen einer Reduktion der SFR und einer erhöhten Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel wurde ebenfalls bei Patienten nach Hals- und Kopfbestrahlung beschrieben (85,87). Beide Studien konnten neben einer

Reduktion der SFR auch eine positive Korrelation zwischen einer Verminderung der SFR und der Besiedlung mit *Candida spp.* im Speichel feststellen (86,87). Die klinische Studie von Karbach et al. (2012) mit Patienten nach Kopf-/Halsbestrahlung kam bei der Analyse der Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit der geringsten SFR auch die höchste Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel zeigten (85). Eine Studie, die die Besiedlung mit *Candida spp.* im Zusammenhang mit der Entwicklung der SFR vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersuchte, konnte bei der Literaturrecherche nicht auffindig gemacht werden.

Sensibilität von *Candida species* gegenüber Antimykotika

Es gibt eine Vielzahl an Antimykotika, wobei Polyene, Allylamine, Azole und Echinokandine die vier größten Klassen darstellen (154). Polyene (Amphotericin B, Nystatin) wirken porenbildend (154). Allylamine (Tolnaftat, Terbinafin, Pentamycin) und Azole (z.B. Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Isavuconazol, Ketoconazol) stören die Ergosterolsynthese (154). Echinocandine (Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin) nehmen Einfluss auf die Zellwandsynthese (154). Daneben gibt es noch Morpholin-Derivate (Amorolfin), Pyrimidine (Flucytosin), Pyridinon-Derivate (Ciclopirox) oder Farbstoffe (Gentianaviolett) (154).

Zur antimykotischen Prophylaxe von Patienten mit hämatologischen Neoplasien nach einer Stammzelltransplantation und in prolongierter Neutropenie werden laut der aktuellen Leitlinie folgende, in der vorliegenden Studie getestete, Antimykotika empfohlen (155):

- Posaconazol
- Amphotericin B
- Micafungin
- Fluconazol
- Voriconazol
- Itraconazol

In der Leitlinie „Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien“ wird Micafungin als weiteres Antimykotikum für die Prophylaxe bei prolongierter Neutropenie empfohlen(155), welches in der Vorgängerversion dieser Leitlinie, die bis 2015 Gültigkeit hatte, noch nicht auf der Liste der Empfehlungen für

Patienten mit hämatologischen Neoplasien stand.

Neu hinzugekommen ist ebenfalls Isavuconazol (155). Dies ist im Zusammenhang damit zu sehen, dass neben *Candida spp.* auch *Aspergillus spp.* eine Rolle bei invasiven Pilzinfektionen spielen und bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien anteilmäßig vor den *Candida spp.*-Infektionen liegen (156,157). Aber auch weil vermehrt azolresistente *Aspergillus spp.*-Stämme nachgewiesen werden konnten (12) sowie eine Tendenz hinzu *non-C. albicans*-Stämmen zu beobachten ist (12,158). Neben einer Veränderung des Spektrums an *Candida spp.* unter Chemotherapie verdient die zunehmende Entwicklung von Resistenzen Aufmerksamkeit (158). *C. glabrata* gilt als weitgehend resistent gegenüber Fluconazol (159). Auch eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Azolen ist bei *C. glabrata* zu vermuten (160). *C. krusei* ist als intrinsisch resistent gegenüber Fluconazol anzusehen (161).

In einer klinischen Studie mit Patienten, die an einer AML erkrankt waren, konnten Glasmacher et al. (1998) zeigen, dass eine Prophylaxe mit Itraconazol zu einer signifikanten Senkung der durch invasive Pilzinfektionen bedingten Mortalität führte (162). Allerdings konnten Glasmacher et al. (1999) in einer weiteren klinischen Studie mit neutropenen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen zeigen, dass die durchschnittliche Konzentration von Itraconazol im Blut einen entscheidenden Einfluss hatte (163). Lag diese unter einer Grenze von 500ng/ml so entwickelten die Patienten deutlich häufiger eine invasive Pilzinfektion (163). Ein Review von Glasmacher et al. (2005), das im Vergleich die Wirksamkeit von Fluconazol, Itraconazol und Amphotericin B als Prophylaxe bei neutropenen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen und Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Fluconazol in der kurzzeitigen Anwendung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation einen guten Effekt hatte, Itraconazol aber als langfristiges Prophylaxe-Medikament überlegen war (164). Auch in dieser Übersicht kamen Glasmacher et al. (2005) zu dem Ergebnis, dass die Dosierung von Itraconazol entscheidend ist (164). Oren et al. (2006) dagegen kamen zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied im Auftreten von invasiven *Candida spp.*-Infektionen unter Itraconazol- oder Fluconazol-Therapie gab (165).

Es fanden sich bei der Recherche einige weitere klinische Studien und Reviews, die sich mit dem Thema Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen beschäftigten (166–170). Dabei waren die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig und zum Teil widersprüchlich.

Eine klinische randomisierte Studie von Koh et al. (2002) verglich beispielsweise die Effektivität von Fluconazol gegenüber Amphotericin B bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation und konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit beider Medikamente finden (171). Eine Übersichtsarbeit von Arning et al. (1994) dagegen ergab gerade bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation eine gute Wirksamkeit von Fluconazol, allerdings oft auch eine verminderte Wirksamkeit bei *non-C. albicans spp.* (170). Robenshtok et al. (2007) konnten in einem Review die Überlegenheit von Posaconazol gegenüber Fluconazol bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit belegen (172). Darüber hinaus findet zunehmend eine Selektion resistenter *Candida spp.*-Stämme gegenüber dem Standard Fluconazol statt (129,132,136,138).

Relativ einheitliche Ergebnisse in der Literatur ließen sich jedoch bezüglich der Wirksamkeit von Micafungin finden (125,173–178). Ziakas et al. (2014) konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass Micafungin eine geringe Überlegenheit gegenüber Fluconazol bei der Verhinderung von Hefepilzinfektionen und solchen durch *Aspergillus spp.* zeigte (179). Ziakas et al. (2014) beschrieben, dass Fluconazol zwar das am besten in Studien dokumentierte Antimykotikum ist, Micafungin, Voriconazol und Posaconazol aber möglicherweise genauso wirksam oder sogar überlegen sein könnten (179). Weitere Studien verglichen die Wirksamkeit von Echinokandinen wie Micafungin mit der von Itraconazol, Fluconazol oder Voriconazol bei Patienten nach einer Stammzelltransplantation (125,173–175,180). Dabei zeigte sich insgesamt eine Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit von Micafungin sowie weniger Nebenwirkungen verglichen mit Itraconazol oder Amphotericin B (125,143,173,180). Auch die Möglichkeit einer intravenösen Applikation von Micafungin bot Vorteile (181–183). Lee et al (2017) kamen jedoch zu dem Schluss, dass es noch weiterer Studien bedarf (173). Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass sich bereits Daten zu Resistenzen gegenüber Echinokandinen finden lassen (184–188). Chrenkova et al. (2014) veröffentlichten einen Fall einer an einer invasiven *C. albicans*-Infektion

verstorbenen Patientin nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation eines AML-Rezidivs (184). Die Autoren beschrieben *C. albicans* als sensibel gegenüber allen Antimykotika und nicht bekannt für eine potente Resistenzbildung (184). Eine post-mortem Untersuchung der Patientin ergab jedoch eine Resistenzbildung gegenüber Echinocandinen (184). Auch konnten bereits resistente *C. glabrata*-Stämme gegenüber Echinocandinen nachgewiesen werden (186,187). Eine Studie von Kimura et al. (2017) beschäftigte sich ebenfalls mit invasiven *Candida spp.*-Infektion und konnte zeigen, dass obwohl eine *in vitro*-Testung in 85% der Fälle eine Sensibilität gegenüber Micafungin ergab, es trotzdem unter Therapie zu einer Infektion kam (189).

Ein weiteres Problem, das sich bei der Durchsicht der Literatur zeigte ist, dass nicht die bloße Wirksamkeit einer antimykotischen Prophylaxe für die Auswahl entscheidend ist, sondern auch individuelle Risikofaktoren, Verträglichkeit beziehungsweise unerwünschten Nebenwirkungen, die Wirksamkeit gegenüber Pilzen, die nicht zu *Candida spp.* zählen, sowie Kosten und lokale Unterschiede bezüglich gehäuft nachgewiesener Pilzarten (125,129,190).

So kamen verschiedene Autoren zu dem Ergebnis, dass die antimykotische Aktivität gegenüber *non-Candida*-Pilzen ein entscheidender Faktor bei der Wahl der passenden Therapie ist (125,129,190).

Laut Girmenia et al. (2011) sind Schimmelpilze heutzutage für den Großteil der invasiven Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten verantwortlich (129). Dabei zeigten sich laut Girmenia et al. (2011) neuere Antimykotika wie Micafungin, Voriconazol und Posaconazol gegenüber dem Standard Fluconazol nicht unterlegen (129). So gilt laut Girmenia et al. (2011) Posaconazol als das Mittel der Wahl zur Prophylaxe bei Patienten mit schwerer GvHD auch aufgrund seiner besseren Wirksamkeit gegenüber Schimmelpilzen im Vergleich zu Fluconazol (129). Dabei ist allerdings die erschwerte mukosale Aufnahme von Posaconazol bei Mukositis ein Problem, was eine Überwachung des Posaconazol-Spiegels mittels drug-monitoring erforderlich machen kann (129). Oren et al. (2006) konnten einen Hinweis auf eine bessere Wirksamkeit von Itraconazol zur Verhinderung von invasiven *Aspergillus spp.*-Infektionen gegenüber Fluconazol finden (165)

Trotz einer Vielzahl an antimykotischen Medikamenten ist eine Infektion mit *Candida spp.* bei hämatologischen Patienten jedoch nach wie vor noch immer mit einer hohen

Mortalität verbunden (129).

Wahl der Prophylaxe zur Vorbeugung einer Infektion mit *Candida species*

Auch bezüglich der Wahl des geeignetsten Prophylaxe-Medikaments besteht Unklarheit (183,190–193). In 2015 veröffentlichten Bow et al. ein Review über fünf kontrolliert-randomisierte Studien, die jeweils zwei Antimykotika als Prophylaxe miteinander verglichen (190). Dabei gelangten sie zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen durch Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol gegenüber Fluconazol reduziert wird (190). Die Unterlegenheit von Fluconazol konnte auch an anderer Stelle bestätigt werden (192,194–196). Allerdings ist laut Bow et al. (2015) auch die Wirksamkeit gegenüber *Aspergillus spp.*-Stämmen, die Langzeittoleranz, die Verfügbarkeit einer venösen Applikation sowie die Kosten als auch die Art der lokalen Erreger einer invasiven Pilzinfektion wichtig bei der Wahl des passenden Prophylaxe-Medikaments (197).

Zur Dauer der Prophylaxe nach einer allogenen Stammzelltransplantation ließen sich Artikel finden, jedoch thematisierten diese die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion abhängig von der Dauer der Prophylaxe und nicht die Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung (195,198).

Minimal Inhibitory Concentration (MIC)-Test und Identifizierung von Hefepilzen mittels MALDI-TOF MS

Immer wichtiger wird in diesem Zusammenhang daher auch für den Patienten die schnelle Identifikation von Erregerspezies und die Bestimmung der benötigten Konzentration eines Antimykotikums. Zur Identifizierung der Hefen wurde in der vorliegenden Arbeit das Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-Verfahren (MALDI-TOF MS) eingesetzt. Dieses gewinnt bei der schnellen Identifizierung zunehmend an Bedeutung (199,200) und hat sich zur Identifikation von Hefen bewährt (201,202).

Der Ursprung solcher Resistenzen kann, Antimykotika vom Azol-Typ betreffend, zum einen in Punktmutationen des EFG11- Gens liegen, welches für die Lanosterol 14-alpha-demethylase kodiert, die den Angriffspunkt von Azolen darstellt (203). Dabei führt eine Überexpression über eine höhere benötigte Dosis an Antimykotika zu einer Resistenzbildung (204). Dies gilt nicht nur für *C. albicans* sondern auch für *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. krusei* (204–206). Auch eine sogenannte loss-of-function-

Mutation im Rahmen der Ergosterol-Synthese (ERG3-Gen) kann einen Resistenzmechanismus darstellen (207). So führt eine Verminderte Aktivität der C5-Steroidesaturase dazu, dass, das für den Pilz giftige Endprodukt 14 α -Methylergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol nicht mehr entstehen kann (207).

Getestet wurde die Sensibilität der *Candida spp.*-Stämme in der vorliegenden Studie mittels MIC-Tests. Dies ist eine Standardmethode zur Bestimmung der erforderlichen minimalen Hemmkonzentration *in-vitro* (208–211). Dabei gelten momentan die Bewertung der minimalen Hemmkonzentrationen mittels Breakpoints, die durch das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) und das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt werden, als Referenz und finden auch bei der Durchführung von Resistenztests neuer Antimykotika Anwendung (212,213).

2.5 Mundhygiene und Besiedlung mit *Candida species*

Approximalraum-Plaque-Index versus Bleeding on Probing (BOP)

Der API ist ein Instrument zur Visualisierung und Bewertung der Ablagerung von Plaque in den Approximalräumen. Etabliert wurde er von Lange et al. im Jahr 1977 (214,215). Die Bewertung findet in Prozent statt und ist durch das Anfärben mittels Indikators nicht invasiv und für den Patienten gut nachvollziehbar (216). Ein weiteres Instrument zur Erfassung der Mundhygiene ist das sogenannte BOP als Indikator für eine Zahnfleischentzündung (217). Diese Verfahren wird mittels einer Knopfsonde durchgeführt, mit der an vier Punkten rund um den einzelnen Zahn die Tiefe der Zahnfleischtaschen ermittelt wird und die Probe positiv ausfällt, wenn es innerhalb von 30 Sekunden nach der Probe zu einer Blutung kommt (217,218). Zwei Studien von Daly et al. (1997, 2001) kamen allerdings zu dem Ergebnis, dass BOP auch bei nicht immunsupprimierten Patienten mit Parodontitis eine Bakteriämie auslösen kann (219,220). Auch Zimmermann et al. (2015) beschrieben, dass die zahnärztliche Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Stammzelltransplantation besondere Anforderungen mit sich bringt mit Blick auf ein geschwächtes Immunsystem (221). Raber-Durlacher et al. (2013) kamen in ihrer Studie mit Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu dem Ergebnis, dass der überwiegende Teil der Patienten, knapp 70%, nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine Entzündung des

Zahnfleischs aufwiesen und häufiger eine Bakteriämie entwickelten während der neutropenen Phase als die Patienten mit gesundem Zahnfleisch (222). Das US National Cancer Institute konstatiert sogar, dass eine vollständige Wiederherstellung des Immunsystems bis zu 12 Monate dauern kann und in dieser Zeit keine Manipulationen am Zahnfleisch vorgenommen werden sollen (223).

Zusammenhang zwischen Mundhygiene, dem Tragen einer Prothese, Nikotinkonsum und der oralen Besiedlung mit *Candida species*

Die Durchsicht der Literatur ergab ein widersprüchliches und unvollständiges Bild bezüglich der Zusammenhänge zwischen Mundhygiene und Besiedlung mit *Candida spp.* (224–227). Bei gesunden Patienten konnten Darwazeh et al. (2010) ein Zusammenhang zwischen der Mundhygiene und der vermehrten oralen Besiedlung mit *Candida spp.* zeigen (224), allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der Menge an Plaque und einer Besiedlung mit *Candida spp.* gefunden werden. Eine Studie von Muzurovic et al. (2012) mit 140 Patienten konnte einen klaren Zusammenhang zwischen einer schlechten Mundhygiene und der Besiedlung mit *Candida spp.* feststellen (225). Auch Aslani et al. (2018) konnten in einer Studie mit 350 Malignom-Patienten einen Zusammenhang zwischen einer Xerostomie, schlechter Mundhygiene und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* nachweisen (226). Dem widersprachen die Ergebnisse von Gacon et al. (2019) (227). Gacon et al. (2019) konnten in einer Studie mit Patienten, die eine Prothese trugen, keinen Zusammenhang zwischen der Mundhygiene und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* herstellen (228).

Von Sahin et al. (2005) wurden in einer klinischen Studie mit erwachsenen Diabetikern das Tragen einer Zahnprothese als auch eine unzureichende Mundhygiene als Faktor für eine orale *Candida*-Besiedlung festgestellt (229).

Ein weiterer Risikofaktor ist das Rauchen. So konnten weitere Studien von Akram et al. (2018), Shakhatareh et al (2018) und Sheth et al (2016) zeigen, dass der Konsum von Nikotin die Besiedlung mit *Candida spp.* erhöht (230–232). Auch eine Übersichtsarbeit von Singh et al. (2014) kam zu dem Ergebnis, dass Rauchen und das Tragen einer Prothese zu den Risikofaktoren einer oralen Candidiasis gehören (233), wobei von den Autoren ein verändertes Milieu und ein verminderter Speichelfluss unter der Prothese als Gründe dafür genannt wurden.

Eine Arbeit von Sheth et al. (2016) konnte nachweisen, dass der Konsum von Alkohol

keinen Effekt auf die orale Besiedlung mit *Candida spp.* hat (232). Zur Beantwortung der Frage, ob es bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation einen Zusammenhang zwischen Mundhygiene und Besiedlung mit *Candida spp.* gibt, konnte keine Literatur gefunden werden.

3. Material und Methoden

In die Studie aufgenommen und untersucht wurden insgesamt 70 Patienten, die zwischen April 2015 und Januar 2017 in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz allogene Stammzelltransplantiert wurden. (Ethikantrag: 873.205.06(5303))

Einschlusskriterien waren:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als Therapie

Ausschluss-/ Ausscheidungskriterien waren:

- Ablehnung durch den Patienten
- Ärztlich nicht länger vertretbare Teilnahme
- Beendigung der Studie

Die Untersuchungen der Patienten wurden an vier Zeitpunkten durchgeführt:

U1= Tag der Aufnahme vor Beginn der allogenen Stammzelltransplantation

U2= 100 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation

U3= 200 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation

U4= 365 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation

Zu den vier unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten wurde die folgende Anzahl an Patienten untersucht:

- U1: 70 Patienten (100 %)
- U2: 56 Patienten (80,0 %)
- U3: 41 Patienten (59 %)
- U4: 31 Patienten (44 %)

Vor der allogenen Stammzelltransplantation (U1) wurden einmalig die folgenden Daten erhoben:

Allgemein:

1. Grunderkrankung die zur allogenen Stammzelltransplantation geführt hat
2. Konditionierungsschema
3. Antimykotische Prophylaxe
4. Nikotinabusus
5. Alkoholkonsum

Speziell:

1. Mundbefund
2. Prothetische Versorgung

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt (U1- U4) wurden am Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Abstriche der Mundhöhle mit einem sterilen Wattetupfer (Zunge, Wange, Gaumen) zur Bestimmung der qualitativen Hefepilzbesiedlung der Mundhöhle
2. Messung der Speichelfließrate (ml/min) sowie Spülung des Mundes mit einer 0,9 % Natriumchloridlösung im Falle einer stark reduzierten SFR
3. Quantifizierung der oralen Hefepilzbesiedlung (KBE/ml) im Speichel
4. oraler Mundbefund (API, Fotodokumentation)
5. Erfassung von Schmerzen im Mundbereich mittels Numerischer Ratingskala (NRS)
6. Gefühl einer subjektiven Mundtrockenheit mittels NRS
7. Oral Health Impact Profile (OHIP)
8. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS- D)

Die unter Punkt 4-7 erhobenen Daten wurden im Rahmen einer anderen Doktorarbeit genauer analysiert.

Im Labor wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt (U1- U4) folgende Messungen durchgeführt:

1. pH-Wert-Messung des Speichels
2. Bestimmung der qualitativen *Candida spp.*-Besiedlung von Zunge, Wange,

- Gaumendurch einen Abstrich und Anzuchtung der Hefepilze auf Chromagar
3. Bestimmung der qualitativen und quantitativen *Candida spp.*-Besiedlung des Speichels durch die Erstellung von Verdünnungsreihen (Speichel/NaCl) und Ausplattierung auf Chromagar
 4. Bestimmung der KBE/ml durch Auszählung mittels Colony Counter
 5. Identifikation der isolierten *Candida spp.* mittels Chromagar und MALDI-TOF MS und
 6. Sensibilitätstest der identifizierten *Candida spp.* mittels MIC-Tests gegenüber sechs Antimykotika

Abstriche der Mundhöhle

Mit jeweils einem sterilen Wattetupfer (Raucotupf, Ref.-Nr.: 11970) wurden im Mundraum drei Abstriche gewonnen. Einer vom Zungenrücken, einer vom Planum buccale der rechten Wange und einer vom Gaumen. Anschließend wurde jeder Tupfer auf einer Chromagarplatte (BBL, Ref.-Nr.: 257480) ausgestrichen und bei 48 Stunden bei 37 Grad im Brutschrank (Heraeus, Art.-Nr.: 50042301) bebrütet.

Messung der Speichelfließrate

Unstimulierte Messung der SFR über fünf Minuten zur Bestimmung der Speichelfließrate in ml/min. (234). Das Vorliegen einer Hyposalivation wurde dabei eingeteilt in (85):

- Grad I: 0,1- 0,25 ml/min
- Grad II: $\leq 0,1$ ml/min
- Grad III: kein Speichel

Werte über 0,25 ml/min wurden als normwertige SFR gewertet.

Zur Gewinnung des Speichels wurde der Patient in einem ruhigen Raum gebeten über fünf Minuten seinen Speichel über einen sterilen Trichter (VWR, Ref.-Nr.: 221-0252) in ein steriles fünf Milliliter Kunststoffröhrchen (Sarstedt, Ref.-Nr.: 62.476.028) fließen zu lassen. Zur Gewinnung der NaCl-Vergleichslösung im Falle dessen, dass der Patient keinerlei quantifizierbaren Speichel mehr produzieren konnte, spülten die Patienten im Anschluss an die Speichelsammlung für 30 Sekunden mit fünf Millilitern 0,9 % NaCl-Lösung und ließen diese ebenfalls über einen sterilen Trichter in ein steriles fünf Milliliter Röhrchen laufen.

Mundbefund

Beim Mundbefund wurde der Zahnstatus sowie der API erhoben: (Tabelle 3)

palatinal									buccal								
API																	API
Bef.																	Bef.
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Bef.																	Bef.
API																	API
buccal									lingual								

Tabelle 3: Diagramm zu Erhebung des API

Der API (Lange et al., 1977) (215) ist ein probates Instrument mit einfachen Mitteln und standardisiert die Mundhygiene zu überprüfen. Hierzu wurde der Patient gebeten eine Färbetablette (Produits Dentaire, Ref.-Nr.: 11611) gründlich zu zerkauen und anschließend einmalig auszuspucken. Durch den enthaltenen Farbstoff konnte die Plaque angefärbt werden. Im Anschluss wurde der API erhoben. Dabei wurden im ersten und dritten Quadranten die Interdentalräume von palatinal beziehungsweise lingual, und im zweiten und vierten Quadranten von bukkal her beurteilt. Eine Bewertung fand dabei nach einem Ja/Nein-Schema statt. Der API wurde, bezogen auf die Gesamtheit der vorhandenen Zähne, nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{API [\%]} = \frac{\text{Summe der Befunde aller Approximalflächen} \cdot 100}{\text{Gesamtzahl der Approximalflächen}}$$

Dabei wurde die Mundhygiene als optimal bewertet bei einem API von 0- 25 %, als gut (API 25- 39 %), als mäßig (API 40- 69 %) und unzureichend (API 70- 100 %). (Tabelle 4)

Approximalraum-Plaque-Index- Bewertung
optimal (0-25%)
gut (25- 39%)
mäßig (40- 69%)
unzureichend (70- 100%)
keine Angabe

Tabelle 4: Bewertung des Approximalraum-Plaque-Index

pH-Messung des Speichels

Zur Messung des pH-Wertes der Speichelprobe wurde ein pH-Meter (Schott, CG 840) verwendet. Als Eichlösungen diente eine pH-4- sowie eine pH-7-Lösung. Für die Bestimmung des pH-Wertes wurde eine Speichelmenge von mindestens 0,05 Milliliter benötigt.

Bestimmung der Qualitativen Candidabesiedlung (KBE/ml) des Speichels

Die folgenden Schritte fanden alle unter einer Sterilbank (Kendro, Art.-Nr.: 51022483) statt. Im Rahmen der Verdünnungsreihe wurden für die Speichelprobe und die NaCl-Spüllösung drei Verdünnungsstufen (1: 10, 1: 100; 1:1000) erstellt.

Isolierung der Candida species

Die Speichelproben wurden auf Chromagarplatten (BBL, Ref.-Nr.: 257480) mittels Drehteller (Schütt, petriturn-M plus) ausplattiert. Dazu wurde die Speichel-Probe beziehungsweise das einzelne Verdünnungsröhrchen auf dem Vortexer (MS1 Minishaker, IKA) gemischt. Anschließend wurde 0,1 Milliliter der Probe entnommen und auf einer Chromagarplatte ausplattiert (Drigalskispatel (neoLab, Art.-Nr.: 3-1721). Anschließend wurde die Chromagarplatte im Brutschrank (Heraeus, Art.-Nr.: 50042301) 48 Stunden bei 37,0°C entsprechend den Herstellerangaben gelagert.

Auszählung der Koloniebildenden Einheiten

Die KBE/ml wurden mit einem Colonycounter (eCount, Art.- Nr.: 670010) ausgezählt. Bei der Auswertung der KBE/ml wurde die Konzentration der jeweiligen Verdünnung beachtet.

Aservierung der Candida species

Bei positivem Wachstum auf der Chromagarplatten wurde mittels einer sterilen Öse eine KBE entnommen, 24 Stunden bei 37,0°C in neun Milliliter Schädlerbouillon (BBL, Ref.-Nr.: 212191) im Brutschrank angezüchtet und anschließend bei -20°C gelagert.

Schädlerbouillon und Schädleragar

Zur Herstellung des Schädleragar wurden 14,2g Schaedlerährbouillon (BBL, Ref.-Nr.: 212191) und 7,5 g Bactoagar (Beckton Dickinson, Ref.-Nr.: 214010) in 0,5 Liter Aqua destillata (Aqua B. Braun, Art.-Nr.: 0082479E) suspendiert. Dies geschah mittels eines Rührfischs auf einer Heizplatte bei 100°C für 30 Minuten. Anschließend wurde die Suspension nach Herstellerangaben (15 Minuten bei 121°C) autoklaviert. Im Anschluss daran wurden unter einer Sterilbank Petrischalen zu zweidrittel mit dem Schädleragar befüllt. Das Vorgehen zur Herstellung von Schaedlerbouillon gleicht dem des Schaedleragars, einzig wurde dabei kein Bactoagar verwendet.

Minimal Inhibitory Concentration Test

Für den MIC-Test wurden Teststreifen der Firma Liofilchem folgender Antimykotika verwendet:

- Fluconazol (Ref.-Nr.: 92147)
- Voriconazol (Ref.- Nr.: 92150)
- Itraconazol (Ref.- Nr.: 92148)
- Posaconazol (Ref.- Nr.: 92152)
- Micafungin (Ref.- Nr.: 92182)
- Amphotericin B (Ref.- Nr.: 92153)

Durchgeführt wurde der MIC-Test auf RPMI 1640 Agarplatten (Biomerieux, Ref.- Nr.: AEB122180) und mit einer Trübung gemäß des McFarland Standarts 0,5 (Remel, Ref.- Nr.: R20410) der einzelnen ausgestrichenen *Candida*-Lösungen, wie auch in anderen vergleichbaren Studien (208,235). Dabei wurde 0,9 % NaCl als Suspensionslösung verwendet.

Bei diesem Verfahren wurde mit einem sterilen Wattetupfer (Raucotupf, Ref.-Nr.: 11970) die jeweilige Suspension drei Mal auf der Platte gleichmäßig ausgestrichen. Nach einer Trocknungszeit von 15 Minuten bei Raumtemperatur wurde mit einer Pinzette der MIC-Test auf die Platte aufgebracht und diese dann anschließend bei 37°C für 48 Stunden bebrütet, wobei nach 48 Stunden die Ergebnisse abgelesen wurden.

Ausgewertet wurde die Sensibilität gegenüber den Antimykotika mittels der Breakpoints der EUCAST Version 9.0, gültig seit dem 12.02.2018 (236) (resistent (R); intermediär (I); sensibel (S)). (Tabelle 5)

resistent
intermediär
sensibel
keine Angabe im EUCAST

Tabelle 5: Einteilung der Sensibilität laut EUCAST

Beispiel eines MIC-Testes eines gegenüber Posaconazol sensiblen *C. albicans* Stammes. (Abbildung 2)

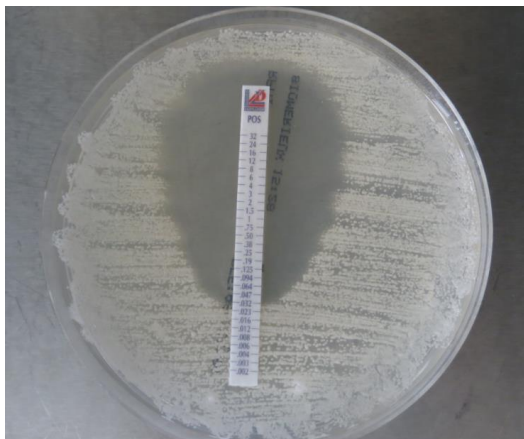


Abbildung 2: MIC-Test mit Posaconazol (sensibler *C. albicans*-Stamm)

Wies das EUCAST-System keine Daten zu einer *Candida spp.* auf und zeigte sich ein Wachstum über die höchste Hemmkonzentration des getesteten Antimykotikums, so wurde dies als resistent gewertet. (Abbildung 3)

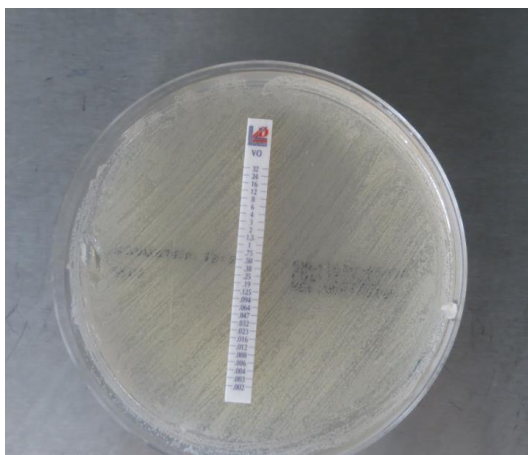


Abbildung 3: MIC-Test mit Voriconazol (resistenter *Candida spp.*-Stamm)

Chromagar

Zur Bestimmung der gefundenen *Candida spp.* wurde im ersten Schritt Chromagar

(Becton Dickinson, Ref.-Nr.: 257480) verwendet (237). Dies ist ein Spezialagar, der zur Isolierung und Identifikation von Hefepilzen dient. Eine enzymatische Verarbeitung von Chromogenen, „künstliche Substrate“ laut Hersteller, führt dabei zu einer Farbreaktion (237). Dabei stellt sich *C. albicans* hell- bis mittelgrün dar, *C. krusei* hellrosa bis pinkfarben mit weißem Rand und *C. tropicalis* graublau, blaugrünliche oder auch metallisch blau, zum Teil mit violetten Höfen. Andere *Candida spp.* erscheinen auf diesem Agar cremefarben oder violett, wie beispielsweise *C. glabrata*. (Abbildung 4)

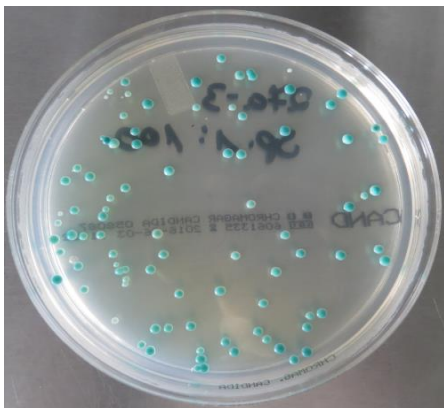


Abbildung 4: *C. albicans* auf Chromagar

MALDI-TOF MS

Die isolierten *Candida spp.* wurden zusätzlich zur Isolierung und Identifizierung auf Chromagar noch mittel MALDI-TOF MS-Verfahren analysiert. Bei diesem Verfahren wird ein kleiner Teil der zu analysierenden Probe auf eine sogenannte Targetplatte aufgetragen und mit einer Matrixlösung gemischt, wobei die Probe mit der Lösung kopräzipitiert. Als Matrix fungieren dabei Lösungen wie Nicotinsäure, Picolinsäure oder auch 2,5-Dihydroxybenzoesäure. Sie schützen die zu analysierenden Moleküle davor von der Energie des Laserstrahls zerstört zu werden und haben daher ein Absorptionsmaximum im Bereich des Laserlichtes. Die Probe wird nach Trocknung mit gepulstem Laserlicht unter Vakuum bestrahlt und die Proteine dabei die ionisiert. In einem elektrischen Feld beschleunigt, wird die Flugzeit (Time of Flight, TOF) bis zum Auftreffen auf einen Detektor durch den Grad der Ionisation und die Masse der einzelnen Proteine bestimmt. Daraus kann ein Massenspektrum erstellt werden, wobei das entstandene Spektrum mit bereits vorhandenen Spektren in einer Datenbank abgeglichen wird und so einzelnen Organismen zugeordnet werden kann (238).

Die zu analysierenden *Candida spp.*-Stämme wurden im Vorfeld auf Columbia-Blutagar (Becton Dickinson, Ref.-Nr.: 254071) für 48 Stunden bei 37° C angezchtet. Durchgeführt wurde die MALDI-TOF MS-Analyse vom Institut für Mikrobiologie der Universitätsmedizin Mainz.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Unimedizin Mainz angefertigt. Dabei wurde zur Auswertung SPSS 24 sowie SAS 9.4 verwendet. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Beschrieben wurden die vorliegenden, nicht-normalverteilten Daten mit Hilfe des Medians sowie der Quartilen Q1 und Q3. Für kategoriale Merkmale erfolgte eine Häufigkeitsanalyse mittels Angaben in Prozent und absoluter Werte.

Zur Bewertung der Ergebnisse zum Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 untereinander (wenigstens ordinal-skaliert, nicht-normalverteilt) wurden folgende statistische Analysen verwendet:

- Wilcoxon-Test, gepaart: Vergleich eines quantitativen Parameters zu zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten
- McNemar-Test: Vergleich eines binären Parameters zu zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten
- Wilcoxon-Test, ungepaart: Vergleich der Parameter zweier Gruppen zu einem Zeitpunkt
- Adjustierung für multiples Testen für die Hauptfragestellung mittels Bonferroni-Holm-Korrektur (adjustiert auf sechs Tests)

Dabei wurden die *p*-Werte, für die keine Adjustierung vorgenommen wurde, als Anhalt genommen, um eine Tendenz zu erkennen und eine deskriptive Beschreibung im Sinne einer explorativen Analyse zu ermöglichen.

Zur bivariaten Korrelationsanalyse zweier mindestens ordinal skalierten Parameter der vorliegenden, nicht-normalverteilten Daten wurde eine Spearman-Korrelation, zweiseitig verwendet. Dabei wurde die Effektstärke nach Cohen bewertet (1988) (239).

Effektstärke nach Cohen (239):

- $r = 0,1$: geringe Korrelation

- $r=0,3$: mittlere Korrelation
- $r=0,5$: starke Korrelation

Zur Untersuchung, ob ein Merkmal über alle vier Untersuchungszeitpunkte U1-U4 im Zusammenspiel mit den übrigen untersuchten Parametern einen Einfluss auf die orale Besiedlung mit *Candida spp.* hatte wurde eine Generalisierte Schätzgleichung erstellt (GEE). Für dieses Modell wurde ein p -Wert von $< 0,05$ als signifikant interpretiert. Eine Adjustierung für multiples Testen fand hier nicht statt.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchungszeitpunkt 1

4.1.1 Anamnese

Patientenkollektiv:

Es nahmen 70 (30 (43 %) weibliche, 40 (57 %) männliche) Patienten im Alter von 21-76 (56 ± 14 Jahren) an der Studie teil.

Die zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankungen traten mit folgender Häufigkeit auf:

- 41 (59 %) Akute Myeloische Leukämie (AML)
- 8 (11 %) Akute Lymphatische Leukämie
- 7 (10 %) Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- 2 (3 %) Non-Hodgkin-Lymphom
- 2 (3 %) Osteomyelofibrose
- 2 (3 %) Chronische Myeloische Leukämie
- 8 (11 %) sonstige hämatologische Grunderkrankung, von denen jede jeweils nur 1 (1%) Mal vertreten war

Konditionierung:

Drei (4 %) Patienten erhielten im Vorfeld der allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen der Konditionierung eine Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation (TBI)).

Folgende Konditionierungsregime wurden vor der allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt: (Abbildung 5)

1. Thiotepa, Fludarabin, Treosulfan ($n= 16$, (23 %))
2. Fludarabin, Melphalan, Campath ($n= 10$, (14 %))
3. Busulfan, Cyclophosphamid ($n= 3$, (4 %))
4. Fludarabin, Busulfan ($n= 1$, (1 %))
5. Fludarabin, Carmustin, Melphalan ($n= 6$, (9 %))
6. Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin, Busilvex, Cyclophosphamid ($n=3$, (4 %))
7. Fludarabin, Cyclophosphamid, TBI ($n= 1$, (1 %))
8. Fludarabin, Busulfan, Antithymozytenglobulin ($n= 11$, (16 %))
9. Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin, Busulfan, Cyclophosphamid, Antithymozytenglobulin ($n= 3$, (4 %))
10. Fludarabin, Treosulfan, Antithymozytenglobulin ($n= 2$, (3 %))
11. Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin, TBI, Antithymozytenglobulin ($n= 1$, (1 %))
12. Cyclophosphamid, Busulfan, Antithymozytenglobulin ($n= 1$, (1 %))
13. TBI, Cyclophosphamid, Antithymozytenglobulin ($n= 1$, (1 %))
14. Keine Angabe ($n= 11$, (16 %))

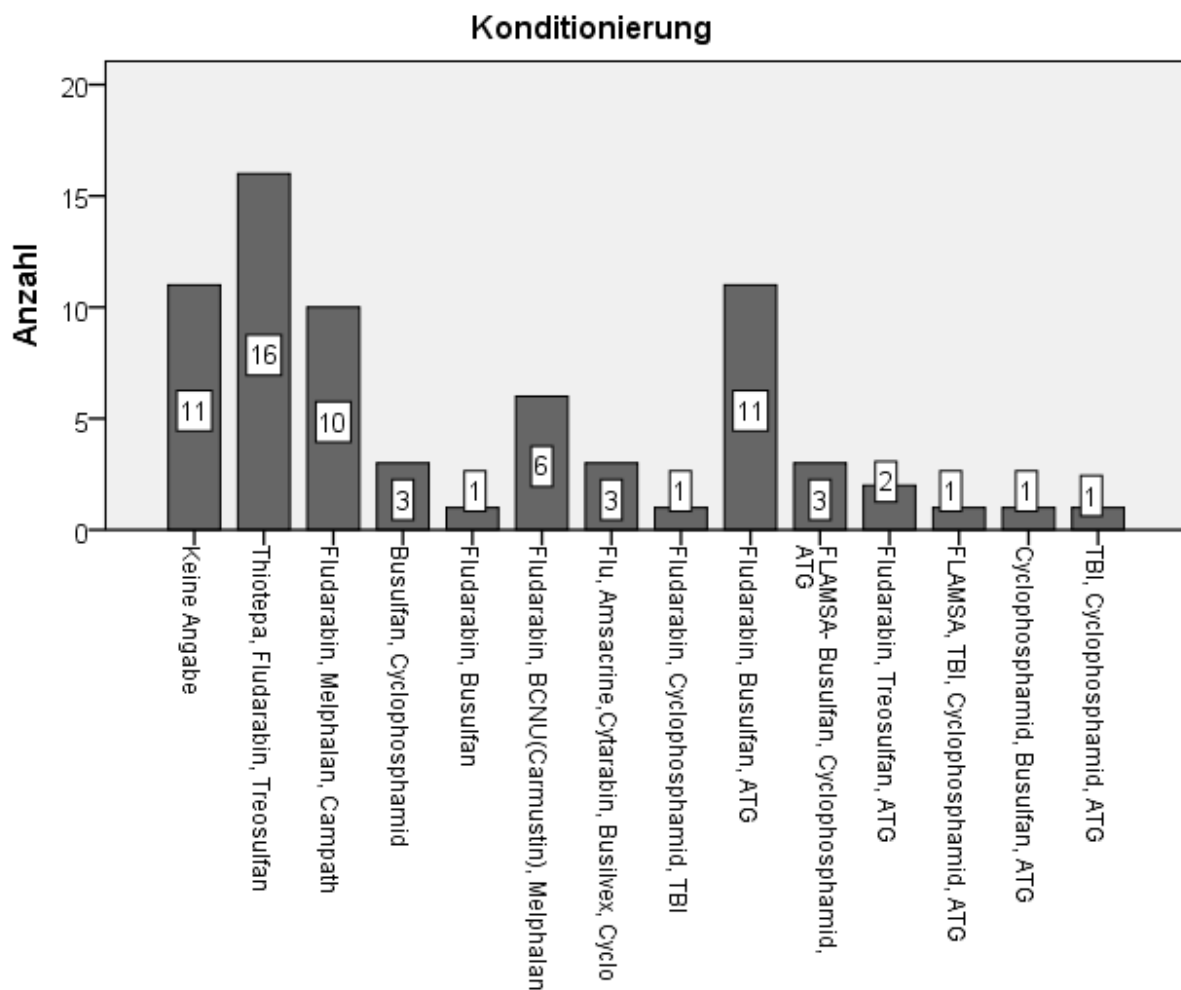


Abbildung 5: Konditionierungsregime im Rahmen der HSC. Dargestellt ist, wie häufig ein bestimmtes Regime zur Konditionierung eingesetzt wurde.

Antimykotische Prophylaxe:

Die Patienten erhielten im Rahmen der Therapie mit Beginn der Konditionierung eine antimykotische Prophylaxe. Dabei lag die Dauer der Prophylaxe ab dem ersten Tag der Konditionierung bis zum Ende der Prophylaxe zwischen 75 und 100 Tagen. 47 (67 %) Patienten bekamen Posaconazol, neun (13 %) Patienten bekamen Voriconazol und ein Patient (1 %) bekam Fluconazol. Bei 13 (19 %) Patienten war nicht bekannt welche Prophylaxe sie erhielten.

Nikotinabusus und Alkoholkonsum:

13 (19%) der Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt U1, vor der allogenen Stammzelltransplantation, Raucher, 56 (80 %) Nichtraucher und ein (1 %) Patient machte keine Angaben.

37 (53 %) der Patienten gaben zum ersten Untersuchungszeitpunkt an keinen Alkohol zu konsumieren, 28 (40 %) \leq 2-mal pro Woche, ein Patient (1 %) \geq als 2x/Woche Alkohol und drei Patienten (4 %) täglich zu trinken. Ein Patient (1 %) machte hierzu keine Angaben.

Mundbefund:

Zahnstatus:

Zu Beginn der klinischen Studie zum Untersuchungszeitpunkt U1 vor der allogenen Stammzelltransplantation waren. (Abbildung 6)

- 13 Patienten (19 %) vollbezahnt
- 51 Patienten (72 %) teilbezahnt
- Sechs Patienten (9 %) zahnlos.

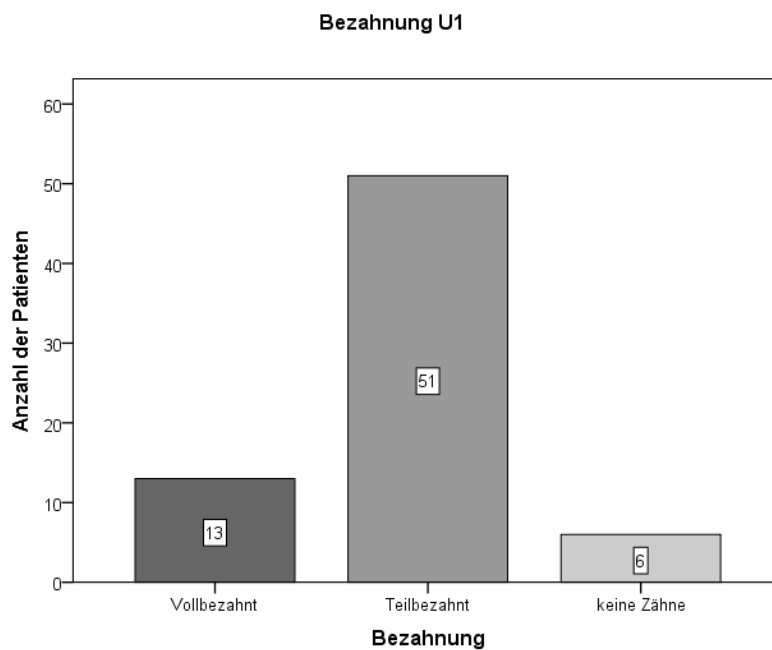


Abbildung 6: Bezahnung der Patienten zu Beginn der Studie (U1; n= 70)

55 (79 %) der Patienten waren nicht mit einer Prothese versorgt. Neun (13 %) Patienten waren mit einer Teilprothese versorgt. Sechs (9 %) Patienten waren mit einer Vollprothese versorgt. (Abbildung 7)

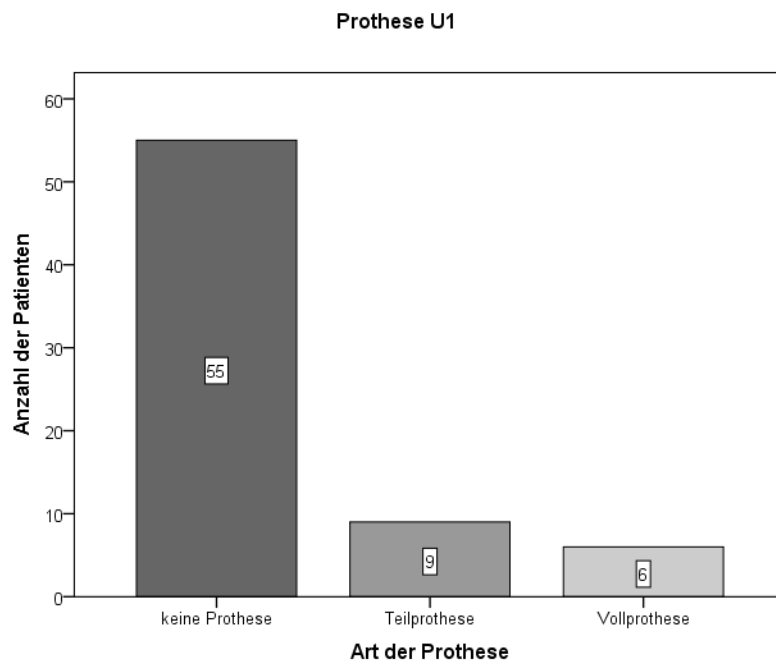


Abbildung 7: Situation der prothetischen Versorgung zu Beginn der Studie am Tag der Aufnahme (U1; n= 70)

4.1.2 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 war bei 19 (66 %) Patienten die Zunge besiedelt, bei 16 (55 %) Patienten die Wange und bei 21 (72 %) Patienten der Gaumen. (Abbildung 8)

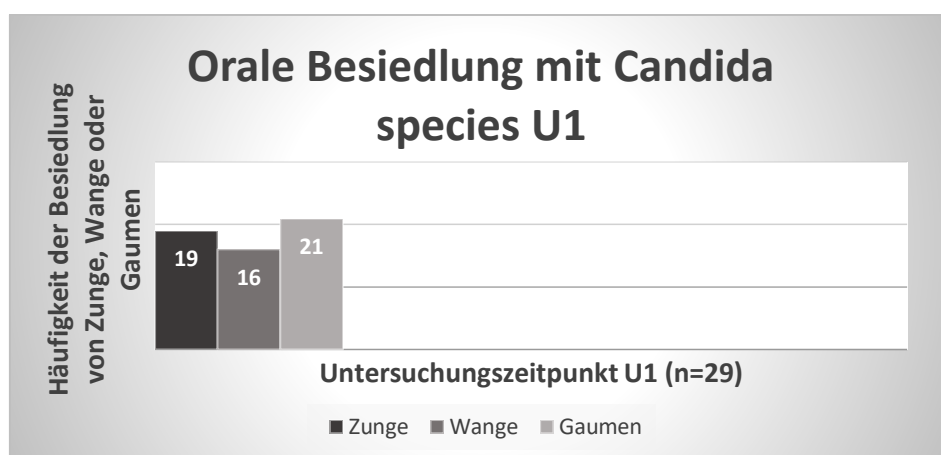


Abbildung 8: Zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigten 29 Patienten eine orale Besiedlung mit Candida spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt fand sich am häufigsten eine Besiedlung des Gaumens.

4.1.3 Speichelfließrate

Bei 41 (58 %) Patienten wurde eine normale Speichelfließrate festgestellt. Eine Hyposalivation (SFR < 0,25 ml/min) wurde bei 29 (42 %) Patienten nachgewiesen. Von den Patienten mit einer Hyposalivation wiesen 17 (24 %) Patienten eine Hyposalivation Grad I (SFR= 0,1- 0,25 ml/min), 9 (13 %) Patienten eine Hyposalivation Grad II (SFR = ≤0,1 ml/min) und 3 (4 %) Patienten eine Hyposalivation Grad III (SFR = 0 ml/min.) (Abbildung 9)

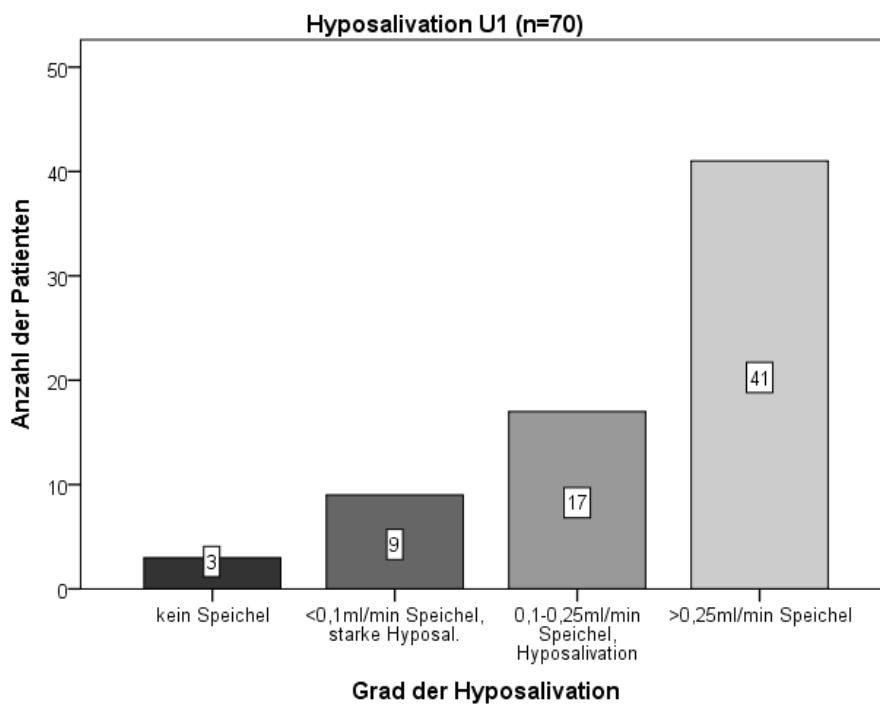


Abbildung 9: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 70). Zu sehen ist, dass vor der allogenen Stammzelltransplantation ein Großteil der Patienten eine normale SFR zeigte.

Im Median zeigte die SFR am Tag der Aufnahme (U1) einen Wert von 0,39 ml/min (Q1= 0,12; Q3= 0,61). (Abbildung 10)

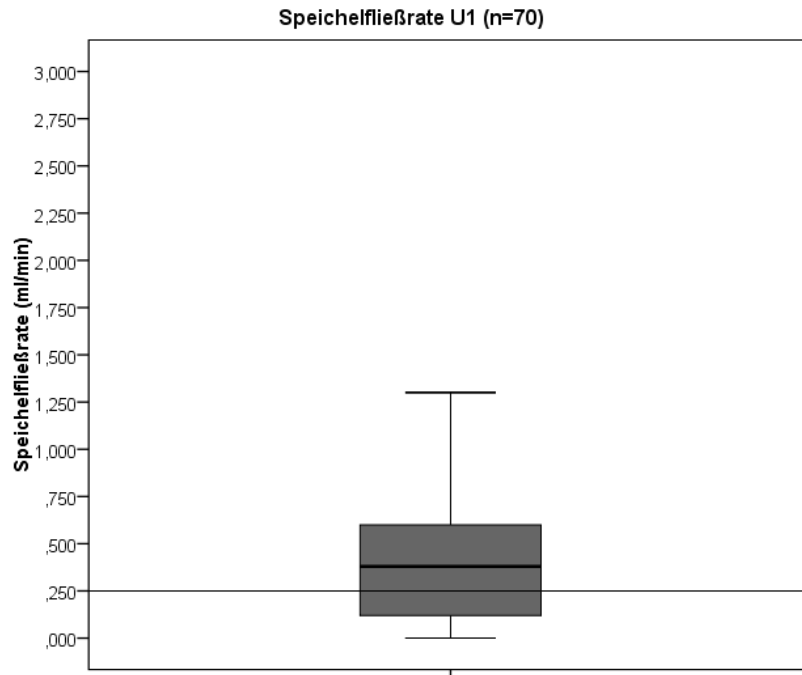


Abbildung 10: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 70). Dargestellt ist bei 0,25 ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

4.1.4 pH-Wert des Speichels

Bei 67 (96 %) Patienten war eine Untersuchung des pH-Wertes auf Grund der Mindestmenge des Speichels von $\geq 0,05$ ml möglich. Bei drei (4 %) Patienten war keine pH-Wert Messung des Speichels möglich. Im Median lag ein pH-Wert des Speichels von 6,6 (Q1= 6,0; Q3= 6,9) vor.

4.1.5 Candida species

Besiedlung mit Candida species und Höhe der Candida species-Besiedlung (KBE/ml) im Speichel

Von 70 Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurde bei 29 Patienten (41 %) eine orale Besiedlung mit Hefepilzen nachgewiesen. Dabei lag die Menge an KBE/ml im Speichel im Median bei 430,00 KBE/ml (Q1= 40,00 KBE/ml; Q3= 1409,75 KBE/ml). (Abbildung 11)

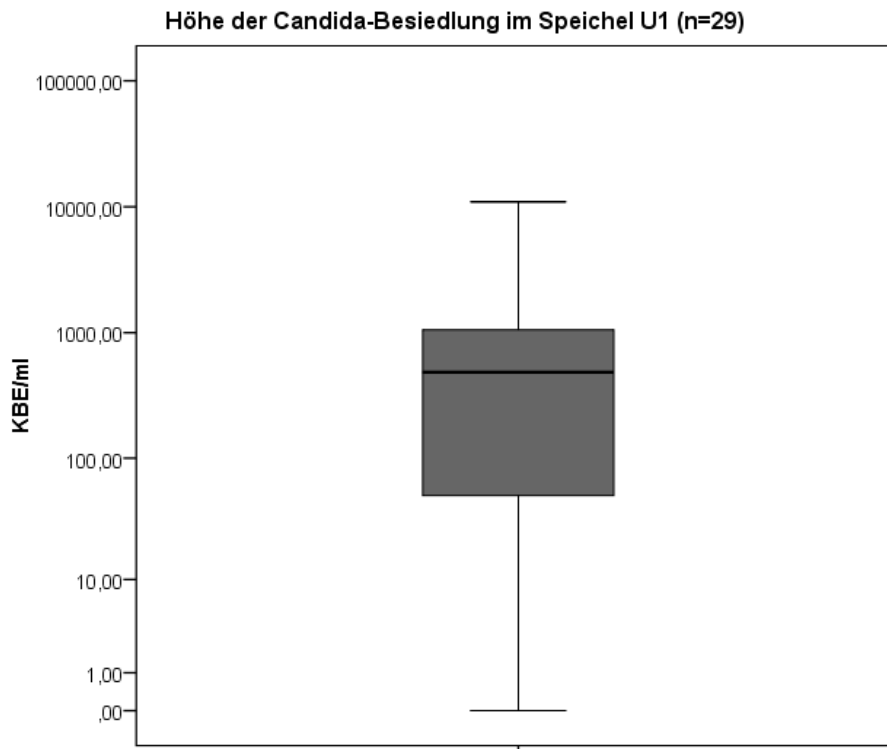


Abbildung 11: Höhe der Besiedlung mit Candida spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 29).

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurden 36 Hefepilz-Stämme isoliert. Es wurden 21 (58 %) *C. albicans*, zehn (28 %) *C. glabrata*, drei (8 %) *C. dubliniensis*, zwei (3 %) *C. kruzei* isoliert. Drei (8%) *Candida. spp.*-Stämme (zwei *C. glabrata*, ein *C. kruzei*) konnten nur mittels Chromagar und nicht mittels MALDI-TOF MS bestimmt werden, da sie sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr anzüchten ließen. Bei sieben (24 %) Patienten wurde eine Co-Besiedlung mit zwei *Candida spp.* nachgewiesen.

Unterteilt danach ob eine Besiedlung mit *C. albicans*, eine Co-Besiedlung mit *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans spp.* oder eine Besiedlung mit einer *non-C.albicans-spp.* vorlag, ergaben sich folgende Anteile: (Abbildung 12)

- *C. albicans*: 14 (48 %)
- Co-Besiedlung mit *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans spp.*: sieben (24 %)
- *Non-C. albicans*: acht (28 %)

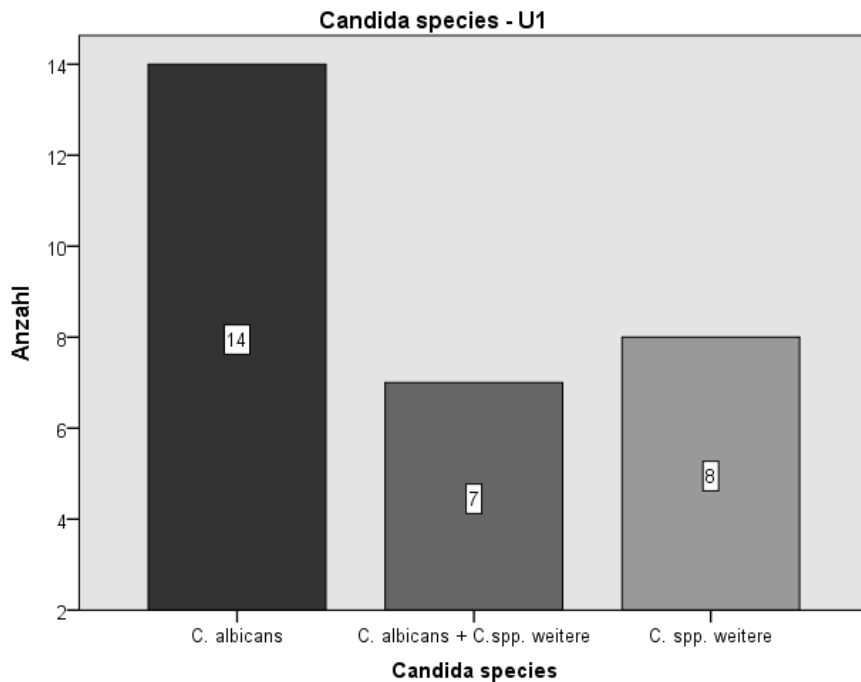


Abbildung 12: *Candida* spp. zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 36). Zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurde am häufigsten *C. albicans* isoliert.

Sensibilität der *Candida* species

Von den 36 Isolaten der Hefepilze wurden von 21 (57 %) Stämmen Sensibilitätstest gegenüber sechs Antimykotika durchgeführt. Von 11 getesteten *C. albicans*-Stämmen zeigten sich neun (82 %) resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol. Zwei reagierten (18%) sensibel auf Fluconazol. Einer (9 %) reagierte sensibel und einer (9 %) intermediär auf Voriconazol. Ein (9 %) Stamm zeigte sich resistent gegenüber Amphotericin B. Alle 11 (100 %) *C. albicans*-Stämme reagierten sensibel auf Micafungin. (Tabelle 6)

Patienten- ID	C. albicans MIC (ug/ml)										
	4	10	25	2	22	26	57	60	46	47	39
Antimykotikum											
Fluconazol	256	256	1,5	256	256	256	12	256	256	256	0,09
Voriconazol	32	32	0,05	32	32	32	0,75	32	32	32	0
Itraconazol	32	32	0,09	32	32	32	12	32	32	32	0,25
Posaconazol	32	32	0,06	32	32	32	32	32	32	32	0,09
Micafungin	0,01	0,01	0,01	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0,01
Amphotericin B	0,09	1	0,09	0,09	0,09	0,09	1,5	0,38	0,3	0,03	0,25

Tabelle 6: Sensibilitätstestung der isolierten *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1. Es zeigt sich eine überwiegende Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol,

Itraconazol und Posaconazol.

Von fünf getesteten *C. glabrata*-Stämmen reagierten drei (60 %) resistent, einer (40 %) sensibel und einer (40 %) intermediär auf Fluconazol. Zwei (40 %) Stämme reagierten resistent auf Voriconazol. Jeweils ein (20 %) Stamm reagierte resistent gegenüber Micafungin und Amphotericin B. Auf Itraconazol und Posaconazol reagierten vier (80 %) Stämme resistent. (Tabelle7)

C. glabrata MIC (ug/ml)						
Patienten- ID	10	52	53	39*	54*	
Antimykotikum						
Fluconazol	256	12	256	0,13	256	
Voriconazol	32	3	3	0	32	
Itraconazol	32	32	32	0	32	
Posaconazol	32	32	32	0	32	
Micafungin	0,01	0,06	0,01	0,01	0	
Amphotericin B	0,75	0,75	1,5	0,25	0,75	

Tabelle 7: Sensibilitätstestung der isolierten *C. glabrata*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar). Bis auf einen Stamm zeigte sich eine weitgehende Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Einer der getesteten *C. krusei*-Stämme reagierte resistent auf Fluconazol und sensibel auf Amphotericin B. Der andere *C. krusei*-Stamm reagierte resistent gegenüber Itraconazol und Posaconazol. (Tabelle 8)

C. krusei MIC (ug/ml)		
Patienten- ID	9	57*
Antimykotikum		
Fluconazol	256	16
Voriconazol	0,75	0,38
Itraconazol	0,75	32
Posaconazol	0,38	32
Micafungin	0,03	0
Amphotericin B	0,02	1,5

Tabelle 8: Sensibilitätstestung der isolierten *C. krusei*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1(*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar)

Bei drei Hefepilzen handelte es sich um *C. dubliniensis* (27, 29, 40). Davon zeigte sich

einer (33 %) sensibel gegenüber allen getesteten Antimykotika. Zwei (67 %) Isolate waren resistent gegenüber Itraconazol und Posaconazol. (Tabelle 9)

C. spp. weitere MIC (ug/ml)			
Patienten- ID	27	29	40
Antimykotikum			
Fluconazol	0,19	0,75	0
Voriconazol	0,01	0,03	0
Itraconazol	0,02	0,75	0,19
Posaconazol	0,02	0,13	0,06
Micafungin	0	0,01	0
Amphotericin B	0,25	0,03	0,09

Tabelle 9: Sensibilitätstestung weiterer *Candida spp.*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1. Hier zeigte sich vorwiegend ein sensibles Ansprechen auf die getesteten Antimykotika.

Die Analyse der Medianwerte (Q1; Q3) der jeweiligen MIC-Tests zu den einzelnen *Candida spp.*-Stämmen ergab, dass die zu U1 isolierten *C. albicans*-Stämme resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren. Auf Micafungin und Amphotericin B reagierten sie im Mittel sensibel. Die analysierten *C. glabrata*-Stämme zeigten sich im Median resistent gegenüber Fluconazol, Itraconazol und Posaconazol, sowie sensibel gegenüber Micafungin und Amphotericin B. Die untersuchten *C. kruzei*-Stämme reagierten resistent gegenüber Fluconazol und sensibel auf Amphotericin B. Zu den *C. dubliniensis*-Stämmen konnte hierzu aufgrund mangelnder Daten (EUCAST) keine Aussage getroffen werden. (Tabelle 10)

U1 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n=11)	256 (12; 256)	32 (0,8;32)	32 (12;32)	32 (32;32)	0,01 (0;0,01)	0,09 (0,1;0,4)
<i>C. glabrata</i> (n=5)	256 (6,2; 256)	3 (1,5;32)	32 (16;32)	32 (16;32)	0,01 (0,01;0,04)	0,75 (0,5;1,13)
<i>C. kruzei</i> (n=2)	136 (16;136)	0,6 (0,4;16,4)	16,4 (0,8;16,4)	16,2 (0,4;16,2)	0,02 (0;0,2)	0,8 (0,02;0,8)
<i>C. spp. weitere</i> (n=3)	0,2 (0;0,2)	0,01 (0;0,01)	0,2 (0,02;0,2)	0,06 (0,02;0,06)	0 (0;0)	0,09 (0,03;0,1)

Tabelle 10: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U1. Die

Übersicht zeigt, dass *C. albicans* und *C. glabrata* weitgehend resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren.

4.1.6 Mundbefund

API

Am Untersuchungszeitpunkt U1 wiesen 19 (28 %) der Patienten eine optimale, neun (13 %) eine gute, 11 (16 %) eine mäßige und sieben (10 %) eine unzureichende Mundhygiene auf. Bei 24 (34 %) Patienten konnten keine Daten erhoben werden. (Tabelle 11)

Approximalraum- Plaque- Index (API)	U1 (n=70)
optimal (0- 25 %)	19 (27 %)
gut (25 -39 %)	9 (13 %)
mäßig (40- 69 %)	11 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	7 (10 %)
keine Angabe	24 (34 %)

Tabelle 11: API-Indices zum Untersuchungszeitpunkt U1. Ein überwiegender Teil der Patienten zeigte eine gute oder optimale Mundhygiene.

4.2 Untersuchungszeitpunkt 2

4.2.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 war bei 19 (66 %) Patienten die Zunge besiedelt, bei 16 (55 %) Patienten die Wange und bei 21 (72 %) Patienten der Gaumen. (Abbildung 13)

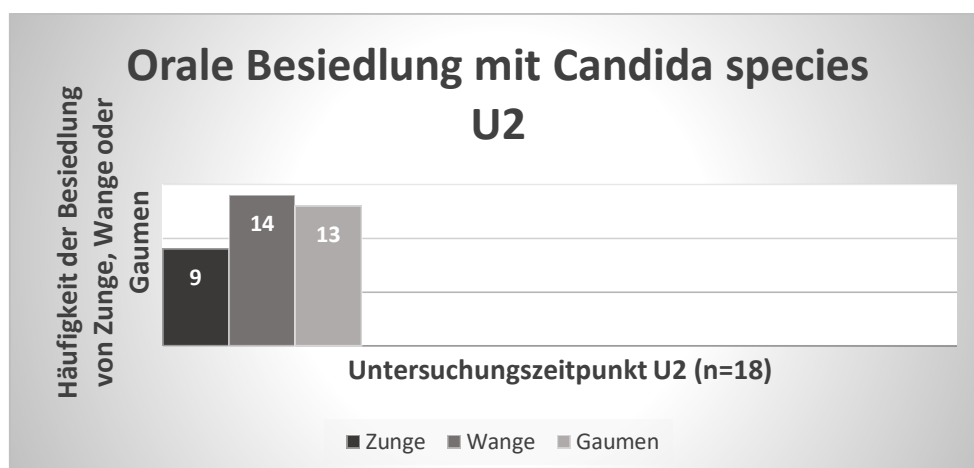


Abbildung 13: Zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigten 18 Patienten eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt fand sich am häufigsten eine Besiedlung der Wange.

4.2.2 Speichelfließrate

Bei 23 (41 %) Patienten wurde eine normale Speichelfließrate festgestellt. Eine Hyposalivation (SFR < 0,25 ml/min) wurde bei 33 (59 %) Patienten nachgewiesen. Von den Patienten mit einer Hyposalivation wiesen 14 (42 %) Patienten eine Hyposalivation Grad I (SFR= 0,1- 0,25 ml/min), fünf (15 %) Patienten eine Hyposalivation Grad II (SFR = ≤0,1 ml/min) und 14 (42 %) Patienten eine Hyposalivation Grad III (SFR = 0 ml/min) auf. (Abbildung 14)

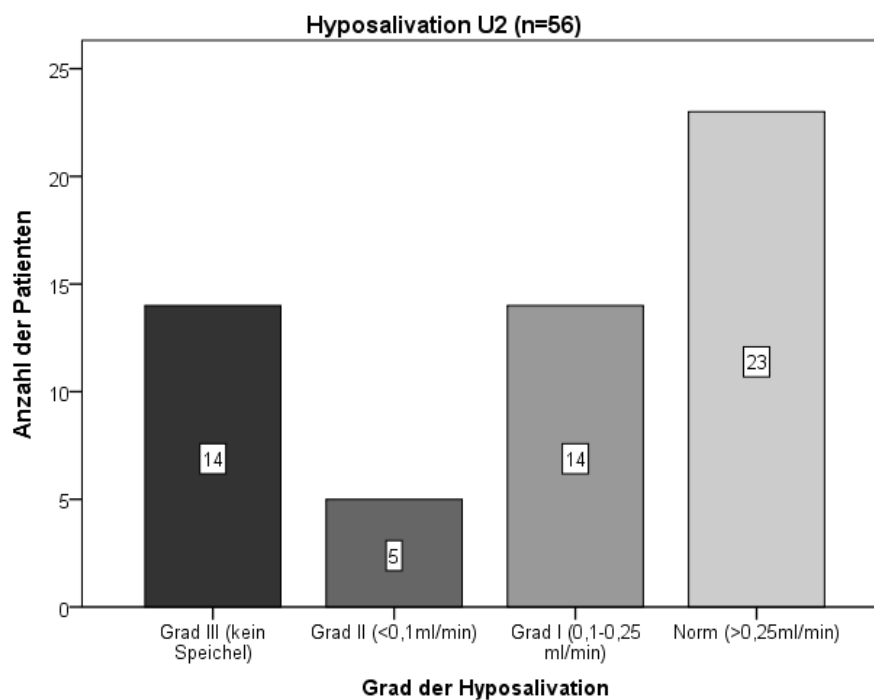


Abbildung 14: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 56). Zu sehen ist, dass es insgesamt mehr Patienten mit einer Hyposalivation als Patienten mit einer Normsalivation gibt.

Der Median der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U2 an Tag 100 lag bei 0,24 (Q1= 0,4; Q3= 0,5). (Abbildung 15)

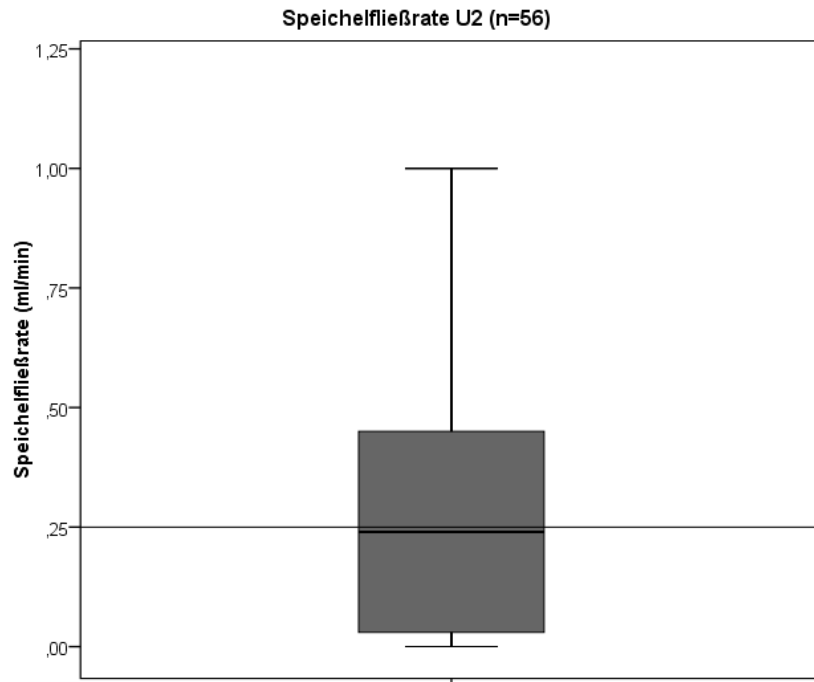


Abbildung 15: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 56). Dargestellt ist bei 0,25 ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

4.2.3 pH-Wert des Speichels

Bei 42 (75 %) Patienten war eine Untersuchung des pH-Wertes auf Grund der Mindestmenge des Speichels von $\geq 0,05$ ml möglich. Bei 14 (25 %) Patienten war keine pH-Wert Messung des Speichels möglich. Im Median lag ein Speichel-pH-Wert von 6,4 (Q1=5,6; Q3=6,7) vor.

4.2.4 Candida species

Besiedlung mit Candida species und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit Candida species im Speichel

Von 56 Patienten zu U2 wurde bei 18 (32 %) eine Besiedlung mit Hefepilzen festgestellt. Dabei lag die Menge an KBE pro Milliliter im Speichel im Median bei 2432,00 KBE/ml (Q1= 0,75 KBE; Q3= 45199,75 KBE/ml). (Abbildung 16)

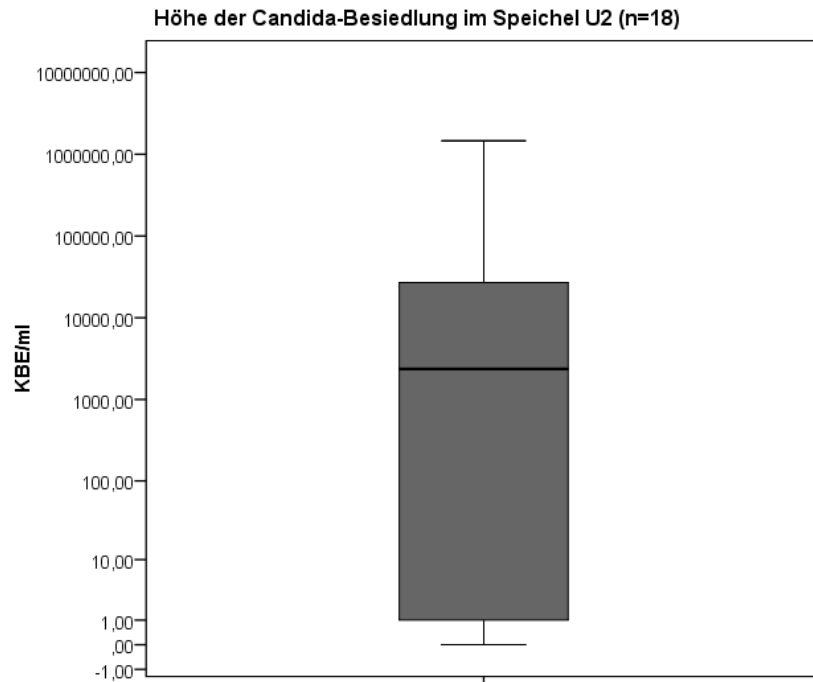


Abbildung 16: Höhe der Besiedlung mit *Candida* spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 18).

Zu U2 wurden insgesamt 21 einzelne Hefepilz-Stämme isoliert. Dabei wurde sechs (29 %) Mal *C. albicans* gefunden. Sieben (33 %) Mal konnte *C. glabrata* isoliert werden. *C. dubliensis* wurde zwei (9 %) Mal nachgewiesen. *Saccharomyces cerevisiae* und *C. krusei* fand sich jeweils einmal (5 %). Viermal (19 %) konnte nicht mittels MALDI-TOF MS, sondern nur per Chromagar analysiert werden um welche spezielle Hefepilzart es sich handelte (einmal (5 %) *C. albicans*, dreimal (14 %) *C. krusei*), da sich diese Stämme zum Zeitpunkt der Analyse mittels MALDI-TOF MS nicht mehr anzüchten ließen. In drei (17 %) von 18 (100 %) Fällen wurde eine Doppelbesiedlung nachgewiesen.

Unterteilt danach ob eine Besiedlung mit *C. albicans*, eine Co-Besiedlung mit *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans-spp.* oder eine reine Besiedlung mit *non-C.albicans-spp.* vorlag, ergaben sich folgende Anteile: (Abbildung 17)

- *C. albicans*: fünf (28 %)
- Co-Besiedlung *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans spp.*: eins (6 %)
- *Non-C. albicans*: 12 (67 %)

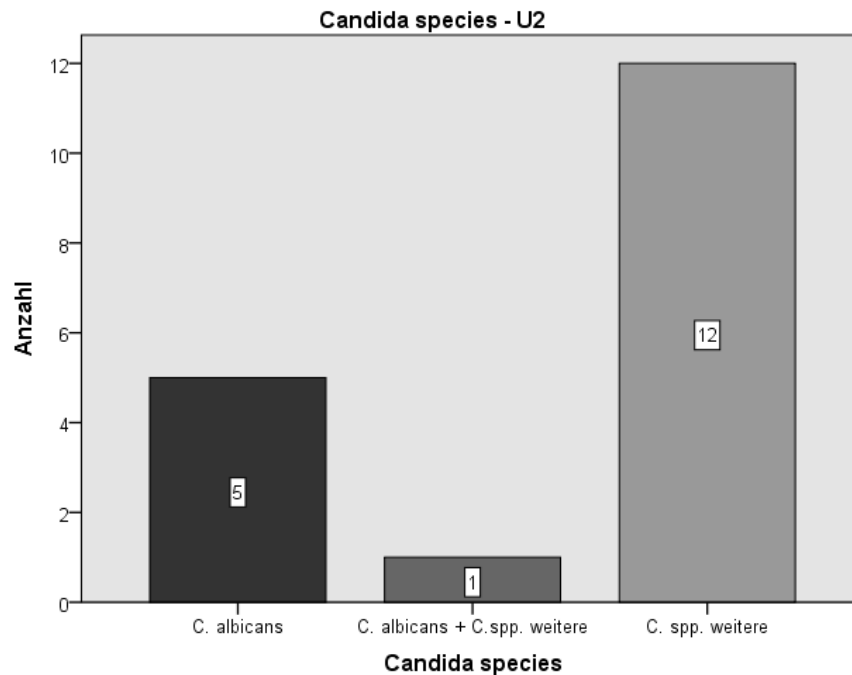


Abbildung 17: *Candida spp.* zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 21). Zum Untersuchungszeitpunkt U2 wurden am häufigsten *Candida spp.* isoliert, die nicht *C. albicans* waren.

Sensibilität der isolierten *Candida species*

Von den 21 gefundenen Hefepilz-Stämmen konnten 12 (57 %) auf ihre Sensibilität hin untersucht werden.

Zwei (27, 2) der drei getesteten *C. albicans*-Stämme zeigten sich resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol. Sensibel waren sie gegenüber Micafungin und Amphotericin B. Einer (47*) zeigte sich resistent gegenüber Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Amphotericin B. Auf Micafungin reagierte er sensibel. (Tabelle 12)

Antimykotikum	C. albicans MIC (ug/ml)		
	27	2	47*
Fluconazol	256	256	32
Voriconazol	32	32	1
Itraconazol	32	32	32
Posaconazol	32	32	32
Micafungin	0,006	0,004	0
Amphotericin B	0,5	0,064	32

Tabelle 12: Sensibilitätstestung der *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Es zeigt sich eine durchgehende

Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Von den fünf getesteten *C. glabrata*-Stämmen zeigten sich zwei (40 %) resistent gegenüber Fluconazol. Drei (60 %) zeigten ein intermediäres Verhalten. Zwei (40 %) Stämme waren gegenüber Voriconazol und Posaconazol resistent. Auf Itraconazol reagierten vier (80 %) Stämme resistent. Alle fünf Stämme zeigten sich sensibel gegenüber Micafungin. Bis auf einen (20 %) Stamm zeigten sich alle sensibel gegenüber Amphotericin B. (Tabelle 13)

C. glabrata MIC (ug/ml)					
Patienten- ID	5	7	10	49	46
Antimykotikum					
Fluconazol	8	12	8	256	256
Voriconazol	0,5	0,5	0,5	32	32
Itraconazol	32	1,5	32	32	32
Posaconazol	1	2	1,5	32	32
Micafungin	0,01	0,01	0	0	0
Amphotericin B	00,1,25	0,25	0,3	2	0,4

Tabelle 13: Sensibilitätstestung der C. glabrata-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2. Zwei Stämme zeigten sich eindeutig resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Von den vier isolierten *C. kruzei*-Stamm zeigte sich einer sensibel gegenüber Amphotericin B. Einer (52*) reagierte resistent gegenüber Itraconazol und Amphotericin B und einer (57*) reagierte resistent auf Micafungin. (Tabelle 14)

C. kruzei MIC (ug/ml)				
Patienten- ID	7	57*	52*	42*
Antimykotikum				
Fluconazol	48	0,25	16	0,3
Voriconazol	0,38	0,01	0,38	0
Itraconazol	16	0,06	32	0,3
Posaconazol	0,38	0,02	4	0
Micafungin	0,09	32	0	0
Amphotericin B	0,19	0,25	1	0,1

*Tabelle 14: Sensibilitätstestung der C. kruzei-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2 (*Artbestimmung nur mittels Chromagar möglich)*

Die Auswertung der Medianwerte (Q1; Q3) der jeweiligen MIC-Tests zu den einzelnen *Candida spp.*-Stämmen ergab, dass die zu U2 isolierten *C. albicans*-Stämme resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren. Auf Micafungin und Amphotericin B reagierten beide sensibel. Die untersuchten *C. glabrata*-Stämme reagierten im Mittel resistent gegenüber Fluconazol und Itraconazol und sensibel gegenüber Micafungin und Amphotericin B. Die untersuchten *C. kruzei*-Stämme reagierten sensibel auf Amphotericin B. (Tabelle 15)

U2 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n= 3)	256 (32;256)	32 (1;32)	32 (32;32)	32 (32;32)	0,004 (0;0,004)	0,5 (0,1;0,5)
<i>C. glabrata</i> (n= 5)	12 (8;256)	0,05 (0,1;32)	32 (16;8;32)	2 (1,3;32)	0 (0;0,01)	0,3 (0,2;1,2)
<i>C. kruzei</i> (n= 4)	8,2 (0,3;40)	0,2 (0,003;0,4)	8,2 (0,1;3)	0,2 (0,005;3,1)	0,05 (0;24,02)	0,2 (0,12)

Tabelle 15: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U2. Die Übersicht zeigt, dass *C. albicans* und *C. glabrata* größtenteils resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren.

4.2.5 Mundbefund

API

Am Untersuchungszeitpunkt U2 wiesen 19 (34 %) der Patienten eine optimale, neun (16 %) eine gute, neun (16 %) eine mäßige und sieben (13 %) eine unzureichende Mundhygiene auf. Bei 18 (32 %) Patienten konnten keine Daten erhoben werden. (Tabelle 16)

Approximalraum-Plaques-Index (API)	U2 (n= 56)
optimal (0- 25 %)	19 (34 %)
gut (25- 39 %)	9 (16 %)
mäßig (40- 69 %)	9 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	1 (2 %)
keine Angabe	18 (32 %)

Tabelle 16: API-Indices zum Untersuchungszeitpunkt U2. Ein Großteil der Patienten zeigte

eine gute oder optimale Mundhygiene.

4.3 Untersuchungszeitpunkt 3

4.3.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

Zum Untersuchungszeitpunkt U3 war bei 14 (34 %) Patienten die Zunge besiedelt, bei 16 (39 %) Patienten die Wange und bei 18 (39 %) Patienten der Gaumen. (Abbildung 18)

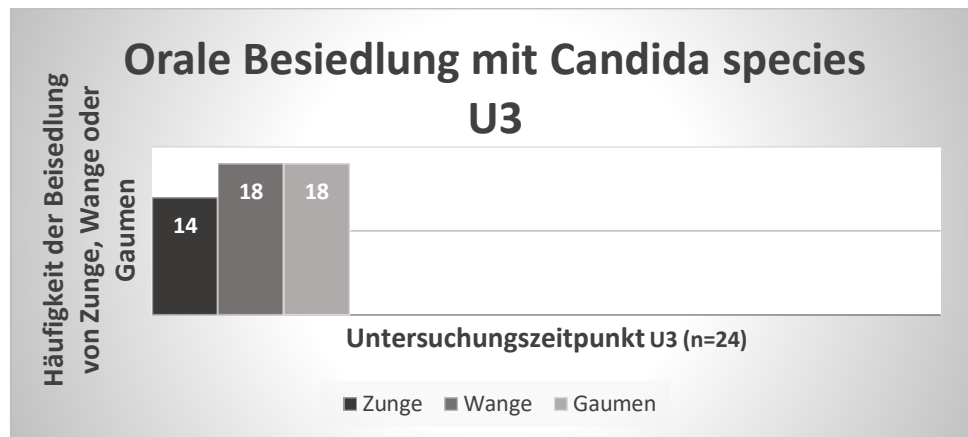


Abbildung 18: Zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigten 24 Patienten eine orale Besiedlung mit *Candida* spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich gleich häufig eine Besiedlung von Wange und Gaumen.

4.3.2 Speichelfließrate

Bei 24 (59 %) Patienten wurde eine normale Speichelfließrate festgestellt. Eine Hyposalivation (SFR < 0,25 ml/min) wurde bei 17 (41 %) Patienten nachgewiesen. Von den Patienten mit einer Hyposalivation wiesen sieben (42 %) Patienten eine Hyposalivation Grad I (SFR= 0,1- 0,25 ml/min), ein (6 %) Patient eine Hyposalivation Grad II (SFR = ≤0,1 ml/min) und neun (53 %) Patienten eine Hyposalivation Grad III (SFR = 0 ml/min.) (Abbildung 19)

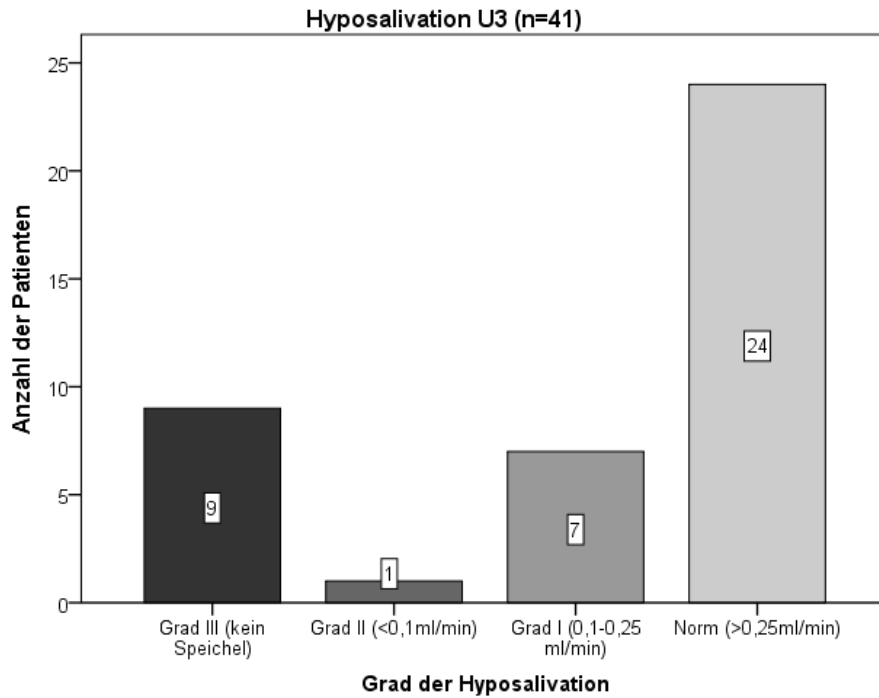


Abbildung 19: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 41).

Der Median der SFR zu U3 lag bei 0,34 ml/min (Q1= 0,06; Q3= 0,53). (Abbildung 20)

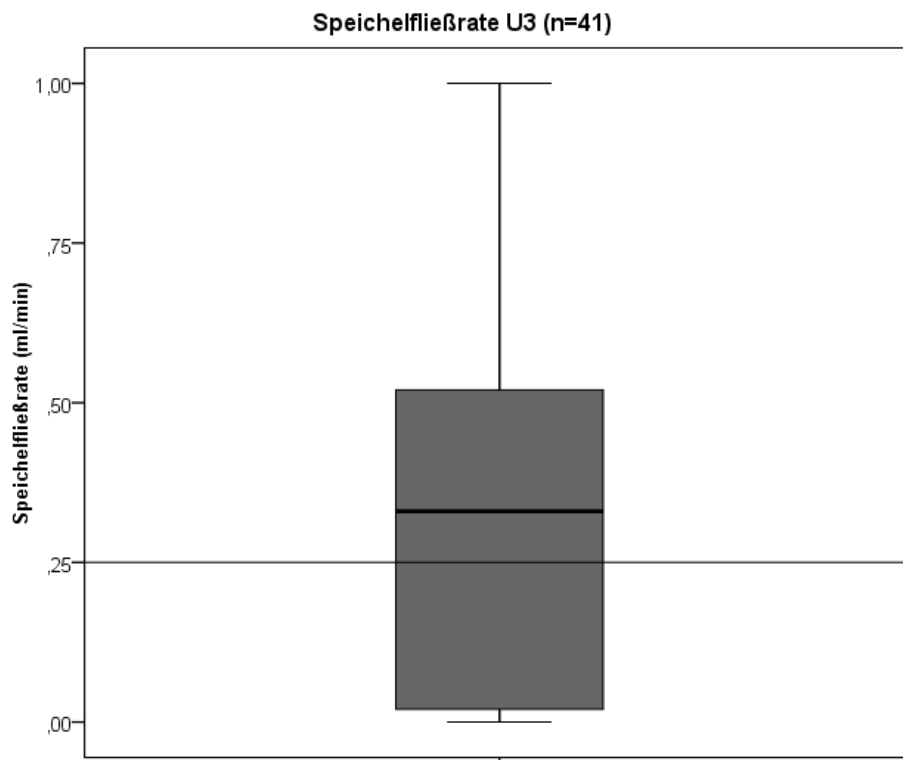


Abbildung 20: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 41). Dargestellt ist bei 0,25 ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

4.3.3 pH-Wert des Speichels

Bei 32 (78 %) Patienten war eine Untersuchung des pH-Wertes auf Grund der Mindestmenge des Speichels von $\geq 0,05\text{ml}$ möglich. Bei neun (22 %) Patienten war keine pH-Wert Messung des Speichels möglich. Im Median lag ein pH-Wert des Speichels von 6,4 (Q1= 0,0; Q3= 6,7) vor.

4.3.4 Candida species

Besiedlung mit *Candida species* und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida species* im Speichel

Von 41 Patienten zu U3 wurde bei 24 (59 %) eine Besiedlung mit Hefepilzen gefunden. Dabei lag die Menge an KBE/ml im Speichel im Median bei 1406,00KBE/ml (Q1= 0,00 KBE/ml; Q3= 10850,00 KBE/ml) (Abbildung 21)

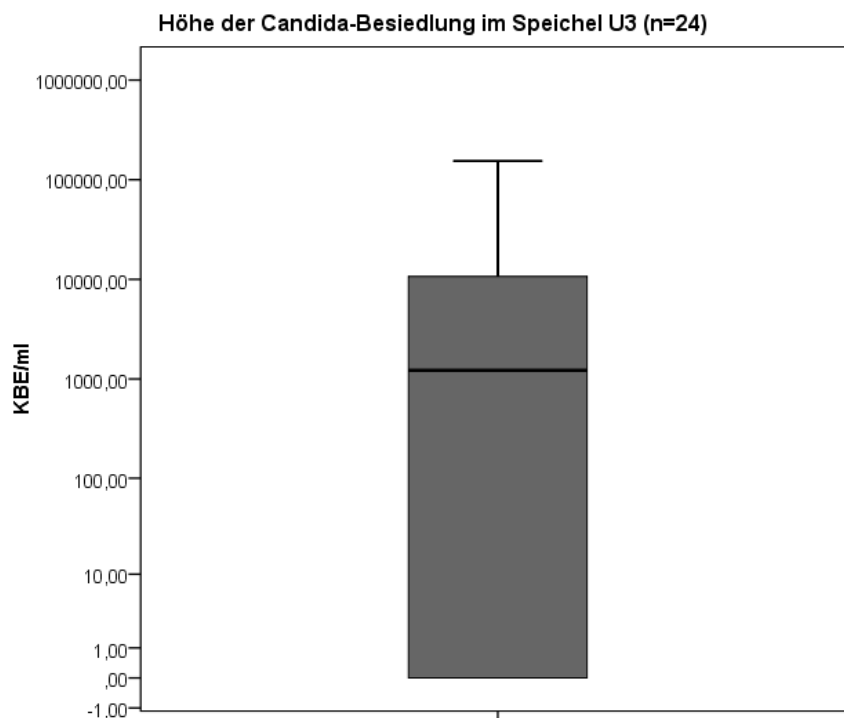


Abbildung 21: Höhe der Besiedlung mit *Candida spp.* im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 24).

Candida species

Zu U3 wurden insgesamt 32 Hefe-Stämme gefunden. Dabei wurde insgesamt 14 (44 %) Mal *C. albicans* isoliert. 12 (38 %) Mal *C. glabrata*. Jeweils einmal (3 %) *Pichia manshurica*, *Kluyveromyces marxianus*, *Clavispora lusitaniae* und *C. dubliniensis*. Zwei (6%) isolierte *C. spp.* konnten im Nachhinein nicht näher mittels MALDI-TOF MS,

sondern nur per Chromoagar (zweimal (6 %) *C. albicans*) analysiert werden. Bei acht (33 %) Patienten konnte eine Doppelbesiedlung festgestellt werden.

Unterteilt danach ob eine Besiedlung mit *C. albicans*, eine Co-Besiedlung mit *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans-spp.* oder eine reine *non-C. albicans*-Besiedlung vorlag, ergaben sich folgende Anteile: (Abbildung 22)

- *C. albicans*: neun (38 %)
- Co-Besiedlung *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans-spp.*: fünf (21 %)
- *Non-C. albicans*: zehn (42 %)

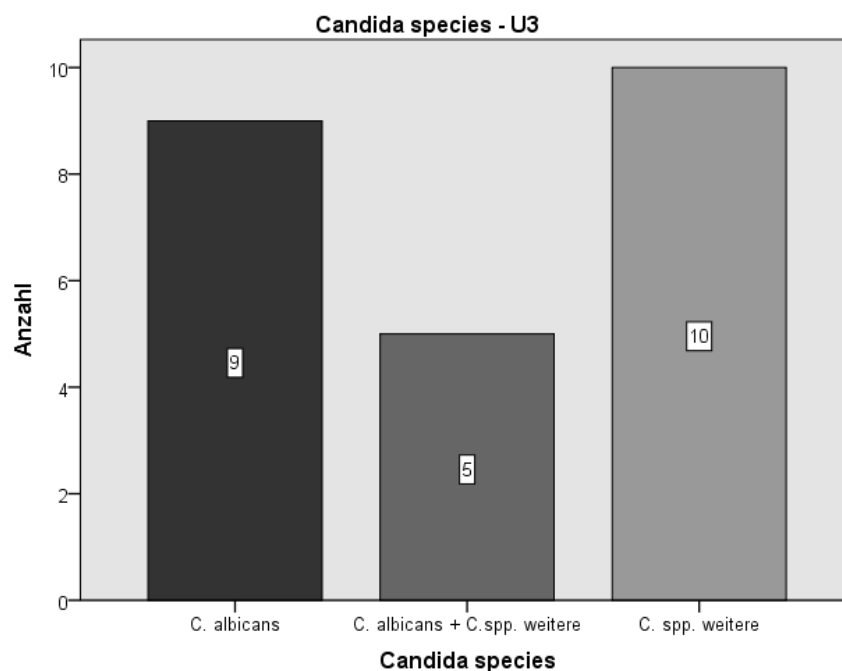


Abbildung 22: *Candida spp.* zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 32). Zum Untersuchungszeitpunkt U3 annähernd gleich viele *C. albicans* und *non-C. albicans*-Stämme isoliert.

Sensibilität der *Candida species*

Von den 32 gefundenen Hefe-Stämmen konnten 18 (56 %) auf ihre Sensibilität hin untersucht werden.

Von den acht getesteten *C. albicans*-Stämmen zeigten sich sieben (88 %) resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol. Ein (13 %) Stamm sprach sensibel auf Fluconazol und intermediär auf Voriconazol an. Alle (100 %) Stämme reagierten sensibel auf Micafungin. Zwei (25 %) erwiesen sich als resistent gegenüber Amphotericin B, die übrigen sechs (75 %) reagierten sensibel auf

Amphotericin B. (Tabelle 17)

Patienten- ID	C. albicans MIC (ug/ml)							
	5	14	25	49	46	45	65*	37*
Antimykotikum								
Fluconazol	48	256	1	256	256	256	256	256
Voriconazol	32	32	0,05	32	32	32	32	32
Itraconazol	32	32	0,25	32	32	32	32	32
Posaconazol	32	32	0,05	32	32	32	32	32
Micafungin	0	0,01	0,01	0,01	0	0	0,004	0,006
Amphotericin B	0,13	0,09	0,09	1,5	0,19	0,5	0,75	1,5

Tabelle.17: Sensibilitätstestung der C. albicans-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Ein Großteil der getesteten C. albicans-Stämme zeigte sich hierbei als resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Von den fünf untersuchten C. glabrata- Stämmen waren zwei (40 %) resistent gegenüber Fluconazol. Die übrigen drei (60 %) zeigten ein intermediäres Ansprechen. Gegenüber Voriconazol und Posaconazol zeigte sich ein (20 %) Stamm resistent. Gegenüber Itraconazol zwei (40 %) Stämme. Jeweils einer (20 %) reagierte resistent auf Micafungin und einer auf Amphotericin B. (Tabelle 18)

Patienten- ID	C. glabrata MIC (ug/ml)				
	5	7	10	11	41
Antimykotikum					
Fluconazol	6	0,04	24	6	256
Voriconazol	0,38	0,01	0,5	0,38	32
Itraconazol	1	0,13	2	32	32
Posaconazol	1	0,06	2	1,5	32
Micafungin	0	0,06	0,01	0,01	0,01
Amphotericin B	0,25	0,03	0,38	0,38	1,5

Tabelle 18: Sensibilitätstestung der C. glabrata- Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3. Ein Stamm zeigte sich durchgehend resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Der getestete C. kruzei-Stamm reagierte sensibel auf Amphotericin B. (Tabelle 19)

C. kruzei MIC (ug/ml)	
Patienten- ID	21
Antimykotikum	
Fluconazol	32

Voriconazol	0,13
Itraconazol	0,19
Posaconazol	0,25
Micafungin	0
Amphotericin B	0,05

Tabelle 19: Sensibilitätstestung des *C. kruzei*-Stamms zum Untersuchungszeitpunkt U3.

Der getestete *C. dubliniensis*- Stamm (11) zeigte sich bis auf Voriconazol gegenüber allen Antimykotika sensibel. Auf Voriconazol reagierte er intermediär. Zu den restlichen Hefepilz-Stämmen (7, 21) (*Pichia manshurica*, *Kluyveromyces marxianus*, *Clavispora lusitaniae*) konnte aufgrund fehlender Referenzwerte (EUCAST) keine Aussage gemacht werden. (Tabelle 20)

Patienten- ID	C. spp. weitere MIC (ug/ml)			
	7	11	21	21
Antimykotikum				
Fluconazol	0,38	1	0,5	32
Voriconazol	0,32	0,23	0,032	0,125
Itraconazol	0,125	0,008	0,19	0,19
Posaconazol	0,032	0,032	0,064	0,25
Micafungin	0,012	0,016	0,016	0,002
Amphotericin B	0,023	0,012	0,19	0,047

Tabelle 20: Sensibilitätstestung weiterer *Candida* spp.-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3.

Die Auswertung der Medianwerte der jeweiligen MIC-Tests zu den einzelnen *Candida* spp.-Stämmen ergab, dass die zu U3 isolierten *C. albicans*-Stämme resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren. Auf Micafungin und Amphotericin B reagierten sie sensibel. Die untersuchten *C. glabrata*-Stämme waren im Mittel resistent gegenüber Fluconazol und sensibel gegenüber Micafungin und Amphotericin B. Der untersuchte *C. kruzei*-Stamm reagierte sensibel auf Amphotericin B. (Tabelle 21)

U3 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n= 8)	256 (100;256)	32 (32;32)	32 (32;32)	32 (32;32)	0,005 (0;01)	0,35 (0,1;1,3)

C. glabrata (n= 5)	6 (0,02;140)	0,4 (0,2;16,3)	2 (0,6;32)	1,5 (0,5;17)	0,01 (0,01;0,04)	0,4 (0,1;0,9)
C. kruzei (n= 1)	32 (32;32)	0,1 (0,1;0,1)	0,2 (0,2;0,2)	0,3 (0,3;0,3)	0 (0;0)	0,1 (0,1;0,1)
C. spp. weitere (n= 4)	0,8 (0,4;24,3)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,04;0,2)	0,05 (0,03;0,2)	0,01 (0,01;0,02)	0,04 (0,02;0,2)

Tabelle 21: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U3. Die getesteten *C. albicans*-Stämme zeigten sich als resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

4.3.5 Mundbefund

Am Untersuchungszeitpunkt U3 wiesen 15 (37 %) der Patienten eine optimale, fünf (12%) eine gute, 11 (27 %) eine mäßige und sieben (17 %) eine unzureichende Mundhygiene auf. Bei 14 (34 %) Patienten konnten keine Daten erhoben werden. (Tabelle 22)

Approximalraum- Plaque- Index (API)	U3 (n= 41)
optimal (0- 25 %)	15 (37 %)
gut (25- 39 %)	5 (12 %)
mäßig (40- 69 %)	4 (10 %)
unzureichend (70- 100 %)	3 (7 %)
keine Angabe	14 (34 %)

Tabelle 22: API zum Untersuchungszeitpunkt U3. Die meisten der hierzu untersuchten Patienten zeigten eine gute oder optimale Mundhygiene.

4.4 Untersuchungszeitpunkt 4

4.4.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 war bei acht (42 %) Patienten die Zunge besiedelt, bei 10 (53%) Patienten die Wange und bei 11 (58 %) Patienten der Gaumen. (Abbildung 23)

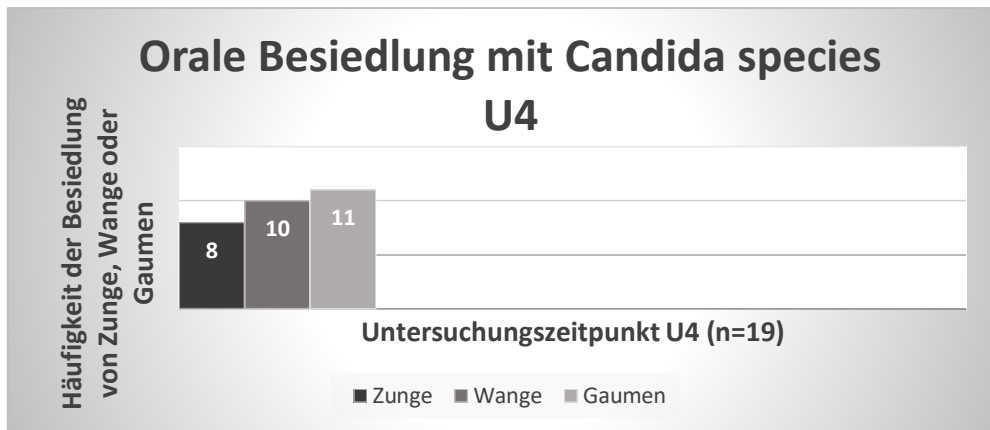


Abbildung 23: Zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigten 19 Patienten eine orale Besiedlung mit Candida spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich am häufigsten eine Besiedlung des Gaumens.

4.4.2 Speichelfließrate

Bei 20 (65 %) Patienten wurde eine normale Speichelfließrate festgestellt. Eine Hyposalivation (SFR < 0,25 ml/min) wurde bei 11 (35 %) Patienten nachgewiesen. Von den Patienten mit einer Hyposalivation wiesen sieben (64 %) Patienten eine Hyposalivation Grad I (SFR= 0,1-0,25 ml/min), ein (9 %) Patienten eine Hyposalivation Grad II (SFR = ≤ 0,1 ml/min) und drei (27 %) Patienten eine Hyposalivation Grad III (SFR = 0 ml/min.) (Abbildung 24)

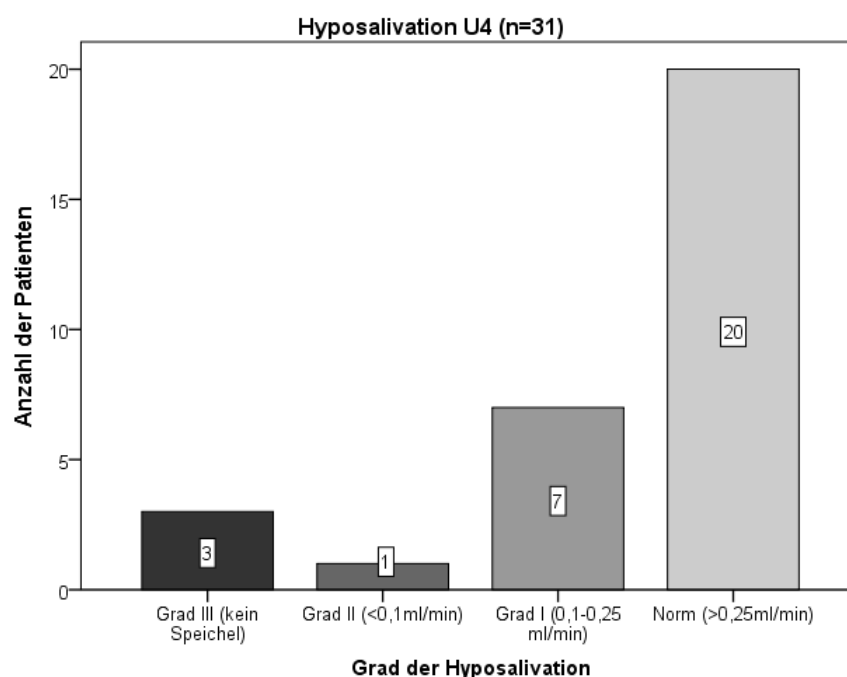


Abbildung 24: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 31). Mehr als die Hälfte

der Patienten zeigte eine normwertige SFR.

Der Median der SFR zu U4, 365 Tage nach der allogenen Stammzelltransplantation, lag bei 0,40 ml/min (Q1= 0,14; Q3= 0,74). (Abbildung 25)

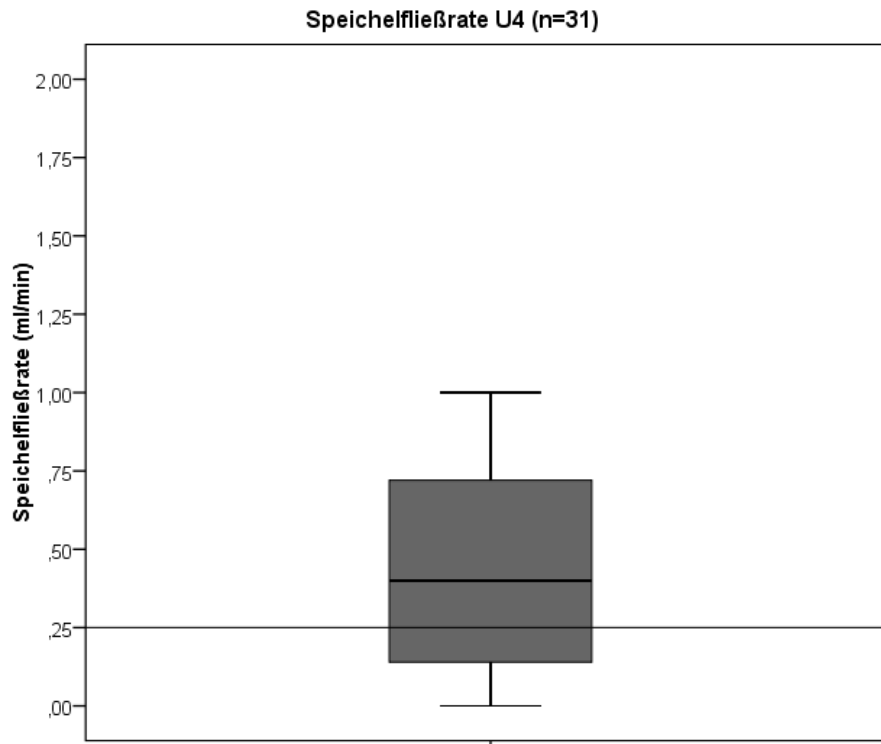


Abbildung 25: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 31). Dargestellt ist bei 0,25ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

4.4.3 pH-Wert des Speichels

Zum Untersuchungszeitpunkt 4 zeigte sich ein Medianwert des Speichel-pH-Werts von 6,5 (Q1= 5,5; Q3= 7,0). Bei drei (10 %) Patienten war keine pH-Wert Messung des Speichels möglich aufgrund der Mindestmenge von $\geq 0,05$ ml.

4.4.4 Candida species

Besiedlung mit Candida species und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit Candida species im Speichel

Von 31 Patienten zu U4 wurde bei 19 (61 %) eine Besiedlung mit Hefepilzen gefunden. Dabei lag die Menge an KBE/ml im Speichel im Median bei 700,00 KBE/ml (Q1= 100,00KBE/ml; Q3= 12233,00 KBE/ml) (Abbildung 26)

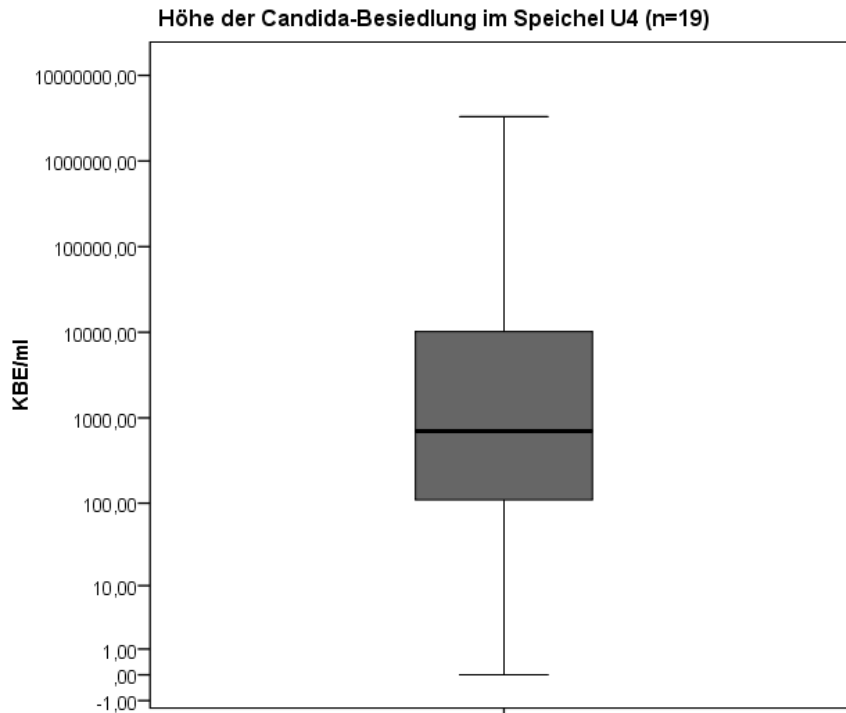


Abbildung 26: Höhe der Besiedlung mit *Candida* spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 19).

Candida species

Zu U4 wurden insgesamt 21 Hefepilz-Stämme gefunden. Darunter waren 14 (67 %) *C. albicans*-Stämme. Drei (14 %) Mal *C. glabrata*. Jeweils einmal (5 %) *C. dubliniensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *C. kefyr*. Bei einem (5 %) Patienten zeigte sich eine Doppelbesiedlung.

Unterteilt danach ob eine Besiedlung mit *C. albicans*, eine Co-Besiedlung mit *C. albicans* und einer weiteren *non-C. albicans* spp. oder eine reine Besiedlung durch einen *non-C. albicans* spp.-Stamm vorlag, ergaben sich folgende Anteile: (Abbildung 27)

- *C. albicans*: 11 (58 %)
- Co-Besiedlung *C. albicans* und eine weitere *non-C. albicans* spp.: zwei (11 %)
- *Non-C. albicans*: sechs (32 %)

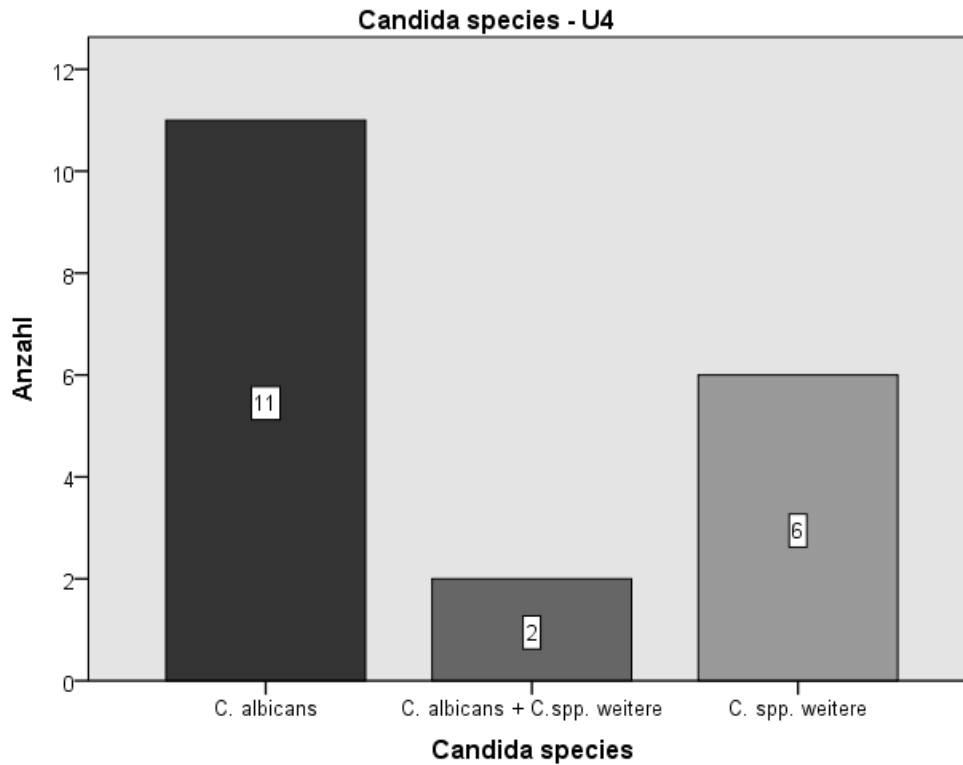


Abbildung 27: *Candida spp.* zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 21). Zum Untersuchungszeitpunkt U4 wurde am häufigsten *C. albicans* isoliert.

Sensibilität der *Candida species*

Von den 21 gefundenen Hefepilz-Stämmen konnten 14 (67 %) auf ihre Resistenzlage hin untersucht werden.

Von den acht getesteten *C. albicans*-Stämmen zeigte sich alle gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol resistent. Drei (38 %) waren resistent gegenüber Amphotericin B. Alle reagierten sensibel gegenüber Micafungin. (Tabelle 23)

Patienten- ID	<i>C. albicans</i> MIC (ug/ml)							
	5	53	51	46	69	39	32	38*
Antimykotikum								
Fluconazol	256	256	256	256	256	256	12	256
Voriconazol	32	32	32	32	32	32	0,25	32
Itraconazol	32	0,5	32	32	32	32	32	32
Posaconazol	32	32	32	32	32	32	4	32
Micafungin	0	0	0	0	0	0,01	0,02	0
Amphotericin B	0,09	0,19	1	0,5	0,75	0,5	1,5	2

Tabelle 23: Sensibilitätstestung der *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U4

(*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Alle getesteten *C. albicans*-Stämme zeigten sich resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Von den fünf getesteten *C. glabrata*-Stämmen waren zwei (40 %) resistent gegenüber Fluconazol. Drei (60 %) reagierten intermediär. Vier (80 %) reagierten resistent gegenüber Itraconazol. Zwei (40%) gegenüber Posaconazol. Jeweils einer (20 %) zeigte sich gegenüber Voriconazol, Micafungin und gegenüber Amphotericin B resistent. (Tabelle 24)

C. glabrata MIC (ug/ml)					
Patienten- ID	5	6	53	68	56
Antimykotikum					
Fluconazol	12	6	8	256	64
Voriconazol	0,5	0,19	0,64	32	4
Itraconazol	32	32	3	32	32
Posaconazol	1	2	0,38	32	32
Micafungin	0,01	0,47	0,01	0,01	0
Amphotericin B	0,19	0,13	0,75	2	0,75

Tabelle 24: Sensibilitätstestung der *C. glabrata*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U4. Es zeigte sich insgesamt ein inhomogenes Bild an Resistenzen.

Der analysierte *Saccharomyces cerevisiae*-Stamm (6) zeigte sich resistent gegenüber Itraconazol. (Tabelle 25)

C. spp. weitere MIC (ug/ml)	
Patienten- ID	6
Antimykotikum	
Fluconazol	6
Voriconazol	0,19
Itraconazol	32
Posaconazol	2
Micafungin	0,05
Amphotericin B	0,13

Tabelle 25: Sensibilitätstestung eines weiteren *Candida* spp.-Stamm zum Untersuchungszeitpunkt U4. Dieser zeigte sich resistent gegenüber Itraconazol.

Die Analyse der Medianwerte der jeweiligen MIC-Tests zu den einzelnen *Candida* spp.-Stämmen ergab, dass die zu U4 isolierten *C. albicans*-Stämme gegenüber Fluconazol,

Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol resistent waren. Auf Micafungin und Amphotericin B reagierten die getesteten *C. albicans*-Stämme im Mittel sensibel. Die untersuchten *C. glabrata*-Stämme zeigten sich im Durchschnitt resistent gegenüber Fluconazol, Itraconazol und Micafungin und sensibel gegenüber Amphotericin B. Der getestete *Saccharomyces cerevisiae*-Stamm zeigte sich resistent gegenüber Itraconazol. (Tabelle 26)

U4 - Sensibilität Median Q1; Q3 (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n= 8)	256 (256;256)	32 (32;32)	32 (11;32)	32 (32;32)	0 (0;0,01)	0,6 (0,3;1,4)
<i>C. glabrata</i> (n= 5)	12 (7;160)	0,6 (0,3;2)	32 (17,5;32)	2 (0,7;32)	0,1 (0,01;0,2)	0,8 (0,2;0,1)
<i>C. spp.</i> weitere (n=1)	6 (6;6)	0,2 (0,2;0,2)	32 (32;32)	2 (2;2)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)

Tabelle 26: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U4. Gegenüber Itraconazol zeigten sich alle *Candida*-Stämme im Median resistent.

4.4.5 Mundbefund

API

Am Untersuchungszeitpunkt U4 wiesen 12 (39%) der Patienten eine optimale, vier (13%) eine gute, fünf (16%) eine mäßige und vier (13%) eine unzureichende Mundhygiene auf. Bei sechs (19%) Patienten konnten keine Angaben erhoben werden. (Tabelle 27)

Approximalraum-Plaque-Index (API)	U4 (n= 31)
optimal (0- 25 %)	12 (39 %)
gut (25- 39 %)	4 (13 %)
mäßig (40- 69 %)	5 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	4 (13 %)
keine Angabe	6 (19 %)

Tabelle 27: API-Index zum Untersuchungszeitpunkt 4. Die meisten Patienten zeigten eine gute oder optimale Mundhygiene.

4.5 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte untereinander

4.5.1 Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

Zunge

Zu U1 wurde bei 19 (66 %) Patienten, zu U2 bei neun (50 %) Patienten, zu U3 bei 14 (58 %) Patienten und zu U4 bei acht (42 %) Patienten auf der Zunge eine *Candida spp.*-Besiedlung nachgewiesen. Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zeigte sich kein Unterschied der *Candida spp.*-Besiedlung der Zunge. (*Mc-Nemar-Test*) (Abbildung 27)

- U1 zu U2: $p= 0,625$
- U1 zu U3: $p= 1,000$
- U1 zu U4: $p= 1,000$
- U2 zu U3: $p= 0,125$
- U2 zu U4: $p= 1,000$
- U3 zu U4: $p= 1,000$

Wange

Zu U1 wurde bei 16 (55 %) Patienten, zu U2 bei 14 (78 %) Patienten, zu U3 bei 18 (75 %) Patienten und zu U4 bei zehn (53 %) Patienten an der Innenseite der Wange eine *Candida spp.*-Besiedlung nachgewiesen. Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zeigte sich kein Unterschied der *Candida spp.*-Besiedlung der Wange. (*Mc-Nemar-Test*) (Abbildung 27)

- U1 zu U2: $p= 0,500$
- U1 zu U3: $p= 0,375$
- U1 zu U4: $p= 1,000$
- U2 zu U3: $p= 1,000$
- U2 zu U4: $p= 0,375$
- U3 zu U4: $p= 1,000$

Gaumen

Zu U1 wurde bei 21 (72 %) Patienten, zu U2 bei 13 (72%) Patienten, zu U3 bei 18 (75 %) Patienten und zu U4 bei 11 (58 %) Patienten am Gaumen eine *Candida spp.*-Besiedlung nachgewiesen. Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zeigte sich kein Unterschied der *Candida spp.*-Besiedlung des Gaumens. (*Mc-Nemar-Test*) (Abbildung 28)

- U1 zu U2: $p= 1,000$
- U1 zu U3: $p= 1,000$
- U1 zu U4: $p= 0,727$
- U2 zu U3: $p= 1,000$
- U2 zu U4: $p= 0,500$
- U3 zu U4: $p= 0,727$

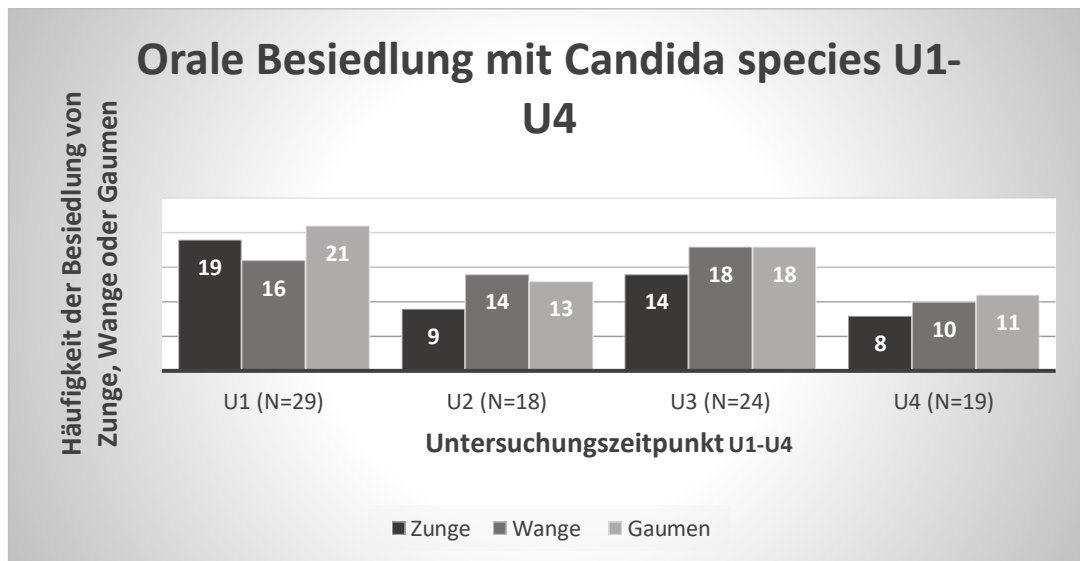


Abbildung 28: Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. (n=Anzahl an, zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt mit Candida spp. orale besiedelten Patienten)

4.5.2 Speichelfließrate

Hyposalivation

Beim Vergleich der Häufigkeit einer Hyposalivation und deren Ausprägung (Grad I-III) zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4 untereinander zeigte sich zwischen U1 und U3 eine Tendenz hin zu einer vermehrten Hyposalivation zu U3. (*Wilcoxon-Test, gepaarte Stichproben*) (Abbildung 29)

- U1 zu U2: $p= 0,765$
- U1 zu U3: $p= 0,040$
- U1 zu U4: $p= 0,782$
- U2 zu U3: $p= 0,832$
- U2 zu U4: $p= 0,683$
- U3 zu U4: $p= 0,516$

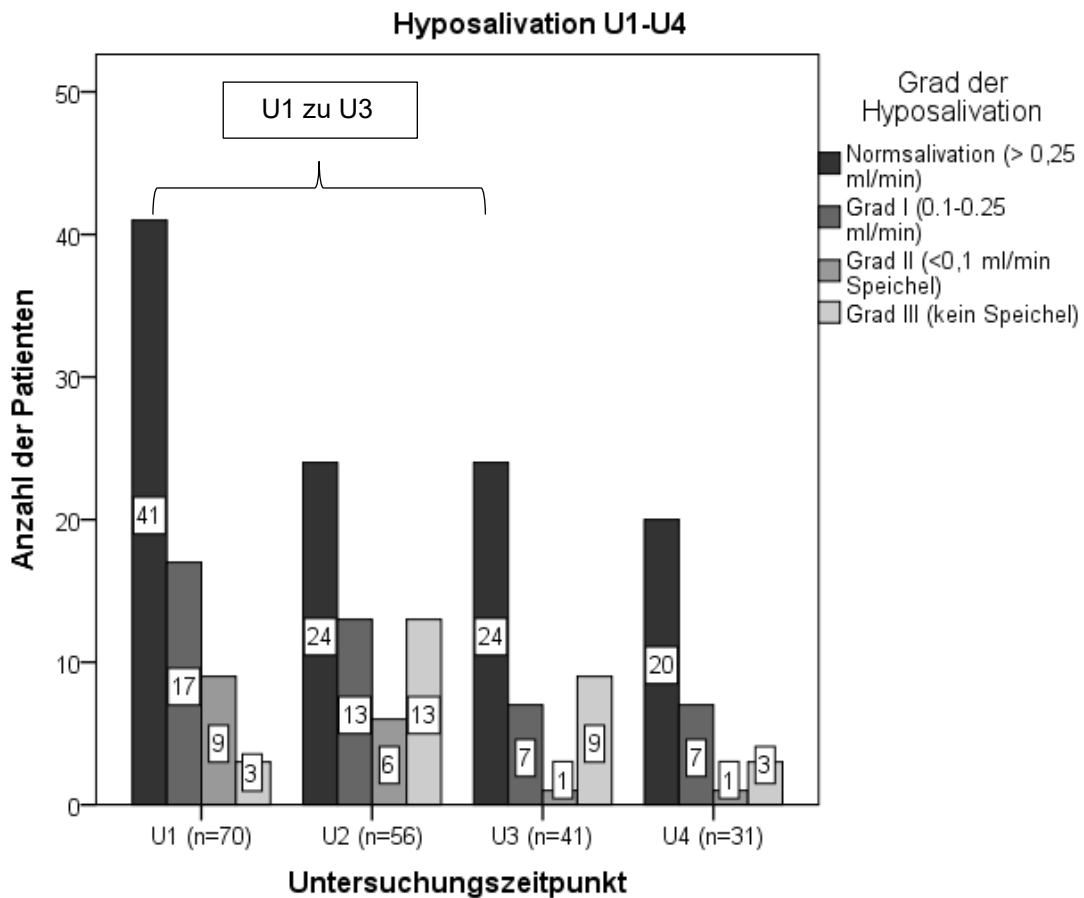


Abb. 29: Die Abbildung zeigt die jeweilige Anzahl an Patienten eingeteilt nach Grad der Hyposalivation zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. Erkennbar ist, dass es im Verlauf eine Tendenz zur Hyposalivation gibt, wobei der Unterschied zwischen U1 und U3 besonders deutlich ist.

SFR

Die SFR lag im Median (Q1; Q3) zu:

- U1 bei 0,39 ml/min (Q1= 0,1; Q3= 0,6)
- U2 bei 0,24 ml/min (Q1= 0,03; Q3= 0,5)
- U3 bei 0,34 ml/min (Q1= 0,1; Q3= 0,5)
- U4 bei 0,40 ml/min (Q1= 0,1; Q3= 0,7)

Im Vergleich der Mediane der SFR (U1-U4) lag der niedrigste Wert zum Untersuchungszeitpunkt U2 vor. (Median= 0,24 ml/min; Q1= 0,03 ml/min; Q3= 0,50ml/min).

Zum Ende des ersten Jahres (U4) nach der allogenen Stammzelltransplantation zeigte sich eine Erholung der SFR auf den Anfangswert vor der allogenen

Stammzelltransplantation (U1).

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte untereinander zeigten sich die folgenden p -Werte (*Wilcoxon-Test, gepaarte Stichproben, Bonferroni-Holm-Korrektur*):

(Abbildung 30)

- U1 zu U2: $p= 0,0012$
- U1 zu U3: $p= 0,0482$
- U1 zu U4: $p= 0,5394$
- U2 zu U3: $p= 0,1299$
- U2 zu U4: $p= 0,0703$
- U3 zu U4: $p= 0,2375$

Damit zeigte sich ein Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 und U2 mit einer Abnahme der SFR zu U2 gegenüber dem Untersuchungszeitpunkt U1.

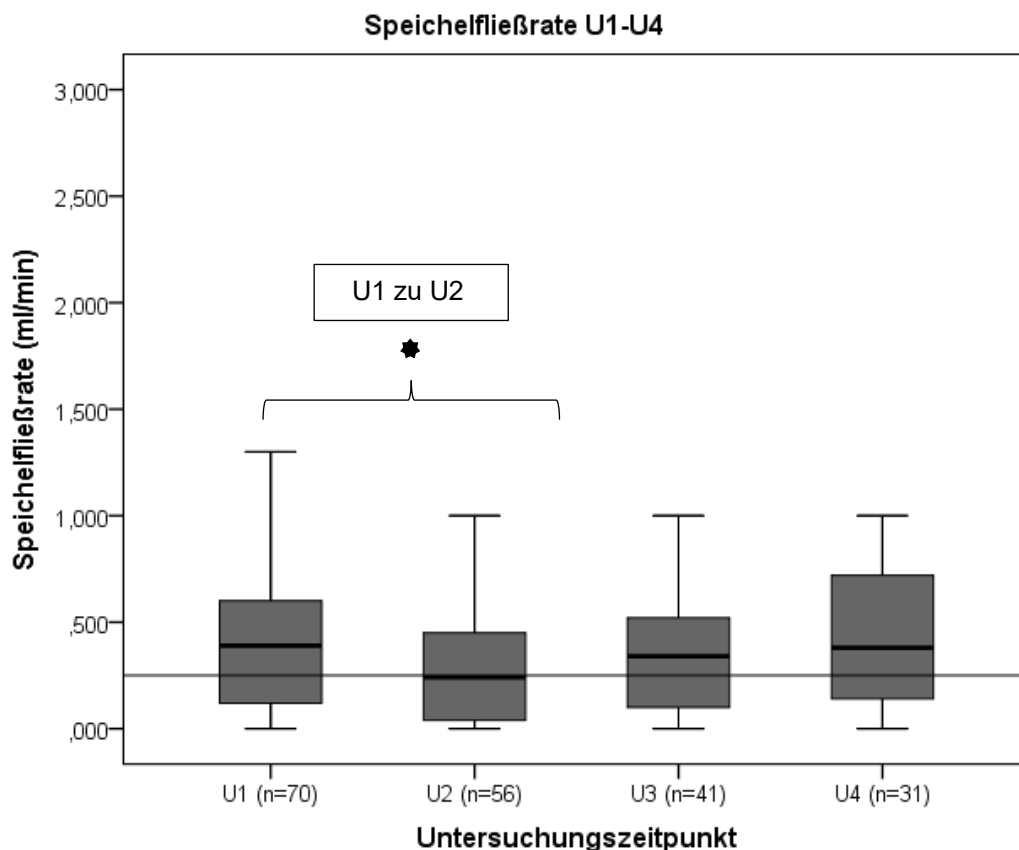


Abbildung 30: Vergleich der Mediane der SFR zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (markiert ist der obere Grenzwert der Hyposalivation bei 0,25 ml/min)

4.5.3 pH-Wert des Speichels

Der pH-Wert des Speichels lag im Median (Q1; Q3) zu:

- U1 bei 6,6 (Q1= 6,0; Q3= 6,9)
- U2 bei 6,4 (Q1= 5,6; Q3= 6,7)
- U3 bei 6,4 (Q1= 0,0; Q3= 6,7)
- U4 bei 6,5 (Q1= 5,5; Q3= 7,0)

Beim Vergleich der Untersuchungszeitpunkte U1-U4 untereinander zeigte sich kein Unterschied. (*Wilcoxon-Test, gepaarte Stichproben*)

- U1 zu U2: $p= 0,066$
- U1 zu U3: $p= 0,307$
- U1 zu U4: $p= 0,391$
- U2 zu U3: $p= 0,029$
- U2 zu U4: $p= 0,936$
- U3 zu U4: $p= 1,000$

4.5.4 Candida species

Orale Besiedlung mit *Candida species*

Zu U1 wurde 29 (41 %) Patienten, zu U2 bei 18 (32 %) Patienten, zu U3 bei 24 (59 %) Patienten und zu U4 bei 19 (61 %) Patienten eine orale *Candida spp.*-Besiedlung nachgewiesen. Damit zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt U2 der kleinste Anteil und zum Untersuchungszeitpunkt U4 der größte Anteil an Patienten mit einer oralen *Candida spp.*-Besiedlung. (Tabelle 28)

Orale Besiedlung mit <i>Candida species</i>	
U1 (n= 70)	29 (41 %)
U2 (n= 56)	18 (32 %)
U3 (n= 41)	24 (59 %)
U4 (n= 31)	19 (61 %)

Tabelle 28: Anzahl an Patienten, die eine orale Besiedlung mit *Candida spp.*-Stämmen zeigten zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte untereinander ergaben sich Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3, sowie U2 und U4. (*Mc-Nemar-Test*)

- U1 zu U2: $p= 0,180$
- U1 zu U3: $p= 0,118$
- U1 zu U4: $p= 0,146$
- U2 zu U3: $p= 0,013$
- U2 zu U4: $p= 0,001$
- U3 zu U4: $p= 1,000$

Damit zeigten die Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten U3 und U4 tendenziell häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* als zum Untersuchungszeitpunkt U2. (Abbildung 31)

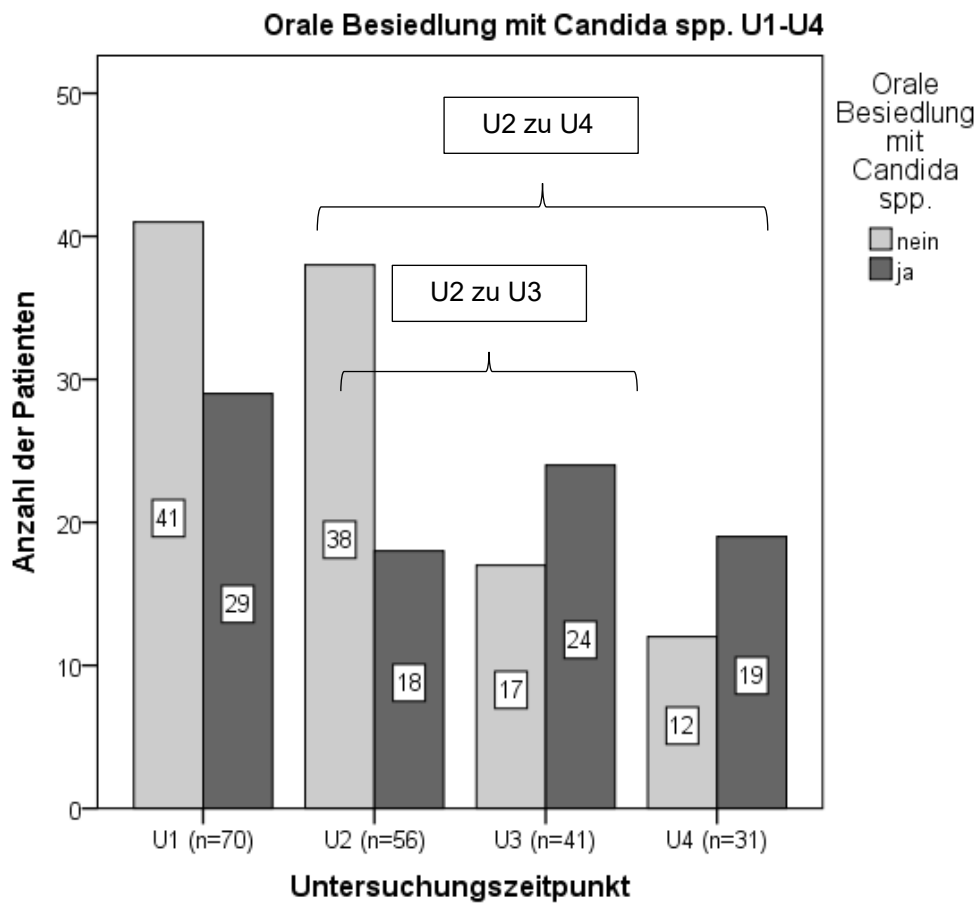


Abbildung 31: Vergleich der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. Es ist erkennbar, dass im Vergleich die Patienten zu U3 und U4 anteilmäßig deutlich häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* zeigten als zu U2.

Orale *Candida* species

Zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigten sich 14 (48 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm, sieben (24 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm und einem weiteren *non-C. albicans*-Stamm, sowie acht (28 %) Mal eine Besiedlung mit einem *non-C. albicans*-Stamm.

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigten sich fünf (28 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm, einmal (6 %) eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm und einem weiteren *non-C. albicans*-Stamm, sowie 12 (67 %) Mal eine Besiedlung mit einem *non-C. albicans*-Stamm.

Zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigten sich neun (38 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm, fünf (21 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm und einem weiteren *non-C. albicans*-Stamm, sowie zehn (42 %) Mal eine Besiedlung mit einem *non-C. albicans*-Stamm.

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigten sich 11 (58 %) eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm, zwei (11 %) Mal eine Besiedlung mit einem *C. albicans*-Stamm und einem weiteren *non-C. albicans*-Stamm, sowie sechs (32 %) Mal eine Besiedlung mit einem *non-C. albicans*-Stamm

Damit konnten zum Untersuchungszeitpunkt U2 mit 67 % die meisten *non-C. albicans*-Stämme isoliert werden. (Abbildung 32)

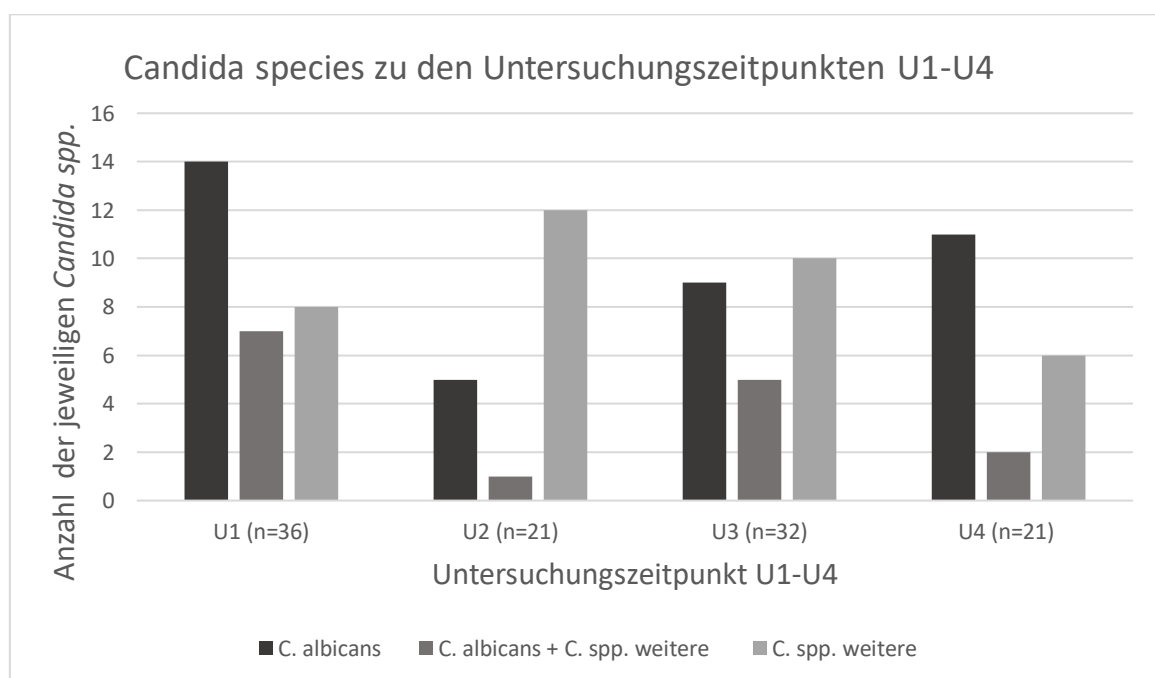


Abbildung 32: *Candida* spp. zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. Dargestellt ist, ob zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eine Besiedlung allein mit *C. albicans*, *C. albicans*

und einer weiteren *Candida* spp. oder nur mit einer *Candida* spp. vorlag, die nicht *C. albicans* ist. Dabei entspricht „n“ der Gesamtzahl an isolierten *Candida* spp. zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt

Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida* species im Speichel

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte U1-U4 untereinander zeigte sich kein Unterschied in der Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida* spp. im Speichel. (Wilcoxon-Test, gepaarte Stichproben, Bonferroni-Holm-Korrektur) (Abbildung 33)

- U1 zu U2: $p= 0,300$
- U1 zu U3: $p= 0,152$
- U1 zu U4: $p= 0,878$
- U2 zu U3: $p= 0,398$
- U2 zu U4: $p= 0,499$
- U3 zu U4: $p= 0,695$

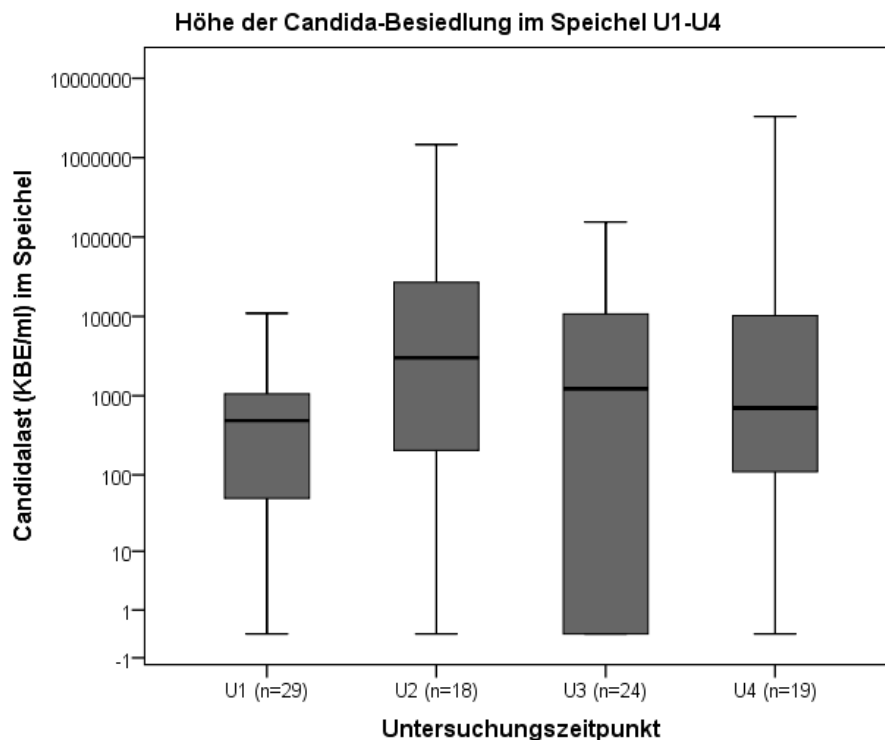


Abbildung 33: Höhe der Besiedlung mit *Candida* spp. (KBE/ml) im Speichel zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (n=Anzahl an mit *Candida* spp. oral besiedelten Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt)

Sensibilität der isolierten *Candida species*

Die meisten Resistenzen ließen sich gegenüber Itraconazol finden. Die geringste Resistenzbildung ließ sich gegenüber Micafungin zeigen.

Im Verlauf der klinischen Studie kam es zu keiner Entwicklung einer vermehrten Resistenz gegenüber einem bestimmten Antimykotikum.

Sensibilitätsunterschiede zwischen den einzelnen Antimykotika

Es zeigte sich, dass Micafungin und Amphotericin B wirksamer als die übrigen vier Antimykotika waren und die getesteten *Candida spp.*-Stämme deutlich häufiger sensibel auf diese beiden Medikamente reagierten. Zwischen Micafungin und Amphotericin B konnte kein Unterschied festgestellt werden was die Sensibilität anbetrifft. Auch zwischen den übrigen vier Antimykotika konnte kein Unterschied hinsichtlich der Sensibilität gefunden werden. (*Wilcoxon-Test, ungepaarte Stichproben*) (Tabelle 29)

Sensibilität <i>Candida species</i> - Vergleich der einzelnen Antimykotika untereinander		
Antimykotikum	Antimykotikum	Pr > z
Amphotericin B	Fluconazol	<.0001
Amphotericin B	Itrakonazol	0.0002
Amphotericin B	Micafungin	0.9556
Amphotericin B	Voriconazol	0.0007
Amphotericin B	Posaconazol	0.0006
Fluconazol	Itrakonazol	0.6702
Fluconazol	Micafungin	<.0001
Fluconazol	Voriconazol	0.8770
Fluconazol	Posaconazol	0.5929
Itrakonazol	Micafungin	0.0002
Itrakonazol	Voriconazol	0.8057
Itrakonazol	Posaconazol	0.1126
Micafungin	Voriconazol	0.0004
Micafungin	Posaconazol	0.0003
Voriconazol	Posaconazol	0.3105

Signifikant höhere Sensibilität gegenüber dem anderen Antimykotikum

Kein Unterschied in der Sensibilität zwischen den beiden verglichenen Antimykotika

Tabelle 29: Vergleich der Resistenz gegenüber den einzelnen Antimykotika untereinander gemittelt über alle Untersuchungszeitpunkte U1- U4

4.5.5 Mundbefund

API

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte U1-U4 untereinander zeigte sich kein Unterschied bezogen auf den API. (*Wilcoxon-Test, gepaarte Stichproben*, (Abbildung 34))

- U1 zu U2: $p= 0,100$
- U1 zu U3: $p= 0,948$
- U1 zu U4: $p= 0,977$
- U2 zu U3: $p= 0,365$
- U2 zu U4: $p= 0,070$
- U3 zu U4: $p= 0,191$

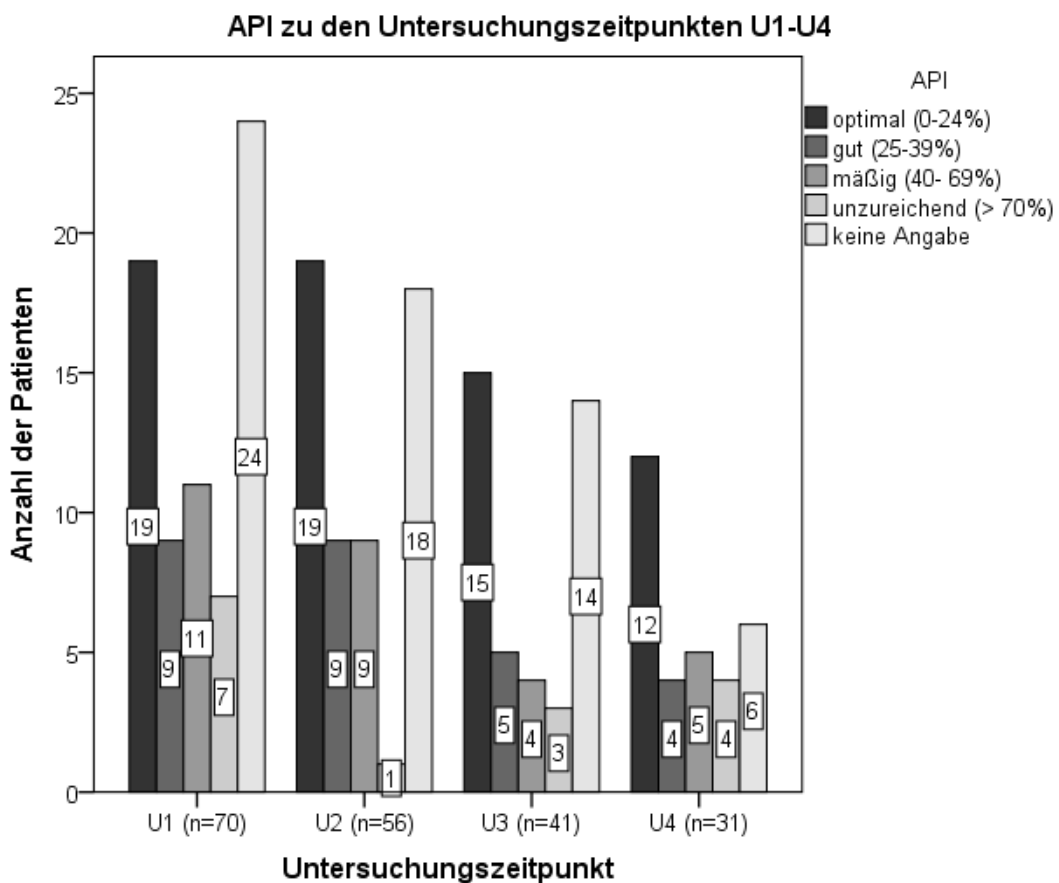


Abbildung 34: API zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (n=Gesamtzahl an Patienten)

zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt)

4.6 Zusammenhänge einzelner Parameter

4.6.1 Speichelfließrate

Orale Besiedlung mit *Candida species* in Abhängigkeit der Speichelfließrate

Wurde der Zusammenhang zwischen der SFR und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* betrachtet, ohne weitere Einflussfaktoren, konnte für alle vier Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zusammengefasst kein Unterschied in der Speichelfließrate zwischen Untersuchungen mit und ohne *Candida spp.*-Besiedelung festgestellt werden. ($p= 0,1774$, *Wilcoxon-Test*)

Bei der Analyse der einzelnen Untersuchungszeitpunkte U1-U4 zeigte sich jedoch zum Untersuchungszeitpunkt U2 ein signifikanter Zusammenhang beider Parameter. Patienten mit einer niedrigeren SFR zeigten häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* (*Wilcoxon-Test, ungepaarte Stichproben*) (Abbildung 35)

- U1: $p= 0,1266$
- U2: $p= 0,0499$
- U3: $p= 0,7194$
- U4: $p= 0,3096$

Zusammenhang von Speichelfließrate und oraler Besiedlung mit *Candida* spp. U1-U4

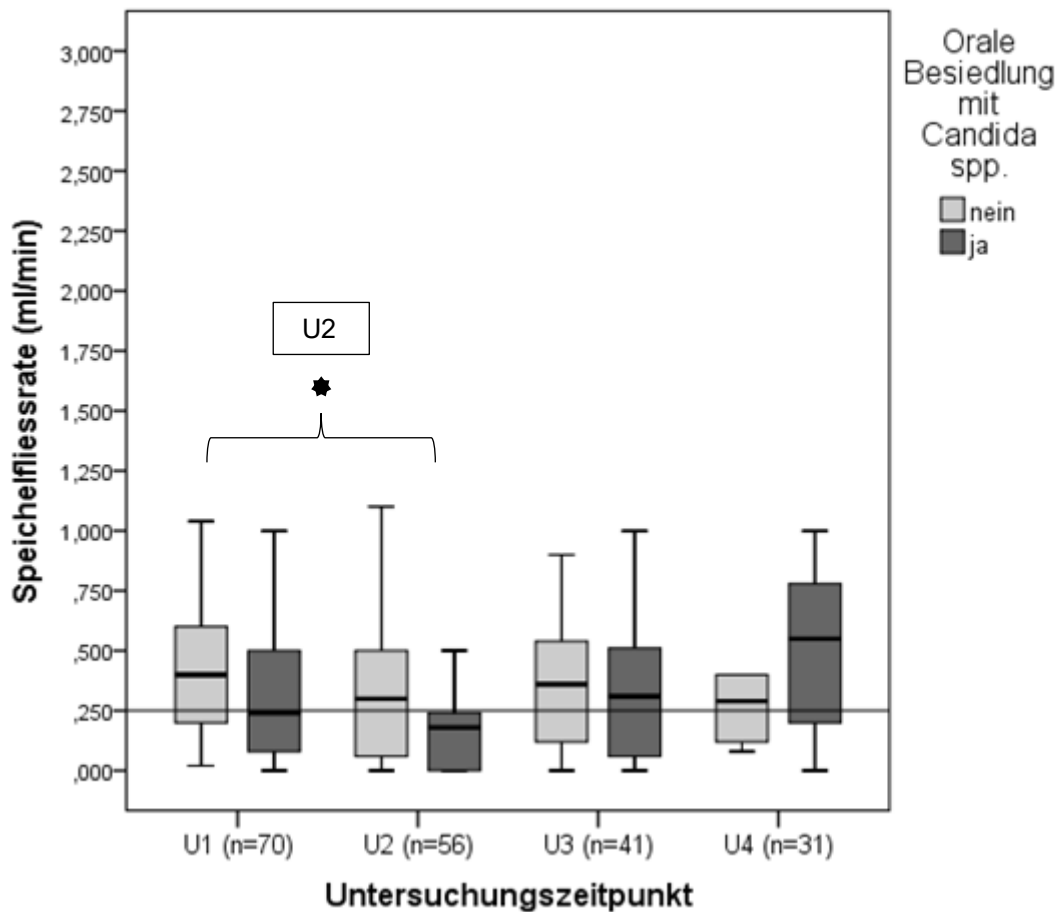


Abbildung 35: Zusammenhang von SFR und oraler Besiedlung mit *Candida* spp. zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und Höhe der oralen Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida* species im Speichel

Die Korrelationsanalyse beider Parameter über alle Untersuchungszeitpunkte U1-U4 konnte zeigen, dass es für alle vier Untersuchungszeitpunkte keinen signifikanten Zusammenhang gibt, jedoch eine schwach-positive Korrelation, die darauf hindeutet, dass eine niedrigere SFR mit einer größeren Menge (KBE/ml) an *Candida* spp. Speichel einhergeht. ($r = 0,193$) (Spearman-Korrelation)

Wurden die einzelnen Untersuchungszeitpunkte analysiert, konnte für den Untersuchungszeitpunkt U2 eine starke Korrelation beider Parameter gezeigt werden. Eine niedrigere SFR ging mit einer höheren Menge an KBE/ml im Speichel einher. Bei Untersuchung 4 scheint sich der Zusammenhang umgekehrt zu haben. (Abbildung 36)

- U1: $r = 0,056$
- U2: $r = 0,567$
- U3: $r = 0,370$
- U4: $r = -0,149$

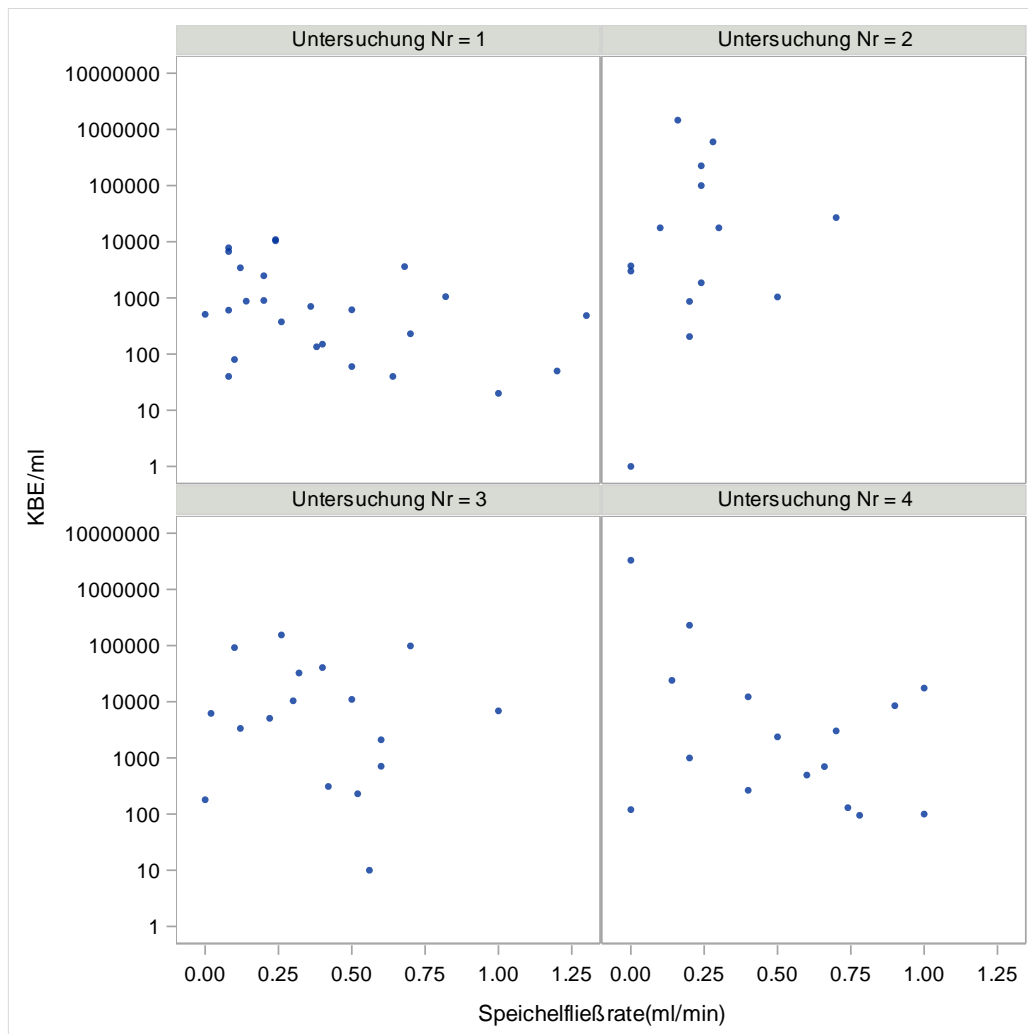


Abbildung 36: Korrelation von SFR und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) im Speichel zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

4.6.2 pH-Wert des Speichels

Speichel-pH-Wert und Speichelfließrate

Die Korrelation der Parameter pH-Wert des Speichels und der SFR über die Untersuchungszeitpunkte U1- U4 ergab eine positive Korrelation beider Parameter. ($r = 0,482$) (Spearman-Korrelation)

Damit zeigte sich im Umkehrschluss bei Patienten mit niedrigerer SFR auch ein niedrigerer pH-Wert.

Dabei ergab die Korrelation beider Parameter zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1- U4 folgende Werte: (Abbildung 37)

- U1: $r = 0,589$
- U2: $r = 0,454$
- U3: $r = 0,711$
- U4: $r = 0,306$

Damit konnte für die Untersuchungszeitpunkte U1- U3 eine starke Korrelation beider Parameter nachgewiesen werden.

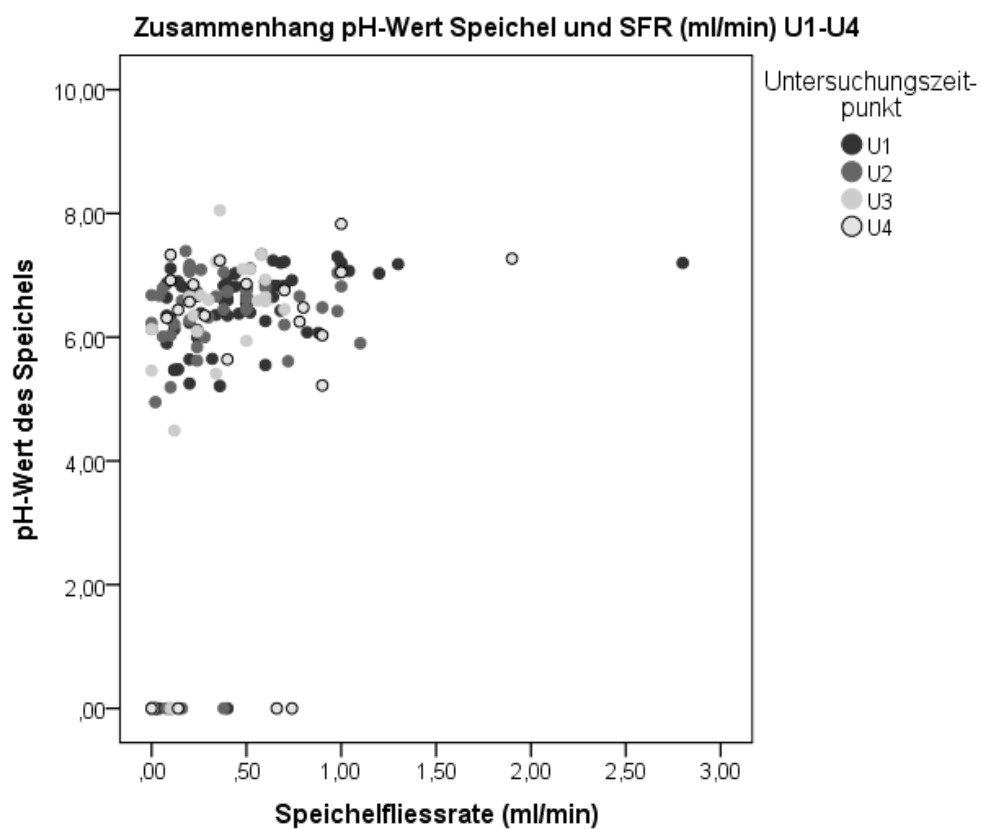


Abbildung 37: Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und pH-Wert des Speichels zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1- U4

4.6.3 Candida species

Candida species und Sensibilität

Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der Sensibilität zwischen *C. albicans*- und *non-C. albicans*-Stämmen gegenüber den getesteten Antimykotika gefunden werden. (*Wilcoxon-Test, ungepaarte Stichproben*) (Tabelle 30)

Unterschiede in der Sensibilität zwischen <i>C. albicans</i> - und <i>non-C. albicans</i> -Stämmen		
Candida	Candida	Pr > z
<i>C. albicans</i>	<i>non-C. albicans</i>	0.6151
p > 0.05: kein Hinweis auf Unterschiede hinsichtlich der Sensibilität zwischen <i>C. albicans</i> - und <i>non-C. albicans</i> -Stämmen		

Tabelle 30: Unterschiede in der Sensibilität gegenüber den getesteten Antimykotika zwischen *C. albicans* und *non-C. albicans*-spp.

4.6.4 GEE-Modell

Einfluss der Faktoren SFR, Besiedlungen mit *Candida species* zum vorherigen Untersuchungstermin, Tragen einer Prothese, Alkohol- und Nikotinkonsum auf die orale Besiedlung mit *Candida species*

In der vorliegenden Arbeit konnte im GEE-Modell für die Untersuchungszeitpunkte U1-U4 eine Tendenz nachgewiesen werden, dass eine Verminderung der SFR mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* einhergeht. (Odds Ratio (OR): 0,625) (Tabelle 31)

Bezogen auf die Parameter Prothese, Alkoholkonsum und Nikotinkonsum konnte gezeigt werden, dass im GEE-Modell über alle vier Untersuchungszeitpunkte U1-U4 das Tragen einer Teilprothese gegenüber einer Vollprothese oder keiner Prothese einen Einfluss auf die orale Besiedlung mit *Candida spp.* hatte. Patienten, die eine Teilprothese trugen, hatten gegenüber jenen, die keine Prothese oder eine Vollprothese trugen häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* Für den Vergleich einer Vollprothese gegenüber keiner Prothese konnte nicht gezeigt werden, dass eine Vollprothese vermehrt zu einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* führte. (Tabelle 31)

Für den Konsum von Alkohol und Nikotin konnte kein Einfluss auf die orale Besiedlung mit *Candida spp.* im GEE-Modell nachgewiesen werden. (Tabelle 31)

Orale Besiedlung mit <i>Candida</i> species U1-U4 (GEE-Modell)			
Einflussfaktoren	<i>p</i> -Wert	Odds Ratio	Unteres/Oberes Konfidenzintervall OR
Speichelfließrate (ml/min)	<i>p</i> =0,3036	0,625	0,256/1,529
vorherige Besiedlung mit <i>Candida</i> spp.	<i>p</i> =0,0123	3,850	1,340/11,064
Teilprothese vs. Keine Prothese	<i>p</i> =0,0018	0,260	0,112/0,607
Teilprothese vs. Vollprothese	<i>p</i> =0,0023	0,169	0,054/0,530
Vollprothese vs. Keine Prothese	<i>p</i> =0,3145	1,542	0,663/3,588
Alkoholkonsum ja/nein	<i>p</i> =0,2966	0,660	0,302/1,441
Nikotinkonsum ja/nein	<i>p</i> =0,6160	1,277	0,492/3,315

Tabelle 31: Einfluss der Faktoren SFR, vorherige orale Besiedlung mit *Candida* spp., Prothese, Alkohol- und Nikotinkonsum auf die orale Besiedlung mit *Candida* spp. im GEE-Modell

Bezogen auf die orale Besiedlung mit *Candida* spp. zum vorherigen Untersuchungstermin zeigte sich, dass Patienten, die zum vorangegangenen Untersuchungstermin eine orale Besiedlung mit *Candida* spp. aufwiesen, auch zum Folgetermin mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine orale *Candida* spp.-Besiedlung hatten. (*p*= 0,0123, GEE-Analyse) (Abbildung 38) (Tabelle 31)

Orale Besiedlung mit *Candida spp.* zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4

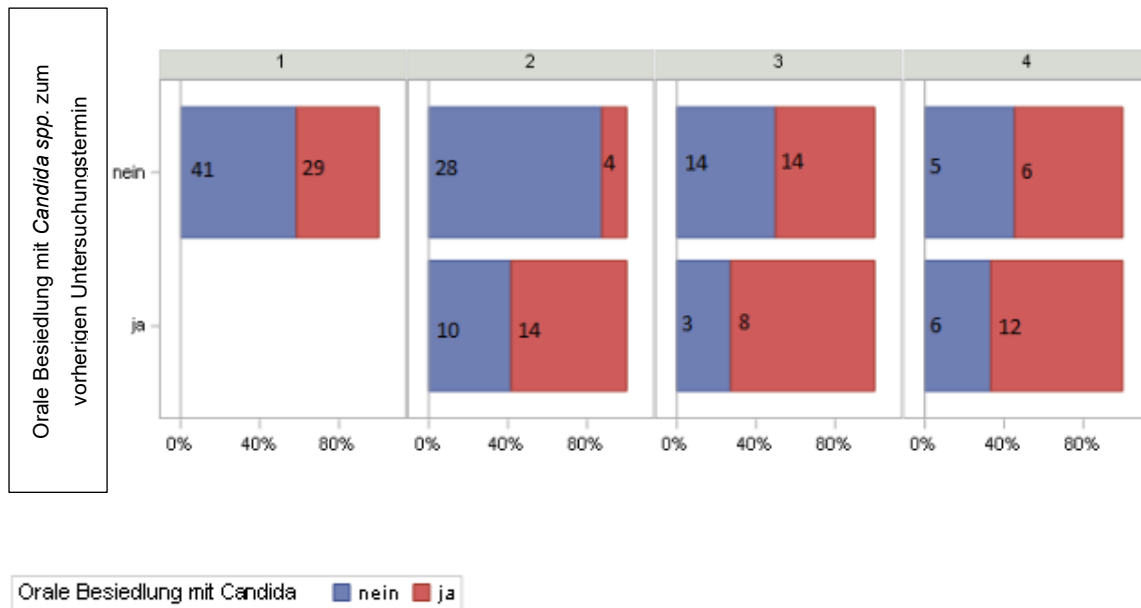


Abbildung 38: Orale Besiedlung mit *Candida species* in Abhängigkeit zu einer oralen Besiedlung mit *Candida species* zum vorangegangenen Untersuchungstermin

Einfluss des API auf die orale Besiedlung mit *Candida species*

Wurde nur der Zusammenhang zwischen API ohne weitere Einflussfaktoren und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* im GEE-Modell für die Untersuchungszeitpunkte U1- U4 betrachtet, zeigte sich die Tendenz, dass eine verminderte Mundhygiene mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* einhergeht. ($p= 0,067$, GEE-Analyse)

Einfluss des Speichel-pH-Wertes auf die orale Besiedlung mit *Candida species*

Wurde nur der Zusammenhang von Speichel-pH-Wert und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* über alle vier Untersuchungszeitpunkte U1- U4 im GEE-Modell betrachtet, zeigte sich ein Zusammenhang beider Parameter. Patienten mit einem niedrigeren pH-Wert des Speichels zeigten häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* ($p= 0,023$, GEE-Analyse)

Korrelation API und KBE/ml

Die Korrelation von API und KBE/ml ergab einen schwach-positiven Zusammenhang beider Parameter, sodass bei einer verminderten Mundhygiene von einer höheren oralen Besiedlung ausgegangen werden kann. ($r=0,199$) (Spearman-Korrelation)

4.6.5 Fehlende Werte

Wurden alle vier Untersuchungszeitpunkte U1- U4 in Folge betrachtet ergaben sich 39 verschiedene Muster fehlender Werte. Dabei konnten in nur fünf Fällen (7 %) zu jedem Zeitpunkt alle Daten erhoben werden. In 34 (52 %) Fällen führte unter anderem das Versterben von Patienten dazu, dass Datensätze unvollständig waren. In 39 Fällen (45%) führte eine Ablehnung der Messung des API unter anderem dazu, dass die Datensätze unvollständig waren. In 40 Fällen (49 %) sorgte unter anderem äußere Umstände dafür, dass die Daten nicht vollständig erhoben werden konnten. Damit zeigt sich, dass am häufigsten das Versterben von Patienten bzw. ein Rezidiv dazu beigetragen hat, dass erhobene Datensätze unvollständig waren. (Tabelle 32 und 33)

Gründe für fehlende Werte (Legende)
Patient verstorben/Rezidiv
Ablehnung der Untersuchung
Äußere Umstände*

*Patient zum Untersuchungszeitpunkt nicht erschienen, kein Material, keine Angabe durch Patienten, Probleme bei der Probenverarbeitung

Tabelle 32: Gründe für das Fehlen von Daten (Legende)

Group SFR1	Muster fehlender Daten-Kombinationen																Häufigkeit	Prozent						
	Candida U1	APIU1	pHU1	AlkoholU1	RaucherU1	SFR2	CandidaU 2	APFrozen U2	pHU2	AlkoholU2	RaucherU 2	SFR3	CandidaU 3	APIU3	pHU3	AlkoholU3			RaucherU Prothese U3	SFR4	CandidaU 4	APIU4	pHU4	AlkoholU4
1X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
10X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
11X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
13X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
14X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
15X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
16X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
17X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
18X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
19X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
20X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
21X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
22X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
23X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
25X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
26X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
27X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
28X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
29X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
30X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
31X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
32X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
33X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
34X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
35X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
36X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
37X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
38X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
39X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 33: Muster von Kombinationen fehlender Werte zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4

5. Diskussion

5.1 Studienaufbau

Mittels regelmäßiger Kontrolltermine innerhalb des ersten Jahres nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation konnte ein engmaschiger Überblick über die Veränderung der SFR, der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* und über Zusammenhänge dieser beiden Parameter gewonnen werden. Damit entspricht die hier vorgelegte Arbeit im Aufbau vergleichbaren Studien (68,79,80,108,109). Im Gegensatz zu den hier angeführten Studien jedoch wurden neben der SFR und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* noch weitere Parameter erhoben, sodass die hier vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse beitragen und damit ein umfassenderes Bild bezüglich oraler Veränderungen nach einer allogenen Stammzelltransplantation bieten kann (68,79,80,108,109).

5.2 Bewertung der Ergebnisse und der Methoden

5.2.1 Speichelfließrate

Methode der SFR-Messung

In der vorliegenden Studie wurde die unstimulierte SFR über fünf Minuten gemessen. Gleichzeitig wurde sich dafür entschieden den Gesamtspeichel und nicht den einzelner Speicheldrüsen zu messen, da rund 10% des Speichels von kleinen Speicheldrüsen produziert wird (75) und dieser Anteil so nicht mitgemessen werden kann. Des Weiteren ist es für den Patienten ein angenehmeres Verfahren den Gesamtspeichel in einem Probengefäß zu sammeln und erhöhte so die Akzeptanz der Untersuchung. Eine wie in der Literatur oft beschriebene Untersuchungsumgebung in einem stillen Raum zu festgelegten Uhrzeiten konnte in der vorliegenden Studie nicht immer realisiert werden, da diese in einen individuellen Terminplan der Patienten mit weiteren Untersuchungen integriert werden musste. So ist bei den vorliegenden Ergebnissen nicht auszuschließen, dass beispielsweise vorangegangener Stress durch eine andere Untersuchung oder eine unterschiedliche Uhrzeit zum Zeitpunkt der Probenerhebung einen Einfluss auf das gemessene Ergebnis der SFR hatten.

Speichelfließrate im Verlauf vor und nach allogener Stammzelltransplantation

Neben den Untersuchungszeitpunkten sechs, 12 und 24 Monate nach der Transplantation (108) wurde in der vorliegenden Arbeit mit circa drei Monaten (U2) nach der allogenen Stammzelltransplantation ein zusätzlicher Untersuchungszeitpunkt eingefügt, der es erlaubte enghemmaschiger den Verlauf der SFR zu kontrollieren und zu beurteilen. Deckungsgleich mit weiteren Studien konnte die vorgelegte Arbeit zeigen, dass es im Verlauf des ersten Jahres nach der Stammzelltransplantation zu einer Abnahme der SFR kam und diese sich zum Ende des ersten Jahres hin wieder erholte (68,68,80,108). Wurde von Laaksonen et al. (2011) sowie Mauramo et al. (2017) nach sechs Monaten die niedrigste SFR festgestellt, konnte die hier vorgelegte Arbeit zeigen, dass es bereits viel früher nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, nach rund 100 Tagen (U2), zu einer signifikanten Abnahme der SFR gegenüber dem Untersuchungszeitpunkt U1 kam. Dieses Ergebnis liefert eine neue Erkenntnis zum Langzeitverlauf der SFR nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (80,108)

Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, dass ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation die SFR im Schnitt über der vor der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation lag, ist kongruent mit den bisher in der Literatur vorliegenden Ergebnissen, die ebenfalls einer Erholung der SFR über das Ausgangsmaß hinaus nachweisen konnten (80,108,109). Diese Beobachtung könnte gut damit erklärbar sein, dass viele der Patienten vor ihrer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bereits verschiedene Therapieversuche mit Chemotherapeutika hinter sich gebracht haben, die sich auch auf die Speicheldrüsen und die Speichelproduktion ausgewirkt haben könnten. Dies könnte dazu geführt haben, dass zu Beginn der Studie ein niedrigerer Wert der SFR erhoben wurde als ein Jahr nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

5.2.2 pH-Wert des Speichels

Veränderungen des Speichel-pH-Wertes im Zusammenhang mit der Speichelfließrate

Die in der hier vorgelegten Arbeit gemessenen pH-Werte des Speichels liegen im

Normbereich dessen, was in der Literatur beschrieben wird (61). Eine Veränderung des Speichel-pH-Wertes bzw. Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1-U4 konnten nicht gezeigt werden. Eine vergleichbare Arbeit, die den Verlauf des Speichel-pH-Wertes bei Patienten vor und nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersuchte, konnte in der Literaturrecherche nicht ausgemacht werden. Daher liefert die hier vorliegende Arbeit eine erste Erkenntnis darüber, wie sich der Speichel-pH-Wert im Verlauf nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation verhält.

5.2.3 Zusammenhang von Speichelfließrate und *Candida species*

SFR und orale Besiedlung mit *Candida species*

Die hier vorliegende Arbeit konnte im GEE-Modell für alle vier Untersuchungszeitpunkte U1-U4 die Tendenz nachweisen, dass eine Verminderung der SFR mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* einhergeht. Für den Untersuchungszeitpunkt U2 konnte die hier vorgelegte Studie zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SFR und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* besteht. Die Patienten mit einer reduzierten SFR zeigten zu diesem Zeitpunkt signifikant häufiger eine solche Besiedlung.

Diese Ergebnisse decken sich mit einer Vielzahl an bereits vorliegenden Daten, die einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion der SFR und einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* nachweisen konnten (86,149–151). Jedoch konnte bei der Durchsicht der bereits vorhandenen Literatur keine Studie gefunden werden, die prospektiv Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation daraufhin untersuchte, ob ein Zusammenhang zwischen einer Verminderung der SFR und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* besteht. Damit sind die hier gezeigten Erkenntnisse für dieses besondere Patientenkollektiv neu.

Zu Erklärung des Zusammenhangs von SFR und oraler Besiedlung mit *Candida spp.* beziehungsweise der Reduktion der Speichelmenge, kann beitragen, dass viele der Patienten im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine GvHD entwickeln. Diese kann neben anderen Organen wie dem Darm oder der Lunge auch die Mundschleimhaut und die Speicheldrüsen betreffen. Eine solche Entzündung kann die körpereigene Abwehr zusätzlich schwächen und es weiteren

Erregern, zum Beispiel Hefepilzen, erleichtern das entzündete Gewebe zu besiedeln. Dies kann in der Folge zu einer Beeinträchtigung der Funktion des betroffenen Gewebes führen. Dies würde im Falle der Speicheldrüsen eine Reduzierung der Speichelmenge bedeuten.

Auch die Konditionierung im Vorfeld der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation kann durch die verwendeten Chemotherapeutika zu einer Beeinträchtigung der Speicheldrüsenfunktion führen und damit zur Reduktion der Speichelmenge beitragen.

Nicht zuletzt ist denkbar, dass die Erkrankung selbst kann zu einer Reduktion der SFR durch Befall des Gewebes und durch Entzündungen der Mundschleimhaut führen kann. Dies kann in der Folge die Besiedlung mit Hefepilzen erleichtern. So ist beispielsweise von der AML bekannt, dass sie die Mundhöhle betreffen und zu einer ausgeprägten Schwellung des Zahnfleisches und zu schweren Entzündungen dort beitragen kann (240).

SFR und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida species* im Speichel

Darüber hinaus konnte die vorliegende Studie eine positive Korrelation zwischen der SFR und der Höhe der Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* im Speichel nachweisen. Ebenfalls zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigte sich diese Korrelation als besonders deutlich.

Die Beobachtung einer reduzierten SFR und einer Erhöhung der KBE/ml im Speichel deckt sich mit der überwiegenden Anzahl an Ergebnissen in der bereits vorliegenden Literatur (86,87,150,153). Dabei wurden jedoch auch diese Daten nicht an Patienten im Langzeitverlauf nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation erhoben, sondern an Patientengruppen nach einer Bestrahlung des Hals- und Kopfbereichs, an Patienten mit Hyposalivation und solchen mit einem Sjögren-Syndrom. Zum Vergleich der hier vorliegenden Ergebnisse mit Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation existieren keine weiteren Studien, sodass dieses Ergebnis im Zusammenhang mit der untersuchten Patientengruppe ebenfalls neu ist.

5.2.3 Candida species

Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass es keinen Unterschied in der Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1-U4 gab. Darüber hinaus konnte kein Unterschied in der Häufigkeit einer Besiedlung im Vergleich von Zunge, Wange und Gaumen festgestellt werden. Dieses Erkenntnis im Zusammenhang mit einer allogenen Stammzelltransplantation ist neu und es existieren keine Arbeiten, die dies ebenfalls untersucht haben.

Orale *Candida species* bei allogener Stammzelltransplantation

Die vorgelegte Arbeit konnte nachweisen, dass es eine Veränderung des Spektrums hin zu *non-C. albicans*-Stämmen im Verlauf nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation gab, wobei der Anteil an *non-C. albicans*-Stämmen zu U2 am größten war und zu U4 *C. albicans* wieder die vorherrschende Spezies darstellte. Dieses Ergebnis spiegelt sich in einer Reihe von Arbeiten wider, die ebenfalls einen Shift der *Candida spp.* hin zu *non-C. albicans*-Stämmen nachweisen konnten (132,134–136,177).

Sensibilität der *Candida species*-Stämme

Das Design der hier vorgelegten Studie ermöglichte es, ein breiteres Spektrum an Prophylaxe-Medikamenten *in-vitro* untereinander zu vergleichen und deren Wirksamkeit gegenüber Hefepilzen zu testen, die bei Patienten vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation isoliert wurden. Die damit in der hier vorgelegten Arbeit gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Resistenzverhaltens der *Candida spp.* in diesem Zusammenhang sind daher neu.

Ein weiterer Unterschied der vorliegenden Studie zu vielen anderen Arbeiten in diesem Zusammenhang ist, dass sich die meisten Arbeiten nicht mit einer solchen Vielzahl an Antimykotika beschäftigten (165,171,241,242). So liegen Studien vor, die einzelne Antimykotika im Vergleich oder auch nur einzelne Präparate testeten (165,171,241,242).

Insgesamt zeigte der Großteil der isolierten *Candida spp.* der vorliegenden Arbeit eine ausgeprägte *in vitro* Multiresistenz gegenüber vier der sechs getesteten Antimykotika auf. Ein gutes Ansprechen *in vitro* fand sich gegenüber Amphotericin B und

Micafungin. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte Ergebnis zur *in vitro*-Wirksamkeit von Micafungin konnte bereits in einer großen Multicenterstudie aus Frankreich gezeigt werden (241) und deckt sich mit weiteren Ergebnissen der bereits vorhandenen Literatur (125,143,173,180). All diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der im Februar 2018 neu erschienene Leitlinie zur antimykotischen Prophylaxe hämatologischer Patienten, in der sich Micafungin ebenfalls als Empfehlung wiederfindet (155).

Auch die in der Literatur bereits beschriebene Resistenzentwicklung von *C. glabrata* gegenüber Echinokandinen konnte ebenfalls in der hier vorgelegten Arbeit gezeigt werden (181–185).

Daneben steht im Gegensatz zu den hier vorgelegten *in vitro*-Daten die Erkenntnis anderer Studien, dass Posaconazol ebenfalls eine effektive Prophylaxe darstellt (166,172,176,179). Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit *in vitro* nicht bestätigen. Auch konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeiten von Fluconazol und Amphotericin B wie von Koh et al. (2002) beschrieben vergleichbar sind (171). Des Weiteren konnten einige Ergebnisse zur *in vivo*-Wirksamkeit von Itraconazol in der hier vorgelegten Arbeit zumindest *in vitro* nicht bestätigt werden. So berichteten einige Autoren über die verbesserte Wirksamkeit oder Gleichwertigkeit von Itraconazol gegenüber anderen Antimykotika wie Fluconazol (163,165). Da aber zumindest die Studie von Glasmacher et al. circa 20 Jahre zurückliegt, kann dies ein Anzeichen für die sich in den letzten Jahren entwickelnde Resistenz von *Candida spp.* sein bzw. ein Hinweis auf die Diskrepanz von *in vitro*- und *in vivo*-Ergebnissen (155).

Damit stellt sich die Frage, inwieweit *in vitro*-Daten auf *in vivo*-Ergebnisse anzuwenden und zu vergleichen sind. Dafür spricht auch, dass es Arbeiten gab, die *in vivo* keine Unterschiede in der Wirksamkeit zur Verhinderung invasiver *Candida spp.*-Infektionen zwischen Antimykotika aufzeigen konnten, die sich in der hier vorliegenden Arbeit *in vitro* zum Teil deutlich unterschieden (165,180). Dies lässt neben den bereits genannten Punkten auch in diesem Fall die Frage offen, inwieweit eine *in vitro*-Testung eine Voraussage über das *in vivo*-Ansprechen treffen kann. Darüber hinaus könnte es ein Hinweis darauf sein, dass es nicht nur in der Hinsicht Diskrepanzen gibt, als dass *in vitro* resistente Stämme *in vivo* ansprechen, sondern auch umgekehrt. Diese Unsicherheit spiegelt sich auch darin wider, dass auch bei der Wahl der passenden antimykotischen Prophylaxe weiterhin Unsicherheit besteht.

Als Testmethode zur Bestimmung der Resistenzlage wurde in der vorliegenden Studie ein MIC-Test verwendet, dessen Auswertung gemäß aktuellem EUCAST-Standard durchgeführt wurde. Diese Methode fand auch in anderen Studien eine verbreitete Anwendung und gilt als verlässliches Instrument (241).

Ein Nachteil der hier vorgelegten Studie lag darin, dass die, hinsichtlich ihrer Sensibilität, zu untersuchenden *Candida spp.* zum Teil über mehrere Monate bei minus 20 Grad Celsius eingefroren wurden, um die Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zu erleichtern und dortige Kapazitäten nicht überzustrapazieren. Dieses Vorgehen führte dazu, dass sich im Nachhinein einige *Candida spp.* für eine genau Analyse mittel MALDI-TOF-SM nicht mehr anzüchten ließen. Manche *Candida spp.*-Stämme konnten daher nur mittels Chromagar bestimmt werden. Diese Erkenntnis zeigt, dass es für spätere Arbeiten von Vorteil ist weitere Analysen zeitnah zur Isolierung und Anzucht im Brutschrank durchzuführen. Eine Untersuchung darüber wie lange nach dem Einfrieren noch mit einer erfolgreich Wiederanzucht gerechnet werden kann, könnte ebenfalls hilfreich sein, um die Abläufe zu optimieren.

5.2.4 GEE-Analyse

Einfluss einer vorherigen oralen Besiedlung mit *Candida species*, dem Tragen einer Prothese, Alkohol- und Nikotinkonsum auf die orale Besiedlung mit *Candia species*

Die hier vorgelegte Arbeit konnte nachweisen, dass eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* zum vorherigen Untersuchungstermin zu einer höheren Wahrscheinlichkeit führt auch beim Folgetermin eine solche Besiedlung zu zeigen. Diese Beobachtung ist dadurch erklärbar, dass es mittlerweile eine Vielzahl an Resistenzen gibt, wie die vorliegende Studie ebenfalls nachweisen konnte, und es dadurch schwieriger wird eine bereits bestehende orale Besiedlung mit *Candida spp.* einzudämmen bzw. erfolgreich zu therapieren. Eine weitere Studie, die ein ähnliches Patientenkollektiv untersuchte, konnte nicht zum Vergleich herangezogen werden, sodass diese Ergebnisse als neu sind in der Langzeitbeobachtung von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

Die vorliegende Arbeit konnte in Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten, die

unter anderem Diabetiker untersuchten, nachweisen, dass das Tragen einer Prothese die Wahrscheinlichkeit einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* signifikant erhöht (229,233). Ein vergleichbares Patient-Kollektiv konnte jedoch nicht gefunden werden. Im Gegensatz zur aktuellen Literatur konnte die hier vorgelegte Arbeit jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Nikotin und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* herstellen (230–232). Dies könnte daran liegen, dass viele Patienten das Rauchen im Rahmen der Diagnose reduziert oder aufgegeben haben und somit nicht genügend Daten vorlagen, um einen Zusammenhang darzustellen.

In Bezug auf den Konsum von Alkohol decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen der Literatur (232). Danach hat der Konsum von Alkohol keinen Einfluss auf die orale Besiedlung mit *Candida spp.*

Einfluss des API auf die orale Besiedlung mit *Candida species*

In der vorliegenden Arbeit wurde sich für die Erhebung des API im Gegensatz zum BOP entschieden, da sich in der Literatur genug Hinweise darauf finden ließen, dass es bei einer Manipulation am Zahnfleisch zu einer Bakteriämie kommen kann, welche bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation vermieden werden sollte (219,220,222). Dies konnte mit dem API gewährleistet werden.

In der hier vorgelegten Arbeit konnte kein Unterschied des API zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1- U4 gezeigt werden. Diese Erkenntnis ist neu, da es bisher keine weiteren Studien gibt, die den Verlauf des API bei einem solchen Patient-Kollektiv untersucht haben.

Darüber hinaus konnte die vorliegende Arbeit jedoch die Tendenz nachweisen, dass eine verminderte Mundhygiene mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer oralen Besiedlung mit *Candida spp.* einhergeht. Die Literatur bietet hierzu widersprüchliche Daten, wobei die Mehrzahl an Autoren ebenfalls einen Zusammenhang feststellen konnten (224–226,228). Daraus ergibt sich, dass die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit mit der Mehrheit an bereits vorliegenden Erkenntnissen im Einklang liegen. Es fehlen jedoch Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv. Daher konnte an dieser Stelle kein Vergleich gezogen werden.

Jedoch ließ sich eine positive Korrelation des API und der Höhe der oralen Besiedlung (KBE/ml) mit *Candida spp.* nachweisen. Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit ähnlichen Erkenntnissen weiterer Studien (224,225).

Einfluss des Speichel-pH-Wertes auf die orale Besiedlung mit *Candida species*

Die Erniedrigung des pH-Wertes des Speichels bei Verminderung der SFR wie es bereits an anderer Stelle beschrieben wurde, konnte in dieser Arbeit ebenfalls gezeigt werden (62). Zwar fehlen Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv, jedoch konnte der Vergleich mit zwei Studien, die den pH-Wert in Bezug zur SFR an Patienten untersuchten, deren Speicheldrüsen in anderem Zusammenhang kompromittiert waren, zeigen, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit in die gleiche Richtung weisen (7,67). Eine abnehmende SFR hat eine Verminderung des pH-Wertes des Speichels zur Folge.

Darüber hinaus konnte die hier vorgelegte Studie belegen, dass ein Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Speichel-pH-Wert und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* besteht. Da Hefepilze in der Lage sind, selbst Säure zu produzieren ist dieses Ergebnis gut erklärbar (66).

5.2.5 Fehlende Werte

Bei der Übersicht über die verschiedenen Muster fehlender Werte konnte gezeigt werden, dass insbesondere das Versterben oder das Rezidiv-assoziierte Ausscheiden aus der Studie dazu geführt haben, dass Datensätze unvollständig waren. Dieses Erkenntnis ist plausibel, da eine allogenen Stammzelltransplantation nach wie vor ein großes Risiko für die Patienten darstellt und ein großer Teil der Patienten im Laufe nach einer allogenen Stammzelltransplantation verstirbt (38,39).

Eine zweite große Gruppe, die zu fehlenden Werten beitrug, war die Ablehnung der Patienten einen Teil der Untersuchungen durchzuführen. So konnte häufiger die Erhebung des API nicht erfolgen, da es nicht in jedem zur Untersuchung genutzten Raum oder in der Nähe ein Waschbecken gab, um sich im Anschluss die Zähne vom Farbindikator zu reinigen. Damit ergaben sich am Ende der vorliegenden Arbeit zum Teil große Lücken bei den Daten bezüglich der Mundhygiene. Eine Optimierung der Untersuchungsbedingungen kann helfen die Akzeptanz gegenüber dieser Untersuchungsmethode zu verbessern. Es gab aber auch Fälle, in denen die Patienten die Speichelsammlung ablehnten, da es ihnen unangenehm war über fünf Minuten in Gegenwart einer fremden Person den Speichel in ein Röhrchen fließen zu lassen. Darauf aufbauend konnte auch kein pH-Wert oder die Menge an KBE/ml erhoben werden. Darüber hinaus kam es zu fehlenden Werten, weil Patienten an einem der

Untersuchungstermine nicht teilnehmen konnten, aufgrund weiterer Termine im Krankenhaus oder beispielsweise einer großen Entfernung zur Universitätsmedizin. Dadurch konnte zum Teil ein Termin nicht wahrgenommen und zeitnah kein weiterer vereinbart werden. Aber auch die Verweigerung sich zu bestimmten Daten wie dem Alkohol- und Nikotinkonsum zu äußern führte zu fehlenden Daten. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass bei den Patienten Scham vorherrschte oder die Befürchtung durch das eigene Verhalten die Erkrankung begünstigt zu haben.

6. Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Arbeit konnte in Ergänzung zu bereits bestehenden Arbeiten einen umfassenderen Überblick über die Entwicklung der SFR nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation im ersten Jahr aufzeigen und dabei Zusammenhänge zwischen der SFR und der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* herstellen. Dabei konnte für den Untersuchungszeitpunkt U2 signifikant ein Zusammenhang zwischen der Verminderung SFR und der vermehrten oralen Besiedlung mit *Candida spp.* sowie der SFR und der Menge an KBE/ml an *Candida spp.* im Speichel belegt werden. Auch konnte ein deutlicher Unterschied in der SFR zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 und U2 belegt werden, wobei der Nadir im Verlauf zu U2 festgestellt wurde.

Damit konnte die hier vorliegende Studie belegen, dass der Zeitraum 100 Tage nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine Zäsur im Verlauf des ersten Jahres darstellt.

Daneben lieferte die hier vorliegende Studie eine Reihe weiterer neuer Ergebnisse bei Patienten vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Beispielsweise den Verlauf des Speichel-pH-Wertes und dessen Zusammenhang mit der oralen Besiedlung mit *Candida spp.* oder das Ansprechen der isolierten *Candida spp.* auf verschiedene Antimykotika. Mit Blick auf die bisherige Entwicklung ist anzunehmen, dass die Zahl der allogenen Stammzelltransplantationen und damit auch der Einsatz von Antimykotika steigen wird. Damit ist auch mit der Entwicklung weiterer Resistenzen zu rechnen und die genaue Beobachtung von sich entwickelnden Resistenzen sehr wichtig.

Die Erkenntnis, dass das erste Vierteljahr nach einer allogenen Stammzelltransplantation ein besonders sensibler Zeitraum für die Patienten ist, in dem sich SFR und eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* gegenseitig bedingen, sollte dazu führen in Zukunft ein größeres Augenmerk auf die Besiedlung mit Hefepilzen und deren Therapie zu legen. Denn diese stellen noch immer eine Gefahr im Rahmen der eingeschränkten Immunabwehr dar. Auch deshalb da Hefepilze als Bestandteil des gastrointestinalen Mikrobioms im Gegensatz zu Bakterien noch nicht so umfassend untersucht sind (243,244). In diesem Rahmen konnte die hier vorliegende Arbeit jedoch einen Teil zur Vervollständigung des Bildes beitragen.

7. Literaturverzeichnis

1. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, u. a. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy: Diagnosis and therapy of Candida infections. *Mycoses* [Internet]. Juli 2011 [zitiert 29. März 2018];54(4):279–310. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0507.2011.02040.x>
2. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. August 2002;78(922):455–9.
3. Navazesh M, Wood GJ, Brightman VJ. Relationship between salivary flow rates and Candida albicans counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. September 1995;80(3):284–8.
4. Konditionierung — Onkopedia [Internet]. [zitiert 9. November 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung>
5. Epstein JB, Tsang AHF, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 1. Juli 2002 [zitiert 27. März 2018];94(1):39–44. Verfügbar unter: [http://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(02\)00047-1/fulltext](http://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(02)00047-1/fulltext)
6. Lal P, Nautiyal V, Verma M, Yadav R, Maria Das KJ, Kumar S. Objective and subjective assessment of xerostomia in patients of locally advanced head-and-neck cancers treated by intensity-modulated radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. Dezember 2018;14(6):1196–201.
7. Müller VJ, Belibasakis GN, Bosshard PP, Wiedemeier DB, Bichsel D, Rücker M, u. a. Change of saliva composition with radiotherapy. *Arch Oral Biol*. Oktober 2019;106:104480.
8. Arrifin A, Heidari E, Burke M, Fenlon MR, Banerjee A. The Effect of Radiotherapy for Treatment of Head and Neck Cancer on Oral Flora and Saliva. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(5):425–9.
9. Tomita Y, Osaki T. Gustatory impairment and salivary gland pathophysiology in relation to oral cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Oktober 1990;19(5):299–304.
10. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brüner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol*. Februar 2008;44(2):162–73.
11. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brüner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. August 2008;106(2):217–26.
12. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol*. 1. März 2018;35(1):1–11.
13. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:423–7.
14. Bays DJ, Thompson GR. Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(2):545–66.
15. jb2016.pdf [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>
16. PTA-Forum online: Akute Myeloische Leukämie: Fehlproduktion im Knochenmark [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=8518>
17. Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>

18. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Dev Camb Engl* [Internet]. 15. Juni 2013 [zitiert 10. Dezember 2020];140(12):2463–7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666375/>
19. Akute Myeloische Leukämie (AML) — Onkopedia [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml>
20. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) — Onkopedia [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all>
21. 025-0141_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0141_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf
22. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
23. Akute Leukämien [Internet]. [zitiert 3. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/library#xid=iT0Jq2&anker=Zcbf70e2116c8d3cd8b7d82f5bb330f9f>
24. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 1. Oktober 2017 [zitiert 3. Oktober 2019];11(4):328–39. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767295/>
25. Ruppenthal S, Kleiner H, Nolte F, Fabarius A, Hofmann W-K, Nowak D, u. a. Increased separase activity and occurrence of centrosome aberrations concur with transformation of MDS. *PLoS ONE* [Internet]. 25. Januar 2018 [zitiert 27. März 2018];13(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784974/>
26. Myelodysplastische Syndrome (MDS) — Onkopedia [Internet]. [zitiert 27. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds>
27. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
28. Hodgkin Lymphom — Onkopedia [Internet]. [zitiert 8. November 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom>
29. Follikuläres Lymphom [Internet]. Onkopedia. [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom>
30. Periphere T-Zell Lymphome [Internet]. Onkopedia. [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome>
31. Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)) — Onkopedia [Internet]. [zitiert 8. November 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myeloproliferative-neoplasien-mpn-frueher-chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe>
32. Knochenmark und Blutbildung - Wissen für Mediziner [Internet]. [zitiert 3. Oktober 2019]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Knochenmark_und_Blutbildung
33. Laurenti E, Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature* [Internet]. 24. Januar 2018 [zitiert 26. Juli 2020];553(7689):418–26. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555401/>
34. Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation bei myeloischen Neoplasien [Internet]. [zitiert 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter:

- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/169085/Indikationen-zur-allogenen-Stammzelltransplantation-bei-myeloischen-Neoplasien>
35. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, u. a. DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS : working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* [Internet]. Dezember 2009 [zitiert 9. November 2018];15(12):1628–33. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861656/>
 36. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning Adv Appl* [Internet]. 26. August 2010 [zitiert 3. Oktober 2019];3:105–17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781735/>
 37. Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1. Juli 2018 [zitiert 10. Dezember 2020];101(3):521–9. Verfügbar unter: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(18\)30749-1/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(18)30749-1/abstract)
 38. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Allogene Stammzelltransplantation: Mortalität in zehn Jahren deutlich reduziert [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011 [zitiert 28. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/81109/Allogene-Stammzelltransplantation-Mortalitaet-in-zehn-Jahren-deutlich-reduziert>
 39. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Allogene Stammzelltransplantation: Nicht rezidivbedingte Sterblichkeit ist vor allem bei alternativen Spendern gesunken [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019 [zitiert 28. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211155/Allogene-Stammzelltransplantation-Nicht-rezidivbedingte-Sterblichkeit-ist-vor-allem-bei-alternativen-Spendern-gesunken>
 40. OL_1_12_HB_MobilisierungBlustammz.pdf [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: http://www.onkodin.de/zms/content/e28996/e91403/e91420/OL_1_12_HB_MobilisierungBlustammz.pdf
 41. Genetik, Funktion und Nomenklatur des HLA-Systems: IMD Institut für medizinische Diagnostik, Labor [Internet]. [zitiert 26. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/hla-assozierte-erkrankungen/genetik-funktion-und-nomenklatur-des-hla-systems.html>
 42. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang X nong, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol* [Internet]. 20. März 2017 [zitiert 26. März 2018];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357769/>
 43. Das HLA-System und seine Funktion › DKMS Media Center [Internet]. 2016 [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://mediacenter.dkms.de/news/hla-system/>
 44. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet* [Internet]. 2. Mai 2009 [zitiert 26. März 2018];373(9674):1550–61. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735047/>
 45. Petersdorf EW. Which factors influence the development of GVHD in HLA-matched or mismatched transplants? *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 10. Dezember 2020];30(4):333–5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967625/>
 46. Kröger D. DAG-KBT Leitlinien. :21.
 47. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, u. a. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. August 2015 [zitiert 26. März 2018];50(8):1037–56. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt20156>
 48. Straaten HMVD, Fijnheer R, Dekker AW, Nieuwenhuis HK, Verdonck LF. Relationship between graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia in partial T cell-

- depleted bone marrow transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2001 [zitiert 26. Juli 2020];114(1):31–5. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.2001.02890.x>
49. Graft-versus-Host Erkrankung, akut — Onkopedia [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut>
50. Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of The National Institutes of Health (NIH) Scale for Oral Chronic Graft-versus-Host Disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1. Januar 2010 [zitiert 26. März 2018];16(1):62–9. Verfügbar unter: [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(09\)00397-8/fulltext](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(09)00397-8/fulltext)
51. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1. April 2003 [zitiert 26. März 2018];9(4):215–33. Verfügbar unter: [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(03\)00062-4/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(03)00062-4/abstract)
52. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch — Onkopedia [Internet]. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch>
53. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn J-Y, u. a. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 15. Juli 2002;100(2):406–14.
54. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1967 1966;62:21–78.
55. Jakubowski AA, Petrlik E, Maloy M, Hilden P, Papadopoulos E, Young JW, u. a. T Cell Depletion as an Alternative Approach for Patients 55 Years or Older Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation as Curative Therapy for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Oktober 2017;23(10):1685–94.
56. O'Reilly RJ, Koehne G, Hasan AN, Doubrovina E, Prockop S. T-cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants As A Platform For Adoptive Therapy With Leukemia Selective Or Virus-Specific T-cells. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Juni 2015 [zitiert 26. März 2018];50(Suppl 2):S43–50. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4787269/>
57. Mays J, Fassil H, Edwards D, Pavletic S, Bassim C. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease: Current Pathogenesis, Therapy, and Research. *Oral Dis* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 26. März 2018];19(4):327–46. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561479/>
58. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, u. a. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1. Dezember 2005 [zitiert 26. März 2018];11(12):945–56. Verfügbar unter: [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(05\)00631-2/fulltext](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(05)00631-2/fulltext)
59. Regina Torres S. Oral features of graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol E Hemoter* [Internet]. 2014 [zitiert 26. März 2018];36(1):9–11. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948658/>
60. van 't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJM. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:40–51.
61. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* [Internet]. 1. Februar 2001 [zitiert 20. November 2017];85(2):162–9. Verfügbar unter: [http://www.thejpd.org/article/S0022-3913\(01\)54032-9/fulltext](http://www.thejpd.org/article/S0022-3913(01)54032-9/fulltext)
62. Buchalla W. Multitalent Speichel: Bekanntes und Neues zu Zusammensetzung und Funktion. *Dtsch Zahnärztliche Z*. :9.
63. Calderon J, Zavrel M, Ragni E, Fonzi WA, Rupp S, Popolo L. PHR1, a pH-regulated

- gene of *Candida albicans* encoding a glucan-remodelling enzyme, is required for adhesion and invasion. *Microbiol Read Engl*. August 2010;156(Pt 8):2484–94.
64. Willems HM, Kos K, Jabra-Rizk MA, Krom BP. *Candida albicans* in oral biofilms could prevent caries. *Pathog Dis*. 2016;74(5).
 65. Ragni E, Calderon J, Fascio U, Sipiczki M, Fonzi WA, Popolo L. Phr1p, a glycosylphosphatidylinositol-anchored $\beta(1,3)$ -glucanoyltransferase critical for hyphal wall formation, localizes to the apical growth sites and septa in *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol FG B*. August 2011;48(8):793–805.
 66. Klinke T, Kneist S, de Soet JJ, Kuhlisch E, Mauersberger S, Forster A, u. a. Acid production by oral strains of *Candida albicans* and lactobacilli. *Caries Res*. 2009;43(2):83–91.
 67. D R M, G K, K J, D D, T V S, Dinesh P. Evaluation of Salivary Flow Rate, pH and Buffer in Pre, Post & Post Menopausal Women on HRT. *J Clin Diagn Res JCDR*. Februar 2014;8(2):233–6.
 68. Boer CC, Correa MEP, Tenuta LMA, Souza CA, Vigorito AC. Post-allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) changes in inorganic salivary components. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. September 2015;23(9):2561–7.
 69. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo S-B, Treister NS. Extensive Dental Caries in Patients with Oral Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. 1. Oktober 2012 [zitiert 7. Dezember 2020];18(10):1573–9. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879112001486>
 70. Nagler RM, Nagler A. The molecular basis of salivary gland involvement in graft--vs.-host disease. *J Dent Res*. Februar 2004;83(2):98–103.
 71. KG SVG& C. Die Betreuung von Patienten mit Mundtrockenheit – ein spezieller Aspekt in der zahnärztlichen Prophylaxe [Internet]. [zitiert 21. Mai 2020]. Verfügbar unter: http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/prophylaxe/story/die-betreuung-von-patienten-mit-mundtrockenheit--ein-spezieller-aspekt-in-der-zahnaerztlichen-prophylaxe__852.html
 72. KG SVG& C. Der trockene Mund [Internet]. [zitiert 17. Juni 2020]. Verfügbar unter: http://www.pnc-aktuell.de/parodontologie/story/der-trockene-mund-__5862.html
 73. 01082017__Speicheldiagnostik in der Oralchirurgie.pdf [Internet]. [zitiert 18. Juni 2020]. Verfügbar unter: https://www.andreas-filippi.ch/pdfs/fachartikel/quintessenz-verlag/01082017__Speicheldiagnostik%20in%20der%20Oralchirurgie.pdf
 74. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res*. Februar 1987;66 Spec No:648–53.
 75. Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life [Internet]*. 2009 [zitiert 17. Juni 2020];2(3):303–7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052503/>
 76. Gutman D, Ben-Aryeh H. The influence of age on salivary content and rate of flow. *Int J Oral Surg [Internet]*. 1. Januar 1974 [zitiert 15. Juni 2020];3(5):314–7. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300978574800694>
 77. Bookman AAM, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ, Rutka JA, u. a. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren’s syndrome but not patients with sicca. *Arthritis Rheum*. Juli 2011;63(7):2014–20.
 78. Hayashida J-N, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, u. a. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in patients with dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol [Internet]*. 1. Januar 2015 [zitiert 22. September 2019];27(1):96–101. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212555814000659>
 79. Daikeler T, Mauramo M, Rovó A, Stern M, Halter J, Buser A, u. a. Sicca symptoms and their impact on quality of life among very long-term survivors after hematopoietic SCT.

Bone Marrow Transplant. Juli 2013;48(7):988–93.

80. Mauramo M, Rohde L, Ramseier AM, Rovó A, Waltimo T. Determinants of stimulated salivary flow among haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Clin Oral Investig.* Januar 2017;21(1):121–6.

81. Goeres I. Validierung eines modifizierten Kollektors nach dem Prinzip von SCHNEYER zur Speichelflussmessung. Deutsche Zentralbibliothek für Medizin; 2015. 103 S.

82. Physiologische Grundlagen. In: *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie* [Internet]. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag; 2011 [zitiert 17. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-18090.pdf>

83. Triebig G. *Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin: Orientierungshilfe für Ärzte in Praxis, Klinik und Betrieb.* ecomed-Storck GmbH; 2012. 349 S.

84. Nadig SD, Ashwathappa DT, Manjunath M, Krishna S, Annaji AG, Shivaprakash PK. A relationship between salivary flow rates and Candida counts in patients with xerostomia. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP* [Internet]. 2017 [zitiert 18. Juni 2020];21(2):316. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596688/>

85. Karbach J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, Candida colonization and susceptibility of Candida strains after head and neck radiation. *Clin Oral Investig.* August 2012;16(4):1305–12.

86. Karbach J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, Candida colonization and susceptibility of Candida strains after head and neck radiation. *Clin Oral Investig.* August 2012;16(4):1305–12.

87. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, u. a. Oral Candida colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Dis.* Oktober 2019;25(7):1798–808.

88. Dawes C, Odlum O. Salivary status in patients treated for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc.* Juni 2004;70(6):397–400.

89. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017;66:64–74.

90. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* März 2007;103 Suppl:S66.e1-19.

91. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc.* November 2006;72(9):841–6.

92. Bivona PL. Xerostomia. A common problem among the elderly. *N Y State Dent J.* Juli 1998;64(6):46–52.

93. Martin RE. Management of dry mouth in elderly patients. *J Gt Houst Dent Soc.* Oktober 1994;66(3):25–8; quiz 29.

94. Sjögren-Syndrom (SS) - Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und des Bewegungsapparats [Internet]. MSD Manual Profi-Ausgabe. [zitiert 19. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/rheumatische-autoimmunerkrankungen/sj%C3%B6gren-syndrom-ss>

95. Marshall LL, Stevens GA. Management of Primary Sjögren's Syndrome. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* 1. Dezember 2018;33(12):691–701.

96. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg JDH.* Dezember 2015;89(6):365–71.

97. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J*

Dent Res. April 2008;87(4):308–18.

98. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018;2018:6061825.
99. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs Aging*. 2018;35(10):877–85.
100. Moore PA, Guggenheimer J. Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. Februar 2008;29(1):50–5.
101. Park HK, Kim HG, Yang DY, Choi WS, Paick SH, Chung H, u. a. Effect of combined solifenacin and aclatonium in preventing dry mouth in patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. Januar 2019;11(1):56–60.
102. Cho M-A, Ko J-Y, Kim Y-K, Kho H-S. Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *J Oral Rehabil*. März 2010;37(3):185–93.
103. Nemes J, Jenei Á, Márton I. [Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. *Orv Hetil*. April 2018;159(13):495–502.
104. McBride RK, Harper C, Siegel IA. Methotrexate-induced changes in rat parotid and submandibular gland function. *J Dent Res*. September 1987;66(9):1445–8.
105. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, Avila DN, Bishop RJ, Cowen EW, u. a. Salivary Gland Involvement in Chronic Graft-Versus-Host Disease: Prevalence, Clinical Significance, and Recommendations for Evaluation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1. Oktober 2010 [zitiert 27. März 2018];16(10):1362–9. Verfügbar unter: [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(10\)00141-2/fulltext](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(10)00141-2/fulltext)
106. Gomes AOF, Torres SR, Maiolino A, Dos Santos CWN, Silva Junior A, Correa MEP, u. a. Early and late oral features of chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2014;36(1):43–9.
107. Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. April 2010 [zitiert 28. März 2018];45(4):705–11. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt2009237>
108. Laaksonen M, Ramseier AM, Rovó A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, u. a. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. *J Dent Res*. Oktober 2011;90(10):1177–82.
109. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. Februar 2012;47(2):265–70.
110. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, Zuckerman T, Aviv A, Ofran Y, u. a. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. Mai 2009;43(10):801–6.
111. Li J, Chen D, Yu B, He J, Zheng P, Mao X, u. a. Fungi in Gastrointestinal Tracts of Human and Mice: from Community to Functions. *Microb Ecol*. Mai 2018;75(4):821–9.
112. Auchtung TA, Fofanova TY, Stewart CJ, Nash AK, Wong MC, Gesell JR, u. a. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere*. April 2018;3(2).
113. Hof H. [Fungi in the gut - the gut mycobiome]. *Z Gastroenterol*. August 2017;55(8):772–8.
114. Huseyin CE, O’Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi—the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 1. Juli 2017 [zitiert 1. August 2020];41(4):479–511. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/femsre/article/41/4/479/3738183>
115. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, u. a. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS*

Pathog. 8. Januar 2010;6(1):e1000713.

116. Bunetel L, Tamanai-Shacoori Z, Martin B, Autier B, Guiller A, Bonnaure-Mallet M. Interactions between oral commensal *Candida* and oral bacterial communities in immunocompromised and healthy children. *J Mycol Med*. September 2019;29(3):223–32.
117. Raimondi S, Amaretti A, Gozzoli C, Simone M, Righini L, Candelieri F, u. a. Longitudinal Survey of Fungi in the Human Gut: ITS Profiling, Phenotyping, and Colonization. *Front Microbiol*. 2019;10:1575.
118. Suhr MJ, Hallen-Adams HE. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials—a mycologist’s perspective. *Mycologia* [Internet]. 1. November 2015 [zitiert 1. August 2020];107(6):1057–73. Verfügbar unter: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3852/15-147>
119. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 03 2017;8(3):352–8.
120. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Pilze im Gastrointestinaltrakt: Vom Mythos der *Candida*-Besiedelung [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 1996 [zitiert 1. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/3908/Pilze-im-Gastrointestinaltrakt-Vom-Mythos-der-Candida-Besiedelung>
121. Crockett DN, O’Grady JF, Reade PC. *Candida* species and *Candida albicans* morphotypes in erythematous candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Mai 1992;73(5):559–63.
122. Vázquez-González Denisse, Perusquía-Ortiz Ana María, Hundeiker Max, Bonifaz Alexandro. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 29. April 2013 [zitiert 29. März 2018];11(5):381–94. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.12097>
123. Kamat MS, Vanaki SS, Puranik RS, Puranik SR, Kaur R. Oral *Candida* carriage, quantification, and species characterization in oral submucous fibrosis patients and healthy individuals. *J Invest Clin Dent*. November 2011;2(4):275–9.
124. Stecksén-Blicks C, Granström E, Silfverdal SA, West CE. Prevalence of oral *Candida* in the first year of life. *Mycoses*. September 2015;58(9):550–6.
125. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. Dezember 2017;10(4):239–44.
126. Tamura K, Drew R. Antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Drugs Today Barc Spain* 1998. Juli 2008;44(7):515–30.
127. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, u. a. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1. Februar 2007;44(3):402–9.
128. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol*. April 2007;78(4):275–82.
129. Girmenia C, Finolezzi E, Federico V, Santopietro M, Perrone S. Invasive *Candida* Infections in Patients With Haematological Malignancies and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Current Epidemiology and Therapeutic Options. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 15. März 2011 [zitiert 28. März 2018];3(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103241/>
130. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med*. März 1998;104(3):238–45.
131. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, u. a. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J*

Antimicrob Chemother. Mai 2010;65(5):1042–51.

132. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E, u. a. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med.* 1. April 2002;112(5):380–5.
133. Kuster S, Stampf S, Gerber B, Baettig V, Weisser M, Gerull S, u. a. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* Dezember 2018;20(6):e12981.
134. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, u. a. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1. Februar 2009;48(3):265–73.
135. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, u. a. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15. Juni 2009;48(12):1695–703.
136. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* Juni 2008;112(11):2493–9.
137. Jantunen E, Nihtinen A, Volin L, Juvonen E, Parkkali T, Ruutu T, u. a. Candidaemia in allogeneic stem cell transplant recipients: low risk without fluconazole prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* November 2004;34(10):891–5.
138. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors after the Adoption of Prophylactic Fluconazole. *J Infect Dis [Internet].* 1. Januar 2000 [zitiert 28. März 2018];181(1):309–16. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/jid/article/181/1/309/894781>
139. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, u. a. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007). *Cancer [Internet].* 2009 [zitiert 28. September 2019];115(20):4745–52. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.24507>
140. Colombo AL. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* Juni 2000;4(3):113–8.
141. Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP, Singhal S, Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant.* November 2001;28(9):873–8.
142. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, u. a. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 29. Dezember 2015;15:584.
143. Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, u. a. Epidemiology, Management, and Outcome of Invasive Fungal Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* 1. Juni 2015 [zitiert 20. Juni 2020];21(6):1117–26. Verfügbar unter: [https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(15\)00218-9/abstract](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(15)00218-9/abstract)
144. Choi J-K, Cho S-Y, Yoon S-S, Moon J-H, Kim S-H, Lee J-H, u. a. Epidemiology and Risk Factors for Invasive Fungal Diseases among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Korea: Results of „RISK“ Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Oktober 2017;23(10):1773–9.
145. Akahoshi Y, Kimura S-I, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Harada N, u. a. Antifungal prophylaxis with fluconazole in allogeneic stem cell transplantation recipients who

- had prior invasive aspergillosis with subsequent complete resolution by computed tomography. *Infect Dis Lond Engl*. 2018;50(4):280–8.
146. Park S, Kim K, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Chung DR, u. a. Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect*. 2016;73(5):496–505.
147. Nadig SD, Ashwathappa DT, Manjunath M, Krishna S, Annaji AG, Shivaprakash PK. A relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in patients with xerostomia. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. August 2017;21(2):316.
148. Glažar I, Urek MM, Kuiš D, Prpić J, Mišković I, Pavičić DK, u. a. SALIVARY FLOW RATE, ORAL YEAST COLONIZATION AND DENTAL STATUS IN INSTITUTIONALIZED AND NON-INSTITUTIONALIZED ELDERLY. *Acta Clin Croat*. 2016;55(3):390–5.
149. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, u. a. Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. Februar 2002;93(2):149–54.
150. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren’s syndrome. *J Clin Pathol [Internet]*. März 1980 [zitiert 19. Juni 2020];33(3):282–7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1146053/>
151. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol [Internet]*. September 1980 [zitiert 19. Juni 2020];12(3):475–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC273612/>
152. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Magalhães F a. C, Uzeda M, u. a. Clinical aspects of *Candida* species carriage in saliva of xerostomic subjects. *Med Mycol*. Oktober 2003;41(5):411–5.
153. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Akiti T, Barreiros MGC, de Uzeda M, u. a. A prospective randomized trial to reduce oral *Candida* spp. colonization in patients with hyposalivation. *Braz Oral Res*. Juni 2007;21(2):182–7.
154. Online GL. Wirkstoffgruppe Antimykotika | Gelbe Liste [Internet]. [zitiert 1. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antimykotika>
155. Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien — Onkopedia [Internet]. [zitiert 29. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimykotische-primarprophylaxe-bei-patienten-mit-haematologischen-neoplasien/@@view/html/index.html>
156. Barańska M, Kroll-Balcerzak R, Gil L, Rupa-Matysek J, Komarnicki M. Successful treatment of pulmonary candidiasis and aspergillosis in patient with refractory Hodgkin lymphoma using micafungin – case study and brief literature review. *Cent-Eur J Immunol [Internet]*. 2017 [zitiert 29. März 2018];42(1):111–5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470606/>
157. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281.
158. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans Candida* Species. *Front Microbiol [Internet]*. 12. Januar 2017 [zitiert 1. August 2020];7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226953/>
159. Tati S, Davidow P, McCall A, Hwang-Wong E, Rojas IG, Cormack B, u. a. *Candida glabrata* Binding to *Candida albicans* Hyphae Enables Its Development in Oropharyngeal Candidiasis. *PLoS Pathog [Internet]*. 30. März 2016 [zitiert 29. März 2018];12(3). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814137/>

160. Segal B, Bow E, Maschmeyer G, Wingard JR, Marr KA, Nucci M, u. a. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 28. Oktober 2009 [zitiert 27. November 2017];44(8):483. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt2009259>
161. Posteraro B, Spanu T, Fiori B, De Maio F, De Carolis E, Giaquinto A, u. a. Antifungal Susceptibility Profiles of Bloodstream Yeast Isolates by Sensititre YeastOne over Nine Years at a Large Italian Teaching Hospital. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. Juli 2015 [zitiert 27. November 2017];59(7):3944–55. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468684/>
162. Glasmacher A, Molitor E, Hahn C, Bomba K, Ewig S, Leutner C, u. a. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia*. September 1998;12(9):1338–43.
163. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Molitor E, Wardelmann E, Losem C, u. a. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses*. 1999;42(7–8):443–51.
164. Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. September 2005;56 Suppl 1:i23–32.
165. Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, u. a. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. Juli 2006;38(2):127–34.
166. Lee C-H, Lin C, Ho C-L, Lin J-C. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8).
167. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstein H, Wandt H, u. a. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother*. Februar 2006;57(2):317–25.
168. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, u. a. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. Dezember 2003;21(24):4615–26.
169. Kibbler CC. Antifungal prophylaxis with itraconazole oral solution in neutropenic patients. *Mycoses*. 1999;42 Suppl 2:121–4.
170. Arning M, Aul C. [Prophylaxis against mycoses in neutropenic patients]. *Mycoses*. 1994;37 Suppl 2:70–6.
171. Koh LP, Kurup A, Goh YT, Fook-Chong SMC, Tan PHC. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. Dezember 2002;71(4):260–7.
172. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, u. a. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Dezember 2007;25(34):5471–89.
173. Lee C-H, Lin J-C, Ho C-L, Sun M, Yen W-T, Lin C. Efficacy and safety of micafungin versus extensive azoles in the prevention and treatment of invasive fungal infections for neutropenia patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2017;12(7):e0180050.
174. Wang J-F, Xue Y, Zhu X-B, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur*

- J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. April 2015;34(4):651–9.
175. Xu S-X, Shen J-L, Tang X-F, Feng B, Xu H-Q. Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(2):381–90.
176. Vehreschild Maria J. G. T., Bergwelt-Baildon Michael, Tran Liliane, Shimabukuro-Vornhagen Alexander, Wisplinghoff Hilmar, Bangard Christopher, u. a. Feasibility and effectiveness of posaconazole prophylaxis in combination with micafungin bridging for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: A 6-yr analysis from the cologne cohort for neutropenic patients. *Eur J Haematol [Internet]*. 3. Mai 2014 [zitiert 11. April 2018];93(5):400–6. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.12368>
177. Burik J-A van. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis [Internet]*. Dezember 2005 [zitiert 28. September 2019];18(6):479–83. Verfügbar unter: insights.ovid.com
178. Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin: a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy*. Januar 2007;27(1):53–67.
179. Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther*. 1. Februar 2014;36(2):292-306.e1.
180. Huang X, Chen H, Han M, Zou P, Wu D, Lai Y, u. a. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Oktober 2012;18(10):1509–16.
181. Salavert M, Jarque I. [Is micafungin useful in the prophylaxis of invasive fungal disease in hematological patients?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. März 2011;29 Suppl 2:43–9.
182. El-Cheikh J, Venton G, Crocchiolo R, Fürst S, Faucher C, Granata A, u. a. Efficacy and safety of micafungin for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing haplo-identical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant [Internet]*. November 2013 [zitiert 11. April 2018];48(11):1472–7. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bmt201387>
183. van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, u. a. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15. November 2004;39(10):1407–16.
184. Chrenkova V, Hubacek P, Sedlacek P, Riha P, Kodetová D, Bébrová E. Post-mortem analysis of *Candida albicans* breakthrough infection during echinocandin treatment in haematopoietic stem cell transplant recipient. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spolecnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Spolecnosti JE Purkyne*. Juni 2014;63(2):121–4.
185. Fekkar A, Dannaoui E, Meyer I, Imbert S, Brossas JY, Uzunov M, u. a. Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. September 2014;33(9):1489–96.
186. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, u. a. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Juni 2013;56(12):1724–32.
187. Schwartz IS, Patterson TF. The Emerging Threat of Antifungal Resistance in Transplant Infectious Diseases. *Curr Infect Dis Rep*. 5. Februar 2018;20(3):2.
188. Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. *Epidemiology and*

- molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*. April 2016;59(4):198–219.
189. Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, u. a. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4).
190. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, Marks DI, u. a. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 17. März 2015 [zitiert 18. September 2019];15. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374298/>
191. Powers JH, Higgins KM. Itraconazole versus fluconazole for antifungal prophylaxis. *Ann Intern Med*. 6. April 2004;140(7):580; author reply 581-582.
192. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C-P, Kantecki M, u. a. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. November 2011 [zitiert 18. September 2019];155(3):318–27. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253339/>
193. Bui A, Nguyen V, Hsu C, Hyde B, Simms-Waldrip T. Invasive Fungal Infections While on Voriconazole, Liposomal Amphotericin B, or Micafungin for Antifungal Prophylaxis in Pediatric Stem Cell Transplant Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. Juni 2019;24(3):220–6.
194. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, u. a. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 6. Mai 2003;138(9):705–13.
195. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, u. a. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J* [Internet]. 2014 [zitiert 18. September 2019];44(12b):1283–97. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.12595>
196. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, u. a. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 25. Januar 2007;356(4):335–47.
197. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, Marks DI, u. a. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 17. März 2015;15:128.
198. Lin R, Xu X, Li Y, Sun J, Fan Z, Jiang Q, u. a. Comparison of long-term and short-term administration of itraconazole for primary antifungal prophylaxis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter, randomized, open-label trial. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. April 2014;16(2):286–94.
199. Eddouzi J, Lohberger A, Vogne C, Manai M, Sanglard D. Identification and antifungal susceptibility of a large collection of yeast strains isolated in Tunisian hospitals. *Med Mycol* [Internet]. 1. Oktober 2013 [zitiert 28. März 2018];51(7):737–46. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/mmy/article/51/7/737/980040>
200. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC. Prospective Evaluation of a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry System in a Hospital Clinical Microbiology Laboratory for Identification of Bacteria and Yeasts: a Bench-by-Bench Study for Assessing the Impact on Time to Identification and Cost-Effectiveness. *J Clin Microbiol* [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 28. März 2018];50(10):3301–

8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457442/>
201. Marklein G, Josten M, Klanke U, Müller E, Horré R, Maier T, u. a. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*. September 2009;47(9):2912–7.
202. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Viridi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*. 2015;6:791.
203. Song JL, Harry JB, Eastman RT, Oliver BG, White TC. The *Candida albicans* lanosterol 14- α -demethylase (ERG11) gene promoter is maximally induced after prolonged growth with antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. April 2004;48(4):1136–44.
204. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. Juli 2015 [zitiert 28. März 2018];5(7). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484955/>
205. Jiang C, Dong D, Yu B, Cai G, Wang X, Ji Y, u. a. Mechanisms of azole resistance in 52 clinical isolates of *Candida tropicalis* in China. *J Antimicrob Chemother*. April 2013;68(4):778–85.
206. Rogers PD, Vermitsky J-P, Edlind TD, Hilliard GM. Proteomic analysis of experimentally induced azole resistance in *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother*. August 2006;58(2):434–8.
207. Jackson CJ, Lamb DC, Manning NJ, Kelly DE, Kelly SL. Mutations in *Saccharomyces cerevisiae* sterol C5-desaturase conferring resistance to the CYP51 inhibitor fluconazole. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 3. Oktober 2003 [zitiert 9. Juni 2019];309(4):999–1004. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X03016899>
208. Song YB, Suh MK, Ha GY, Kim H. Antifungal Susceptibility Testing with Etest for *Candida* Species Isolated from Patients with Oral Candidiasis. *Ann Dermatol*. Dezember 2015;27(6):715–20.
209. Lei H-L, Li L-H, Chen W-S, Song W-N, He Y, Hu F-Y, u. a. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffeii* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 13. März 2018;
210. Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation*. 27. September 2005;80(6):868–71.
211. Johnson E, Espinel-Ingroff A, Szekeley A, Hockey H, Troke P. Activity of voriconazole, itraconazole, fluconazole and amphotericin B in vitro against 1763 yeasts from 472 patients in the voriconazole phase III clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. Dezember 2008;32(6):511–4.
212. Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 1. März 2010 [zitiert 28. März 2018];8(3):267–76. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1586/eri.10.2>
213. Denis J, Ledoux M-P, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 1: In vitro activity. *J Mycol Med*. 10. März 2018;
214. Roulet J-F. Prophylaxe und Präventivzahnmedizin. Georg Thieme Verlag; 2003. 370 S.
215. Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger A. [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnärztl Z*. Januar 1977;32(1):44–7.
216. Communications E. Memorix Zahnmedizin [Internet]. [zitiert 1. August 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1286898#/ebook_1286898_SL55151728
217. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? - Lang - 1986 - *Journal of Clinical Periodontology* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 15.

September 2019]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.1986.tb00852.x?sid=nlm%3Apubmed>

218. Checchi L, Montevecchi M, Checchi V, Zappulla F. The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopic Evaluation. *Open Dent J* [Internet]. 28. Juli 2009 [zitiert 1. August 2020];3:154–60. Verfügbar unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724644/>

219. Daly C, Mitchell D, Grossberg D, Highfield J, Stewart D. Bacteraemia caused by periodontal probing. *Aust Dent J*. April 1997;42(2):77–80.

220. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*. Februar 2001;72(2):210–4.

221. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga Del Moral JÂ, da Silva Rath IB, Schaefer Tavares S. Dental Treatment in Patients with Leukemia. *J Oncol* [Internet]. 2015 [zitiert 29. Juni 2020];2015. Verfügbar unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345074/>

222. Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Epstein JB, Epstein M, Geerligs GM, Wolffe GN, u. a. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Juni 2013;21(6):1621–7.

223. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. 2020 [zitiert 29. Juni 2020].

Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq>

224. Darwazeh AM-G, Hammad MM, Al-Jamaei AA. The relationship between oral hygiene and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects*. *Int J Dent Hyg*. Mai 2010;8(2):128–33.

225. Muzurovic S, Babajic E, Masic T, Smajic R, Selmanagic A. The relationship between oral hygiene and oral colonisation with *Candida* species. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*. 2012;66(6):415–7.

226. Aslani N, Janbabaie G, Abastabar M, Meis JF, Babaeian M, Khodavaisy S, u. a. Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. *BMC Infect Dis* [Internet]. 8. Januar 2018 [zitiert 28. März 2018];18. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759378/>

227. Gacon I, Loster JE, Wiczorek A. Relationship between oral hygiene and fungal growth in patients: users of an acrylic denture without signs of inflammatory process. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1297–302.

228. Gacon I, Loster JE, Wiczorek A. Relationship between oral hygiene and fungal growth in patients: users of an acrylic denture without signs of inflammatory process. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1297–302.

229. al SI et. Prevalance and risk factors for yeast colonization in adult diabetic patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 29. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16370540>

230. Akram Z, Al-Kheraif AA, Kellesarian SV, Vohra F, Javed F. Comparison of oral *Candida* carriage in waterpipe smokers, cigarette smokers, and non-smokers. *J Oral Sci* [Internet]. 2018 [zitiert 29. März 2018];60(1):115–20. Verfügbar unter: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/60/1/60_17-0090/_article

231. Shakhathreh MAK, Khabour OF, Alzoubi KH, Masadeh MM, Hussein EI, Bshara GN. Alterations in oral microbial flora induced by waterpipe tobacco smoking. *Int J Gen Med*. 2018;11:47–54.

232. Sheth CC, Makda K, Dilmahomed Z, González R, Luzi A, Jovani-Sancho MDM, u. a.

- Alcohol and tobacco consumption affect the oral carriage of *Candida albicans* and mutans streptococci. *Lett Appl Microbiol.* Oktober 2016;63(4):254–9.
233. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP* [Internet]. September 2014 [zitiert 29. März 2018];18(Suppl 1):S81–5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211245/>
234. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 20. September 1993;694:72–7.
235. Favel A, Michel-Nguyen A, Detry A, Challier S, Leclerc F, Chastin C, u. a. Susceptibility of clinical isolates of *Candida lusitanae* to five systemic antifungal agents. *J Antimicrob Chemother.* März 2004;53(3):526–9.
236. *Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf* [Internet]. [zitiert 8. April 2018]. Verfügbar unter: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf
237. *resource.pdf* [Internet]. [zitiert 10. November 2017]. Verfügbar unter: <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8660>
238. *d_bs_pdf&_id=1054304.pdf* [Internet]. [zitiert 4. November 2017]. Verfügbar unter: http://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&_id=1054304
239. Methoden der Entwicklungspsychologie - Datenerhebung und Datenauswertung - Wertebereich von Korrelationen [Internet]. [zitiert 17. Januar 2021]. Verfügbar unter: http://www.methoden-psychologie.de/wertebereich_korrelationen.html
240. Gingivahyperplasie als klinisches Zeichen einer akuten myeloischen Leukämie [Internet]. *zm-online.* [zitiert 3. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www.zm-online.de/archiv/2010/11/zahnmedizin/gingivahyperplasie-als-klinisches-zeichen-einer-akuten-myeloischen-leukaemie/>
241. Bougnoux M-E, Dannaoui E, Accoceberry I, Angoulvant A, Bailly E, Botterel F, u. a. Multicenter Comparison of the Etest and EUCAST Methods for Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Isolates to Micafungin. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 22. Juli 2016 [zitiert 11. April 2018];60(8):5088–91. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958160/>
242. Park HJ, Park M, Han M, Nam BH, Koh KN, Im HJ, u. a. Efficacy and safety of micafungin for the prophylaxis of invasive fungal infection during neutropenia in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* September 2014;49(9):1212–6.
243. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, Smith DP, Gesell JR, Ross MC, u. a. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 25. November 2017;5(1):153.
244. Hooks KB, O'Malley MA. Contrasting Strategies: Human Eukaryotic Versus Bacterial Microbiome Research. *J Eukaryot Microbiol.* März 2020;67(2):279–95.

8. Danksagung

In aller erster Linie möchte ich mich bei [REDACTED] bedanken. Sie hat mich über die Jahre, die meine Promotion gedauert hat, immer unterstützt. Während dieser Zeit durfte ich viele Dinge von ihr lernen. Die Herangehensweise an das Erstellen einer wissenschaftlichen Arbeit, die Auseinandersetzung mit wissenschaftlichen Texten, die Arbeit in einem Labor, um nur ein paar Punkte zu nennen. Darüber hinaus stand sie mir stets bei Fragen und Problemen zur Seite. Sie unterstützte mich und gab mir zum richtigen Zeitpunkt noch einmal die Motivation die Arbeit fertigzustellen. Dafür und für ein ausgesprochen gutes zwischenmenschliches Verhältnis möchte ich mich ganz herzlich bedanken!

Auch möchte ich herzlich an dieser Stelle [REDACTED] danken, dem Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz an dessen Institut ich diese Arbeit durchführen durfte.

Ein weiterer besonderer Dank gilt [REDACTED]. Sie ermöglichte die Planung, den Kontakt und das gute Einfinden in die Arbeit von Seiten der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, was für den Kontakt zu den Patienten und die Datenerhebung unerlässlich war. Durch sie konnte ich einen Einblick in den Ablauf der Stammzelltransplantation gewinnen und mich mit diesem Thema vertraut machen.

Bei der statistischen Aufarbeitung und Auswertung der Daten hat mir [REDACTED] vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz maßgeblich geholfen und unter die Arme gegriffen. Sie hat mir geholfen die Menge an Daten sinnvoll zu ordnen und eine verlässliche statistische Analyse durchzuführen. Vielen herzlichen Dank hierfür.

Auch danken möchte ich [REDACTED] und den MTAs des Labors der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Sie haben mir geholfen mich im Labor zurechtzufinden, standen mir immer zur Seite bei Fragen zu bestimmten Verfahren im Labor, der Handhabung der Geräte und hatten ein offenes Ohr, wenn es an der einen oder anderen Stelle hakte. In diesem Zuge möchte ich auch [REDACTED], seinen Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz sowie [REDACTED], der technischen Leitung des Labors, danken. Durch diese Unterstützung war es möglich die genaue Identifizierung der *Candida spp.* durchzuführen, ohne die detaillierte Auswertung nicht möglich

gewesen wäre.

Auch möchte ich mich bei allen weiteren, in diesen Prozess involvierten, Personen bedanken. Familie und Freunde, die sich immer wieder auch anhören mussten, wenn es Probleme gab, die Motivation nachließ oder ich einfach ein bisschen über das Thema fachsimpeln wollte. Dabei möchte ich besonders [REDACTED] hervorheben. Kollege und manchmal Leidensgenosse im Labor, bei der Auswertung der Daten und dem Schreiben der Arbeit.

Als letzte, aber ganz besondere Gruppe, der mein ganzer Dank von Herzen gilt, möchte ich die Patienten nennen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ihnen allein ist es zu verdanken, dass es im Rahmen dieses Projektes möglich war, mehr Klarheit zum Thema Speichelfließrate, oraler Besiedlung mit *Candida spp.* und Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu gewinnen. Ich weiß, dass die Teilnahme für manche nicht immer einfach und willkommen war, da es zusätzlich Zeit und Kräfte kostete, die verständlicher Weise oft nur begrenzt verfügbar waren. Daher möchte ich Ihnen an dieser Stelle für Ihre Zeit danken. Dafür, dass Sie trotz vollem Terminplan in der Universitätsklinik in die Zahnklinik zu Nachuntersuchungen gekommen sind und mir so geholfen haben diese Studie zu verwirklichen. Das weiß ich sehr zu schätzen.

9. Anhang

Tabellen

Seite 18

Methoden der Messung der Speichelfließrate (ml/min)	
Autoren	Nicht stimulierte Speichelfließrate
Korting et al (1953) (81)	-Messung des sich am Mundboden sammelnden Speichels über 2 Stunden
Gutman et al (1974) (76)	-Sammeln des Speichels über 10 Minuten durch Spucken in ein Gefäß
Dawes et al (1987) (74)	-Sammeln des Speichels über 5 Minuten, wobei der Speichel über die Unterlippe in ein Gefäß tropft -Sammeln des Speichels über eine Watterolle im Mundboden für 5 Minuten, die anschließend gewogen wird
Sreebny et al (1992) (40)	-Sammeln des Speichels über 6 Minuten, wobei alle 2 Minuten ausgespuckt wird
Autoren	Stimulierte Speichelfließrate
Hahnel (71)	-Stimulation durch Kauen von Paraffinwachs (mechanische Stimulation) und Sammeln des Speichels über 5 Minuten
Dawes et al (1987) (74)	-Stimulation mit einer Zitronensäure-Tablette (chemische Stimulation) und Sammeln des Speichels über 2 Minuten, wobei der Patienten alle 30- 60 Sekunden ausspuckt

Tabelle 1: Methoden der Speichelfließraten-Messung

Seite 19

Beurteilung der Speichelfließrate (ml/min)				
Autoren	nicht stimulierte Speichelfließrate (ml/min)			
Ericsson und Hardwick et al (1978) (69)	sehr niedrig (<0,1ml/min)	niedrig (0,1-0,25ml/min)	normal (0,25-0,35ml/min)	
Stratmann et al (2000) (81)	Xerostomie (>0,1ml/min)	Hyposalivation (0,1- 0,25ml/min)	Normalsalivation (0,25-1ml/min)	Hypersalivation (>1ml/min)
Karbach et al (2012) (82)	Hyposalivation Grad III (0ml/min)	Hyposalivation Grad II (<0,1ml/min)	Hyposalivation Grad I (0,1-0,25ml/min)	
Nadig et al (2017) (83)	Hyposalivation (<0,1ml/min)	Normalsalivation (0,1-1ml/min)	Hypersalivation (>1ml/min)	
Autoren	stimulierte Speichelfließrate (ml/min)			
Ericsson und Hardwick et al (1978) (69)	sehr niedrig (<0,7ml/min)	niedrig (0,7-0,9ml/min)	Normalsalivation (1-3ml/min)	

Stratmann et al (2000) (81)	Xerostomie (>0,5ml/min)	Hyposalivation (0,5- 1ml/min)	Normalsalivation (1- 3,5ml/min)	Hypersalivation (>3,5ml/min)
Nadig et al (2017) (83)	Hyposalivation (<0,5ml/min)	Normalsalivation (0,5- 3,5ml/min)	Hypersalivation (>3,5ml/min)	

Tabelle 2: Bewertung der Speichelfließrate

Seite 36

	palatinal								buccal								
API																	API
Bef.																	Bef.
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Bef.																	Bef.
API																	API
	buccal								lingual								

Tabelle 3: Diagramm zu Erhebung des API

Seite 36

Approximalraum-Plaque-Index- Bewertung
optimal (0-25%)
gut (25- 39%)
mäßig (40- 69%)
unzureichend (70- 100%)
keine Angabe

Tabelle 4: Bewertung des Approximalraum-Plaque-Index

Seite 39

resistent
intermediär
sensibel
keine Angabe im EUCAST

Tabelle 5: Einteilung der Sensibilität laut EUCAST

Seite 50

	C. albicans MIC (ug/ml)											
Patienten- ID	4	10	25	2	22	26	57	60	46	47	39	
Antimykotikum												
Fluconazol	256	256	1,5	256	256	256	12	256	256	256	0,09	
Voriconazol	32	32	0,05	32	32	32	0,75	32	32	32	0	

Itraconazol	32	32	0,09	32	32	32	12	32	32	32	0,25
Posaconazol	32	32	0,06	32	32	32	32	32	32	32	0,09
Micafungin	0,01	0,01	0,01	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0,01
Amphotericin B	0,09	1	0,09	0,09	0,09	0,09	1,5	0,38	0,3	0,03	0,25

Tabelle 6: Sensibilitätstestung der isolierten *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1. Es zeigte sich eine überwiegende Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol

Seite 51

C. glabrata MIC (ug/ml)						
Patienten- ID	10	52	53	39*	54*	
Antimykotikum						
Fluconazol	256	12	256	0,13	256	
Voriconazol	32	3	3	0	32	
Itraconazol	32	32	32	0	32	
Posaconazol	32	32	32	0	32	
Micafungin	0,01	0,06	0,01	0,01	0	
Amphotericin B	0,75	0,75	1,5	0,25	0,75	

Tabelle 7: Sensibilitätstestung der isolierten *C. glabrata*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar). Bis auf einen Stamm zeigte sich eine weitgehende Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 51

C. krusei MIC (ug/ml)		
Patienten- ID	9	57*
Antimykotikum		
Fluconazol	256	16
Voriconazol	0,75	0,38
Itraconazol	0,75	32
Posaconazol	0,38	32
Micafungin	0,03	0
Amphotericin B	0,02	1,5

Tabelle 8: Sensibilitätstestung der isolierten *C. krusei*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1(*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar)

Seite 52

C. spp. weitere MIC (ug/ml)			
Patienten- ID	27	29	40
Antimykotikum			
Fluconazol	0,19	0,75	0
Voriconazol	0,01	0,03	0
Itraconazol	0,02	0,75	0,19

Posaconazol	0,02	0,13	0,06
Micafungin	0	0,01	0
Amphotericin B	0,25	0,03	0,09

Tabelle 9: Sensibilitätstestung weiterer *Candida* spp.-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U1. Hier zeigte sich vorwiegend ein sensibles Ansprechen auf die getesteten Antimykotika.

Seite 52

U1 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
C. albicans (n=11)	256 (12; 256)	32 (0,8;32)	32 (12;32)	32 (32;32)	0,01 (0;0,01)	0,09 (0,1;0,4)
C. glabrata (n=5)	256 (6,2; 256)	3 (1,5;32)	32 (16;32)	32 (16;32)	0,01 (0,01;0,04)	0,75 (0,5;1,13)
C. kruzei (n=2)	136 (16;136)	0,6 (0,4;16,4)	16,4 (0,8;16,4)	16,2 (0,4;16,2)	0,02 (0;0,2)	0,8 (0,02;0,8)
C. spp. weitere (n=3)	0,2 (0;0,2)	0,01 (0;0,01)	0,2 (0,02;0,2)	0,06 (0,02;0,06)	0 (0;0)	0,09 (0,03;0,1)

Tabelle 10: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U1. Die Übersicht zeigt, dass *C. albicans* und *C. glabrata* weitgehend resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren.

Seite 53

Approximalraum- Plaque- Index (API)	U1 (n= 70)
optimal (0- 25 %)	19 (27 %)
gut (25- 39 %)	9 (13 %)
mäßig (40- 69 %)	11 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	7 (10 %)
keine Angabe	24 (34 %)

Tabelle 11: API-Indices zum Untersuchungszeitpunkt U1. Ein überwiegender Teil der Patienten zeigte eine gute oder optimale Mundhygiene.

Seite 57

C. albicans MIC (ug/ml)			
Patienten- ID	27	2	47*
Antimykotikum			
Fluconazol	256	256	32
Voriconazol	32	32	1
Itraconazol	32	32	32

Posaconazol	32	32	32
Micafungin	0,006	0,004	0
Amphotericin B	0,5	0,064	32

Tabelle 12: Sensibilitätstestung der *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Es zeigte sich eine durchgehende Resistenz gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 58

Patienten- ID	C. glabrata MIC (ug/ml)				
	5	7	10	49	46
Antimykotikum					
Fluconazol	8	12	8	256	256
Voriconazol	0,5	0,5	0,5	32	32
Itraconazol	32	1,5	32	32	32
Posaconazol	1	2	1,5	32	32
Micafungin	0,01	0,01	0	0	0
Amphotericin B	0,125	0,25	0,3	2	0,4

Tabelle 13: Sensibilitätstestung der *C. glabrata*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2. Zwei Stämme zeigten sich eindeutig resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol

Seite 58

Patienten- ID	C. kruzei MIC (ug/ml)			
	7	57*	52*	42*
Antimykotikum				
Fluconazol	48	0,25	16	0,3
Voriconazol	0,38	0,01	0,38	0
Itraconazol	16	0,06	32	0,3
Posaconazol	0,38	0,02	4	0
Micafungin	0,09	32	0	0
Amphotericin B	0,19	0,25	1	0,1

Tabelle 14: Sensibilitätstestung der *C. kruzei*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U2 (*Artbestimmung nur mittels Chromagar möglich)

Seite 59

U2 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
C. albicans (n=3)	256 (32;256)	32 (1;32)	32 (32;32)	32 (32;32)	0,004 (0;0,004)	0,5 (0,1;0,5)
C. glabrata	12 (8;256)	0,05 (0,1;32)	32 (16;8;32)	2 (1,3;32)	0 (0;0,01)	0,3 (0,2;1,2)

(n=5)						
C. kruzei (n=4)	8,2 (0,3;40)	0,2 (0,003;0,4)	8,2 (0,1;3)	0,2 (0,005;3,1)	0,05 (0;24,02)	0,2 (0,12)

Tabelle 15: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U2. Die Übersicht zeigt, dass *C. albicans* und *C. glabrata* größtenteils resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol waren.

Seite 59

Approximalraum-Plaque-Index (API)	U2 (n= 56)
optimal (0- 25 %)	19 (34 %)
gut (25- 39 %)	9 (16 %)
mäßig (40- 69 %)	9 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	1 (2 %)
keine Angabe	18 (32 %)

Tabelle 16: API-Indices zum Untersuchungszeitpunkt U2. Ein Großteil der Patienten zeigte eine gute oder optimale Mundhygiene.

Seite 64

Patienten- ID	C. albicans MIC (ug/ml)							
	5	14	25	49	46	45	65*	37*
Antimykotikum								
Fluconazol	48	256	1	256	256	256	256	256
Voriconazol	32	32	0,05	32	32	32	32	32
Itraconazol	32	32	0,25	32	32	32	32	32
Posaconazol	32	32	0,05	32	32	32	32	32
Micafungin	0	0,01	0,01	0,01	0	0	0,004	0,006
Amphotericin B	0,13	0,09	0,09	1,5	0,19	0,5	0,75	1,5

Tabelle.17: Sensibilitätstestung der *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Ein Großteil der getesteten *C. albicans*-Stämme zeigte sich hierbei als resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 64

Patienten- ID	C. glabrata MIC (ug/ml)				
	5	7	10	11	41
Antimykotikum					
Fluconazol	6	0,04	24	6	256
Voriconazol	0,38	0,01	0,5	0,38	32
Itraconazol	1	0,13	2	32	32
Posaconazol	1	0,06	2	1,5	32

Micafungin	0	0,06	0,01	0,01	0,01
Amphotericin B	0,25	0,03	0,38	0,38	1,5

Tabelle 18: Sensibilitätstestung der *C. glabrata*- Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3. Ein Stamm zeigte sich durchgehend resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 64

C. kruzei MIC (ug/ml)	
Patienten- ID	21
Antimykotikum	
Fluconazol	32
Voriconazol	0,13
Itraconazol	0,19
Posaconazol	0,25
Micafungin	0
Amphotericin B	0,05

Tabelle 19: Sensibilitätstestung des *C. kruzei*-Stamms zum Untersuchungszeitpunkt U3.

Seite 65

Patienten- ID	C. spp. weitere MIC (ug/ml)			
	7	11	21	21
Antimykotikum				
Fluconazol	0,38	1	0,5	32
Voriconazol	0,32	0,23	0,032	0,125
Itraconazol	0,125	0,008	0,19	0,19
Posaconazol	0,032	0,032	0,064	0,25
Micafungin	0,012	0,016	0,016	0,002
Amphotericin B	0,023	0,012	0,19	0,047

Tabelle 20: Sensibilitätstestung weiterer *Candida* spp.-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U3.

Seite 65

U3 - Sensibilität Median (Q1; Q3) (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n=8)	256 (100;256)	32 (32;32)	32 (32;32)	32 (32;32)	0,005 (0;01)	0,35 (0,1;1,3)
<i>C. glabrata</i> (n=5)	6 (0,02;140)	0,4 (0,2;16,3)	2 (0,6;32)	1,5 (0,5;17)	0,01 (0,01;0,04)	0,4 (0,1;0,9)
<i>C. kruzei</i> (n=1)	32 (32;32)	0,1 (0,1;0,1)	0,2 (0,2;0,2)	0,3 (0,3;0,3)	0 (0;0)	0,1 (0,1;0,1)

C. spp. weitere (n=4)	0,8 (0,4;24,3)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,04;0,2)	0,05 (0,03;0,2)	0,01 (0,01;0,02)	0,04 (0,02;0,2)
-----------------------------	-------------------	---------------	-------------------	--------------------	---------------------	-----------------

Tabelle 21: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U3. Die getesteten *C. albicans*-Stämme zeigten sich als resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 66

Approximalraum- Plaque- Index (API)	U3 (n=41)
optimal (0-25%)	15 (37%)
gut (25- 39%)	5 (12%)
mäßig (40- 69%)	4 (10%)
unzureichend (70- 100%)	3 (7%)
keine Angabe	14 (34%)

Tabelle 22: API zum Untersuchungszeitpunkt U3. Die meisten der hierzu untersuchten Patienten zeigten eine gute oder optimale Mundhygiene.

Seite 70

Patienten- ID	C. albicans MIC (ug/ml)							
	5	53	51	46	69	39	32	38*
Antimykotikum								
Fluconazol	256	256	256	256	256	256	12	256
Voriconazol	32	32	32	32	32	32	0,25	32
Itraconazol	32	0,5	32	32	32	32	32	32
Posaconazol	32	32	32	32	32	32	4	32
Micafungin	0	0	0	0	0	0,01	0,02	0
Amphotericin B	0,09	0,19	1	0,5	0,75	0,5	1,5	2

Tabelle 23: Sensibilitätstestung der *C. albicans*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U4 (*Bestimmung der Art nur mittels Chromagar möglich). Alle getesteten *C. albicans*-Stämme zeigten sich resistent gegenüber Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol.

Seite 71

Patienten- ID	C. glabrata MIC (ug/ml)				
	5	7	10	11	41
Antimykotikum					
Fluconazol	6	0,04	24	6	256
Voriconazol	0,38	0,01	0,5	0,38	32
Itraconazol	1	0,13	2	32	32
Posaconazol	1	0,06	2	1,5	32
Micafungin	0	0,06	0,01	0,01	0,01
Amphotericin B	0,25	0,03	0,38	0,38	1,5

Tabelle 24: Sensibilitätstestung der *C. glabrata*-Stämme zum Untersuchungszeitpunkt U4. Es

zeigte sich insgesamt ein inhomogenes Bild an Resistenzen.

Seite 71

C. spp. weitere MIC (ug/ml)	
Patienten- ID	6
Antimykotikum	
Fluconazol	6
Voriconazol	0,19
Itraconazol	32
Posaconazol	2
Micafungin	0,05
Amphotericin B	0,13

Tabelle 25: Sensibilitätstestung eines weiteren *Candida* spp.-Stamm zum Untersuchungszeitpunkt U4. Dieser zeigte sich resistent gegenüber Itraconazol.

Seite 72

U4 - Sensibilität Median Q1; Q3 (ug/ml)						
	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Micafungin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i> (n= 8)	256 (256;256)	32 (32;32)	32 (11;32)	32 (32;32)	0 (0;0,01)	0,6 (0,3;1,4)
<i>C. glabrata</i> (n= 5)	12 (7;160)	0,6 (0,3;2)	32 (17,5;32)	2 (0,7;32)	0,1 (0,01;0,2)	0,8 (0,2;0,1)
<i>C. spp.</i> weitere (n= 1)	6 (6;6)	0,2 (0,2;0,2)	32 (32;32)	2 (2;2)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)

Tabelle 26: Medianwerte (Q1; Q3) der MIC-Tests zum Untersuchungszeitpunkt U4. Gegenüber Itraconazol zeigten sich alle *Candida*-Stämme im Median resistent.

Seite 72

Approximalraum-Plaque-Index (API)	U4 (n= 31)
optimal (0- 25 %)	12 (39 %)
gut (25- 39 %)	4 (13 %)
mäßig (40- 69 %)	5 (16 %)
unzureichend (70- 100 %)	4 (13 %)
keine Angabe	6 (19 %)

Tabelle 27: API-Index zum Untersuchungszeitpunkt 4. Die meisten Patienten zeigten eine gute oder optimale Mundhygiene.

Orale Besiedlung mit <i>Candida species</i>	
U1 (n= 70)	29 (41 %)
U2 (n= 56)	18 (32 %)
U3 (n= 41)	24 (59 %)
U4 (n =31)	19 (61 %)

Tabelle 28: Anzahl an Patienten, die eine orale Besiedlung mit *Candida spp.*-Stämmen zeigten zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

Sensibilität <i>Candida species</i> - Vergleich der einzelnen Antimykotika untereinander		
Antimykotikum	Antimykotikum	Pr > z
Amphotericin B	Fluconazol	<.0001
Amphotericin B	Itrakonazol	0.0002
Amphotericin B	Micafungin	0.9556
Amphotericin B	Voriconazol	0.0007
Amphotericin B	Posaconazol	0.0006
Fluconazol	Itrakonazol	0.6702
Fluconazol	Micafungin	<.0001
Fluconazol	Voriconazol	0.8770
Fluconazol	Posaconazol	0.5929
Itrakonazol	Micafungin	0.0002
Itrakonazol	Voriconazol	0.8057
Itrakonazol	Posaconazol	0.1126
Micafungin	Voriconazol	0.0004
Micafungin	Posaconazol	0.0003
Voriconazol	Posaconazol	0.3105

Signifikant höhere Sensibilität gegenüber dem anderen Antimykotikum
Kein Unterschied in der Sensibilität zwischen den beiden verglichenen Antimykotika

Tabelle 29: Vergleich der Resistenz gegenüber den einzelnen Antimykotika untereinander gemittelt über alle Untersuchungszeitpunkte U1- U4

Unterschiede in der Sensibilität zwischen <i>C. albicans</i> - und <i>non-C. albicans</i> -Stämmen		
Candida	Candida	Pr > z
<i>C. albicans</i>	<i>non-C. albicans</i>	0.6151
p > 0.05: kein Hinweis auf Unterschiede hinsichtlich der Sensibilität zwischen <i>C. albicans</i> - und <i>non-C. albicans</i> -Stämmen		

Tabelle 30: Unterschiede in der Sensibilität gegenüber den getesteten Antimykotika zwischen *C. albicans* und *non-C. albicans*-spp.

Orale Besiedlung mit <i>Candida</i> species U1-U4 (GEE-Modell)			
Einflussfaktoren	p-Wert	Odds Ratio	Unteres/Oberes Konfidenzintervall OR
Speichelfließrate (ml/min)	p=0,3036	0,625	0,256/1,529
vorherige Besiedlung mit <i>Candida</i> spp.	p=0,0123	3,850	1,340/11,064
Teilprothese vs. Keine Prothese	p=0,0018	0,260	0,112/0,607
Teilprothese vs. Vollprothese	p=0,0023	0,169	0,054/0,530
Vollprothese vs. Keine Prothese	p=0,3145	1,542	0,663/3,588
Alkoholkonsum ja/nein	p=0,2966	0,660	0,302/1,441
Nikotinkonsum ja/nein	p=0,6160	1,277	0,492/3,315

Tabelle 31: Einfluss der Faktoren SFR, vorherige orale Besiedlung mit *Candida* spp., Prothese, Alkohol- und Nikotinkonsum auf die orale Besiedlung mit *Candida* spp. im GEE-Modell

Gründe für fehlende Werte (Legende)
Patient verstorben/Rezidiv
Ablehnung der Untersuchung
Äußere Umstände*
*Patient zum Untersuchungszeitpunkt nicht erschienen, kein Material, keine Angabe durch Patienten, Probleme bei der Probenverarbeitung

Tabelle 32: Gründe für das Fehlen von Daten (Legende)

Group	SFR1	Muster fehlender Daten-Kombinationen																Häufigkeit	Prozent									
		Candida U1	APIU1	pHU1	AlkoholU1	RauchenU1	SFR2	Candida U2	APIU2	pHU2	AlkoholU2	RauchenU2	SFR3	Candida U3	APIU3	pHU3	AlkoholU3			RauchenU3	SFR4	Candida U4	APIU4	pHU4	AlkoholU4	RauchenU4		
1X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	5	4	
2X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
3X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3	5
4X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	4	3
5X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
6X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
7X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
8X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
9X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
10X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
11X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
12X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	5	4
13X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
14X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
15X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
16X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
17X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
18X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
19X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
20X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
21X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	6	2
22X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
23X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
24X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
25X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
26X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
27X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
28X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
29X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
30X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	3
31X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
32X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
33X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
34X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
35X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3	5
36X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2
37X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	4	3
38X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3	5
39X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1	2

Tabelle 33: Muster von Kombinationen fehlender Werte zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4

Abbildungen

Seite 10

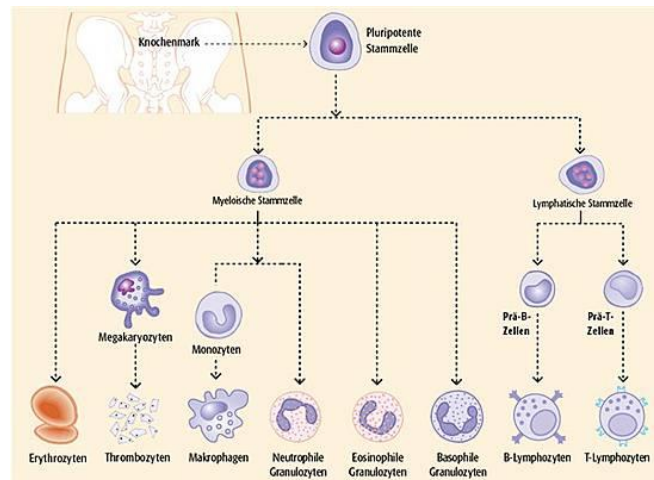


Abbildung 1: Differenzierungsweg der jeweiligen Blutzelllinien aus einer pluripotenten Stammzelle (16)

Seite 39

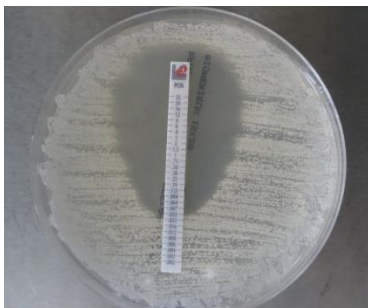


Abbildung 2: MIC-Test mit Posaconazol (sensibler *C. albicans*-Stamm)

Seite 39

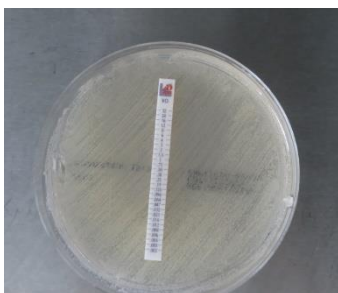


Abbildung 3: MIC-Test mit Voriconazol (resistenter *Candida* spp.-Stamm)

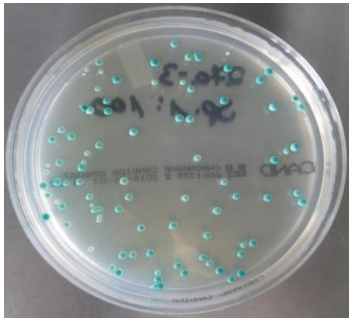


Abbildung 4: *C. albicans* auf Chromagar

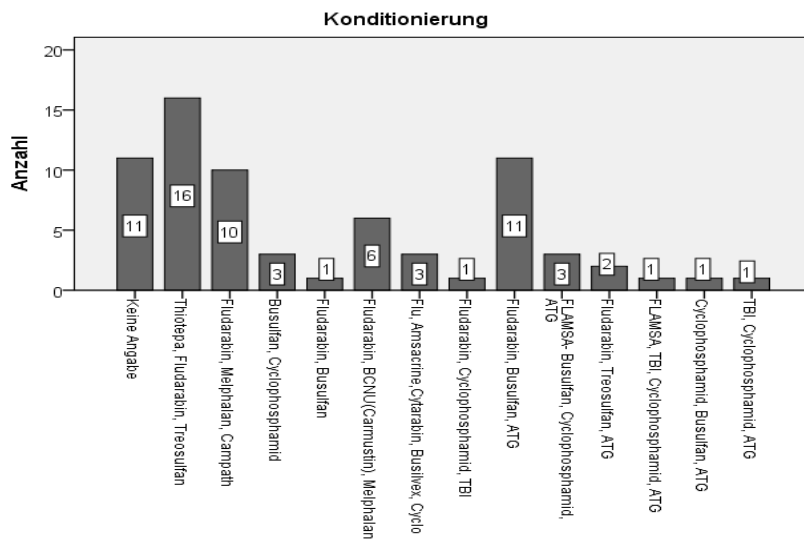


Abbildung 5: Konditionierungsregime im Rahmen der HSC. Dargestellt ist, wie häufig ein bestimmtes Regime zur Konditionierung eingesetzt wurde.

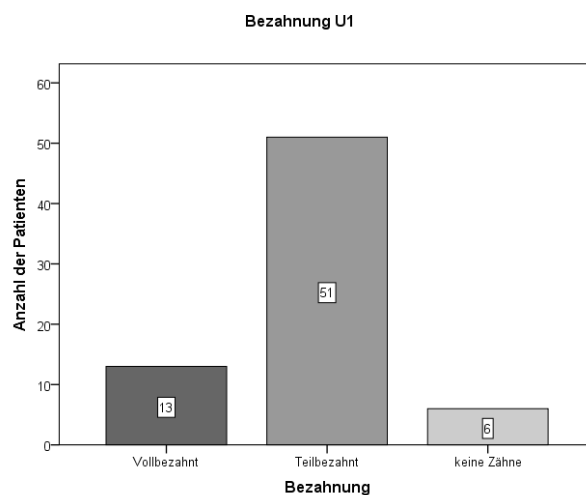


Abbildung 6: Bezahnung der Patienten zu Beginn der Studie (U1; n= 70)

Seite 46

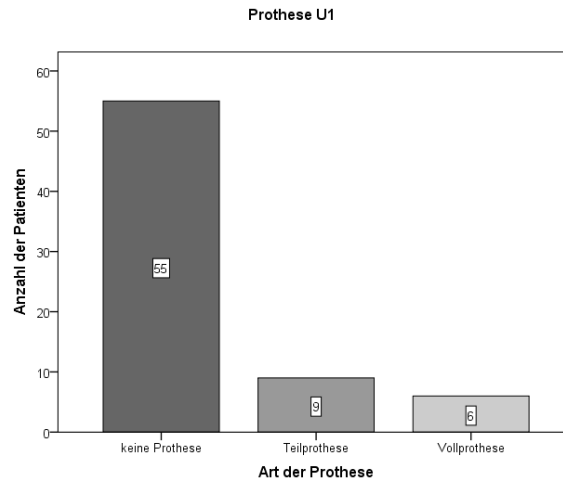


Abbildung 7: Situation der prothetischen Versorgung zu Beginn der Studie am Tag der Aufnahme (U1; n= 70)

Seite 46

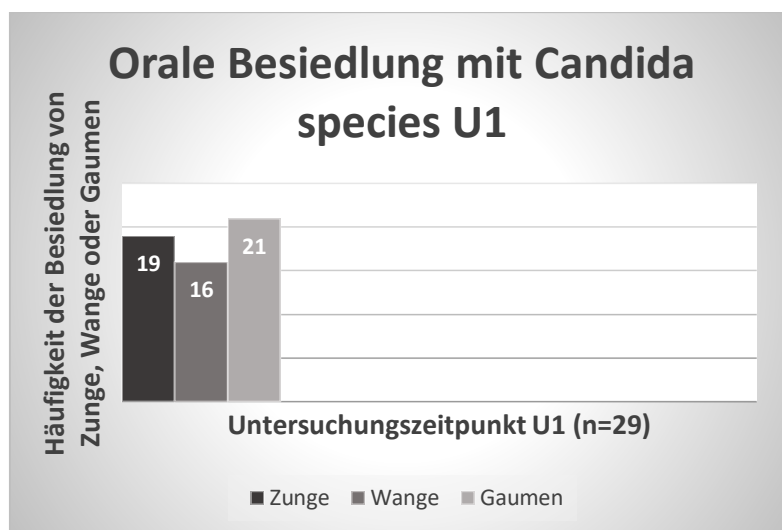


Abbildung 8: Zum Untersuchungszeitpunkt U1 zeigten 29 Patienten eine orale Besiedlung mit Candida spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt fand sich am häufigsten eine Besiedlung des Gaumens.

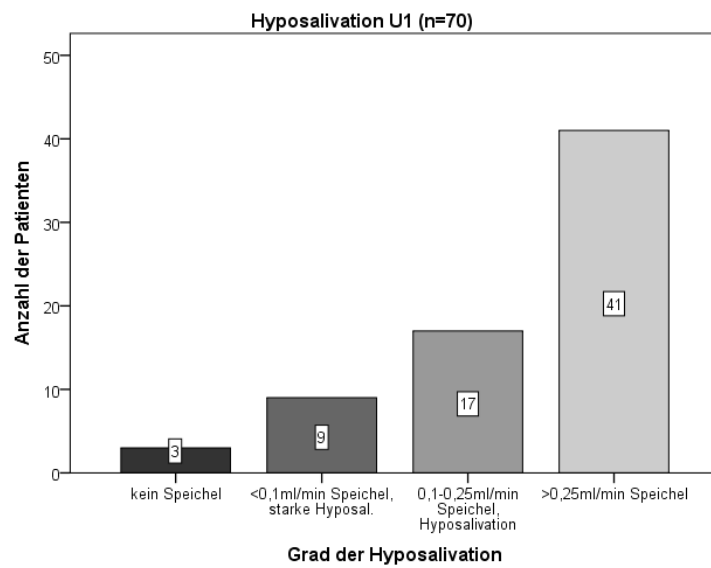


Abbildung 9: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 70). Zu sehen ist, dass vor der allogenen Stammzelltransplantation ein Großteil der Patienten eine normale SFR zeigte.

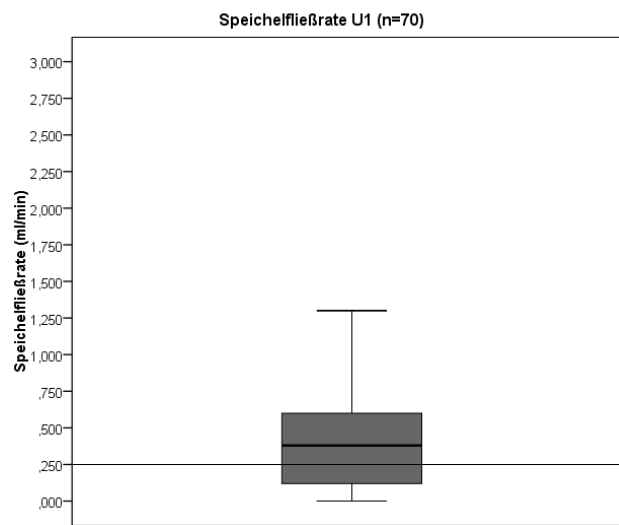


Abbildung 10: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 70). Dargestellt ist bei 0,25ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

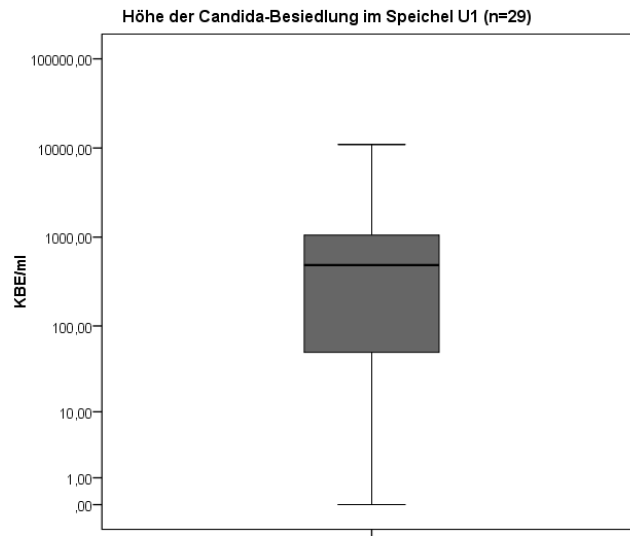


Abbildung 11: Höhe der Besiedlung mit *Candida* spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 29).

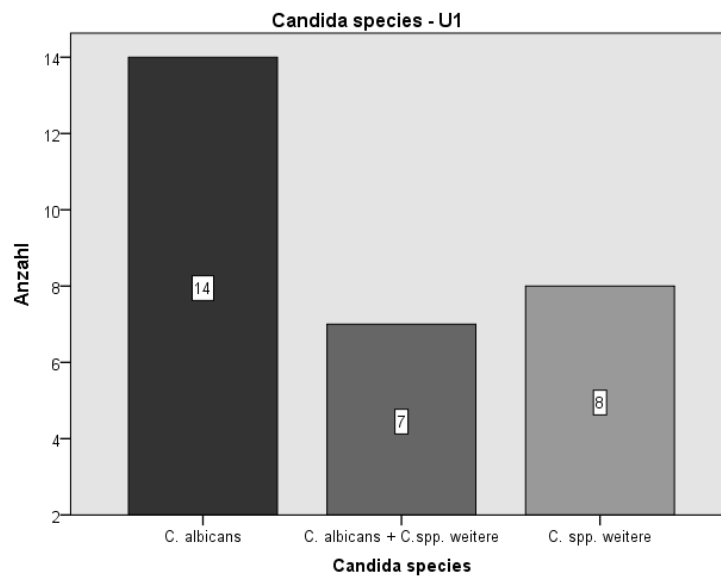


Abbildung 12: *Candida* spp. zum Untersuchungszeitpunkt U1 (n= 36). Zum Untersuchungszeitpunkt U1 wurde am häufigsten *C. albicans* isoliert.

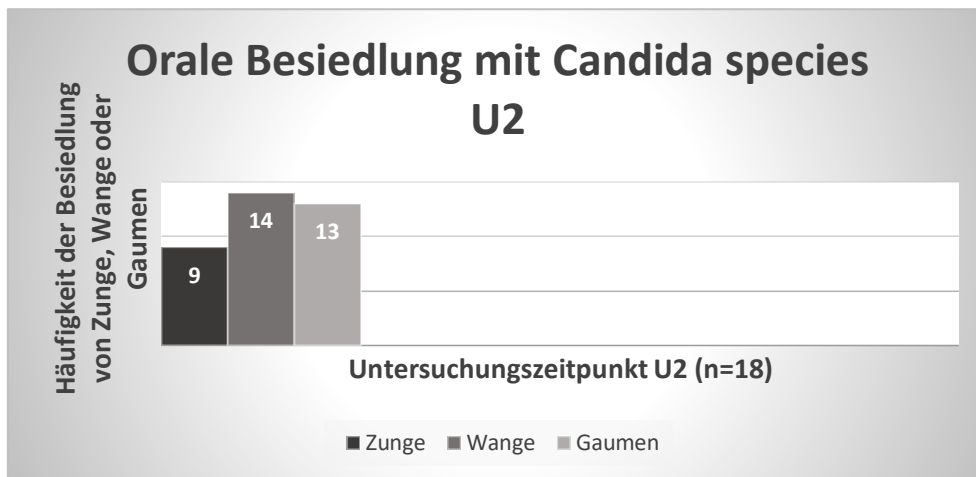


Abbildung 13: Zum Untersuchungszeitpunkt U2 zeigten 18 Patienten eine orale Besiedlung mit *Candida spp.* Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt fand sich am häufigsten eine Besiedlung der Wange.

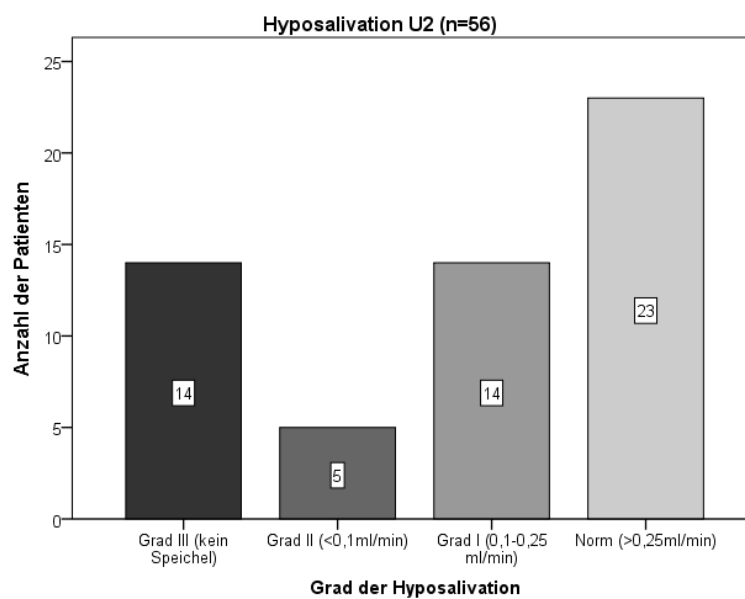


Abbildung 14: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 56). Zu sehen ist, dass es insgesamt mehr Patienten mit einer Hyposalivation als Patienten mit einer Normsalivation gibt.

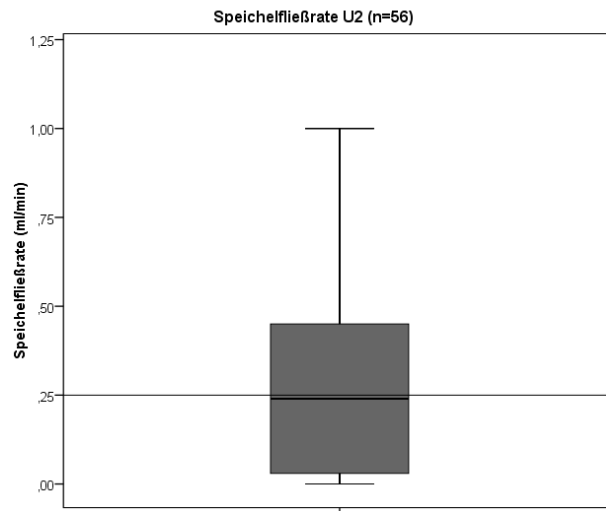


Abbildung 15: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 56). Dargestellt ist bei 0,25ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

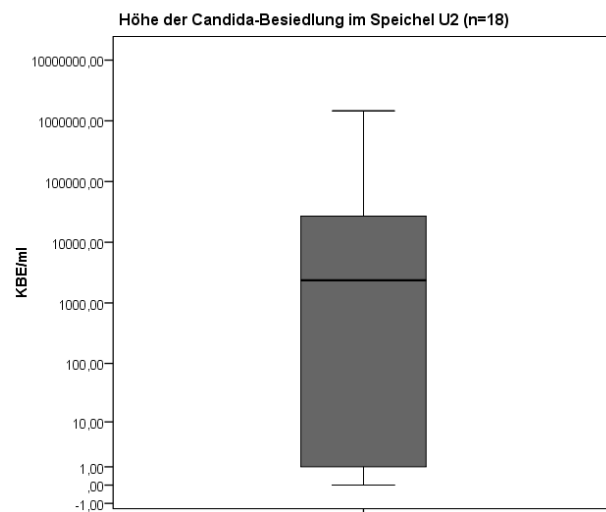


Abbildung 16: Höhe der Besiedlung mit Candida spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 18).

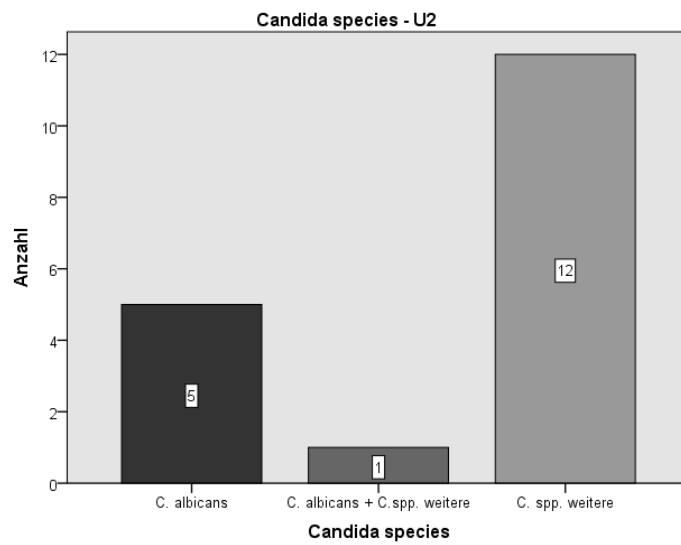


Abbildung 17: *Candida* spp. zum Untersuchungszeitpunkt U2 (n= 21). Zum Untersuchungszeitpunkt U2 wurden am häufigsten *Candida* spp. isoliert, die nicht *C. albicans* waren.

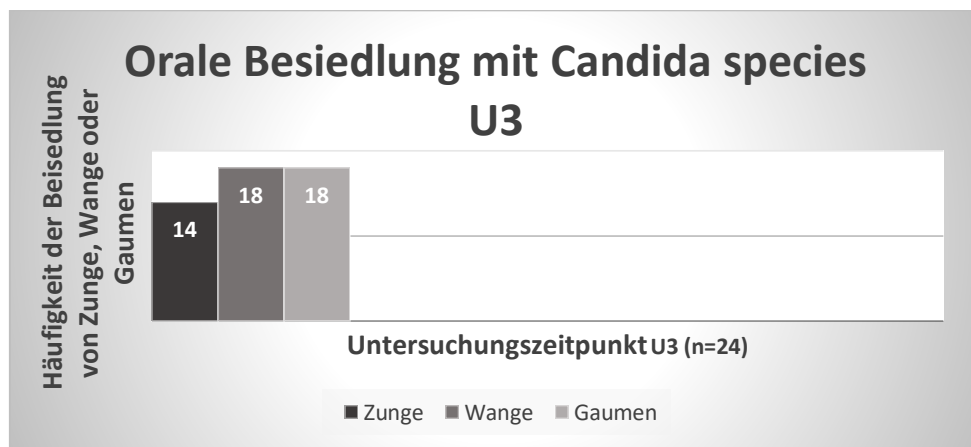


Abbildung 18: Zum Untersuchungszeitpunkt U3 zeigten 24 Patienten eine orale Besiedlung mit *Candida* spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich gleich häufig eine Besiedlung von Wange und Gaumen.

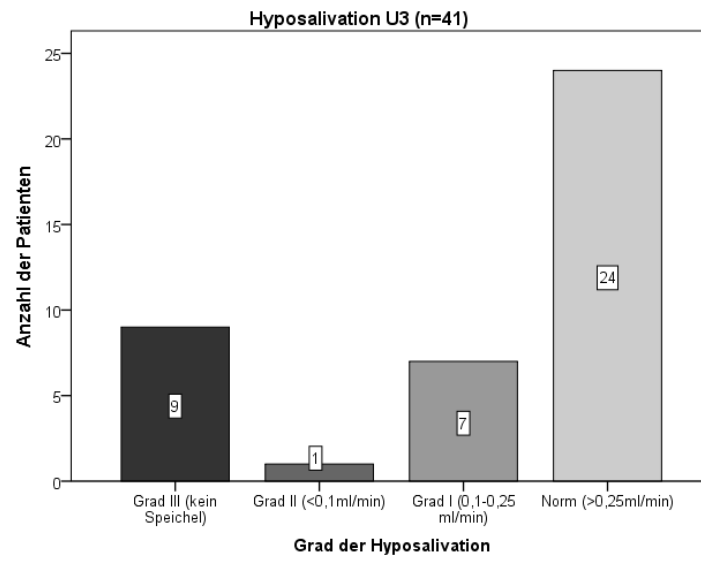


Abbildung 19: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 41).

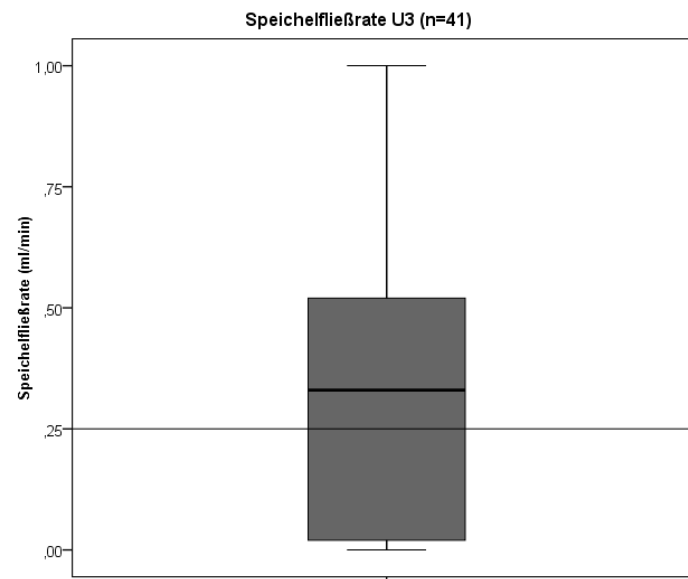


Abbildung 20: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 41). Dargestellt ist bei 0,25 ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

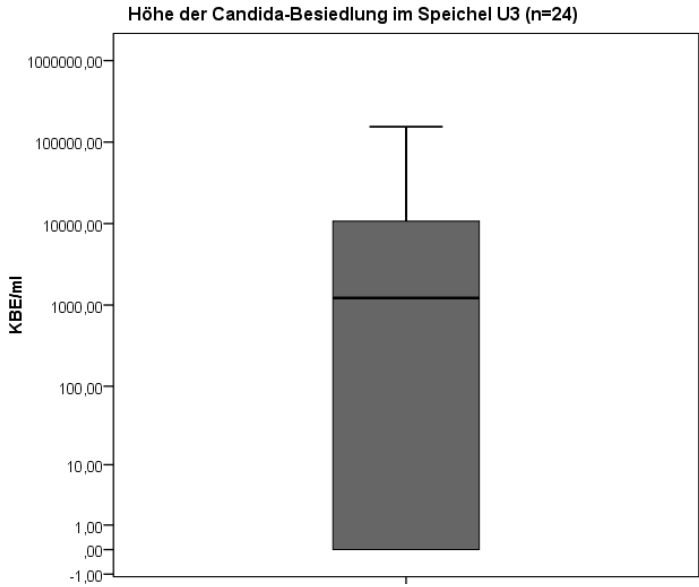


Abbildung 21: Höhe der Besiedlung mit *Candida* spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 24).

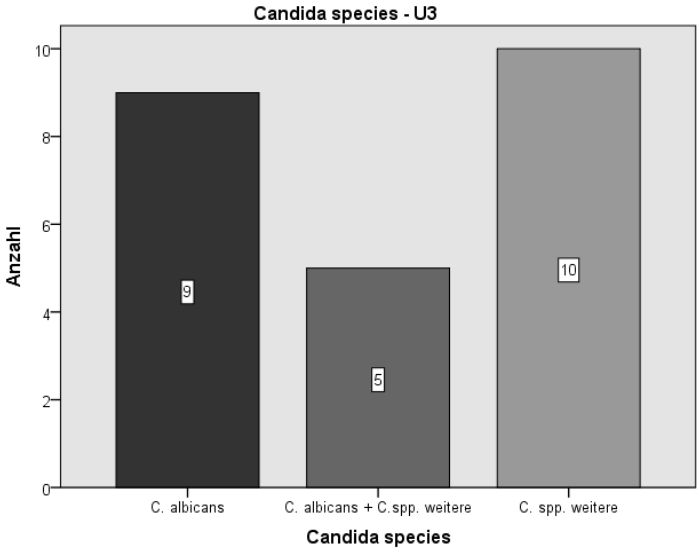


Abbildung 22: *Candida* spp. zum Untersuchungszeitpunkt U3 (n= 32). Zum Untersuchungszeitpunkt U3 annähernd gleich viele *C. albicans* und non-*C. albicans*-Stämme isoliert.

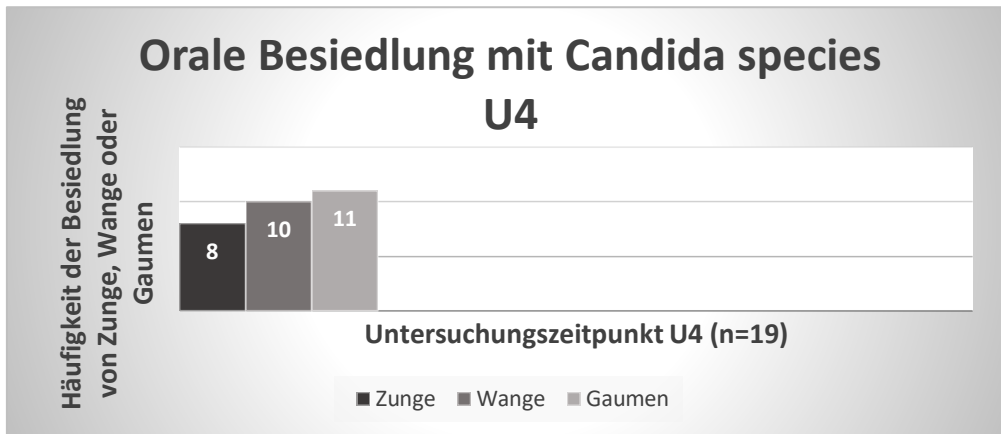


Abbildung 23: Zum Untersuchungszeitpunkt U4 zeigten 19 Patienten eine orale Besiedlung mit *Candida* spp. Zu sehen ist, wie häufig sich dabei eine Besiedlung von Zunge, Wange oder Gaumen fand. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich am häufigsten eine Besiedlung des Gaumens.

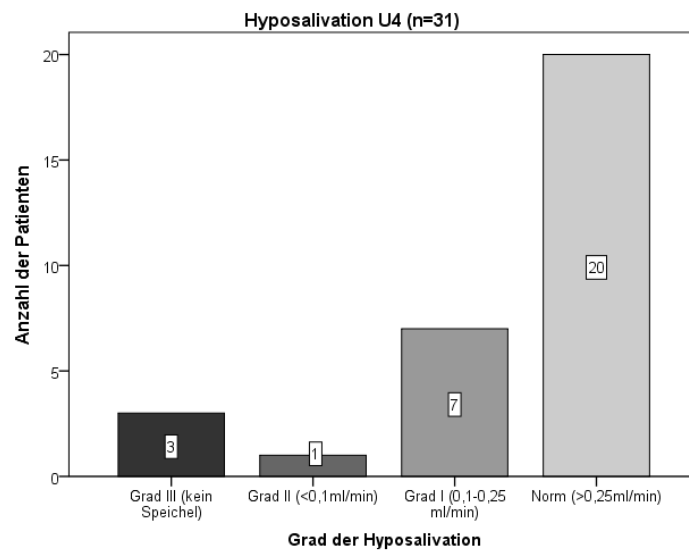


Abbildung 24: Hyposalivation zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 31). Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte eine normwertige SFR.

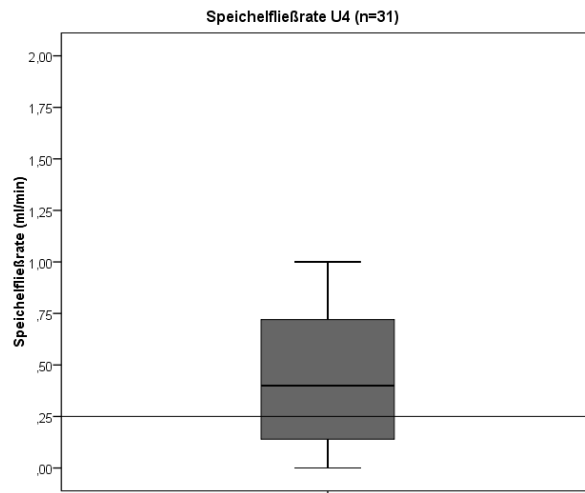


Abbildung 25: Darstellung der SFR zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 31). Dargestellt ist bei 0,25ml/min der Übergang einer pathologischen SFR in eine normale SFR.

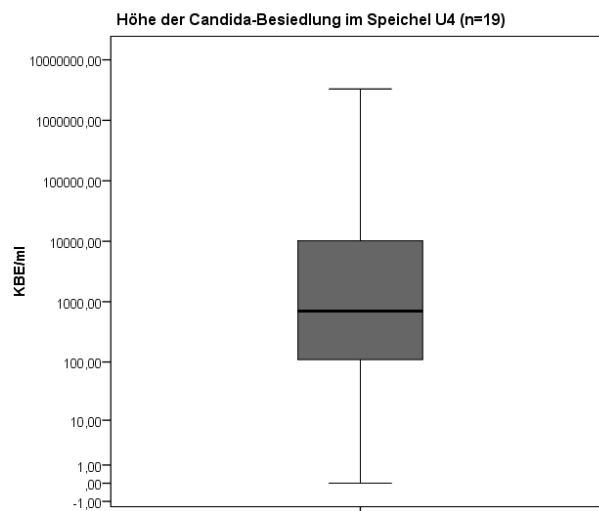


Abbildung 26: Höhe der Besiedlung mit Candida spp. im Speichel (KBE/ml) zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 19).

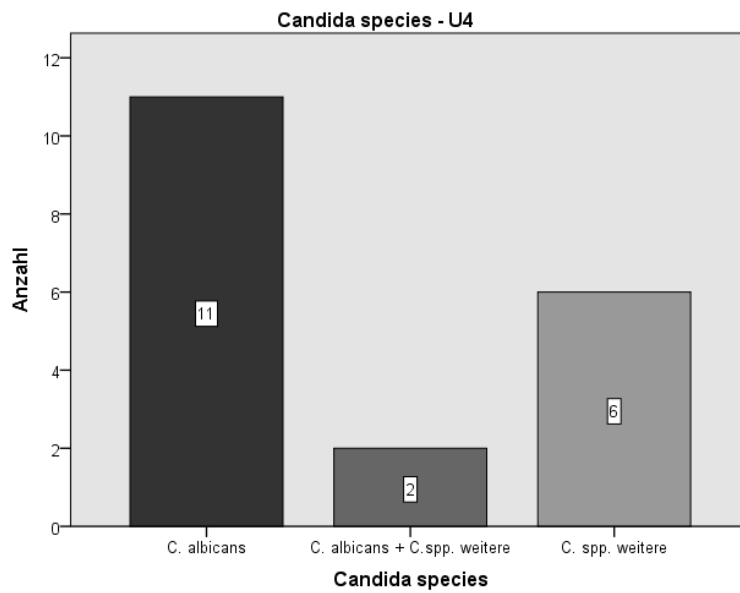


Abbildung 27: *Candida* spp. zum Untersuchungszeitpunkt U4 (n= 21). Zum Untersuchungszeitpunkt U4 wurde am häufigsten *C. albicans* isoliert.

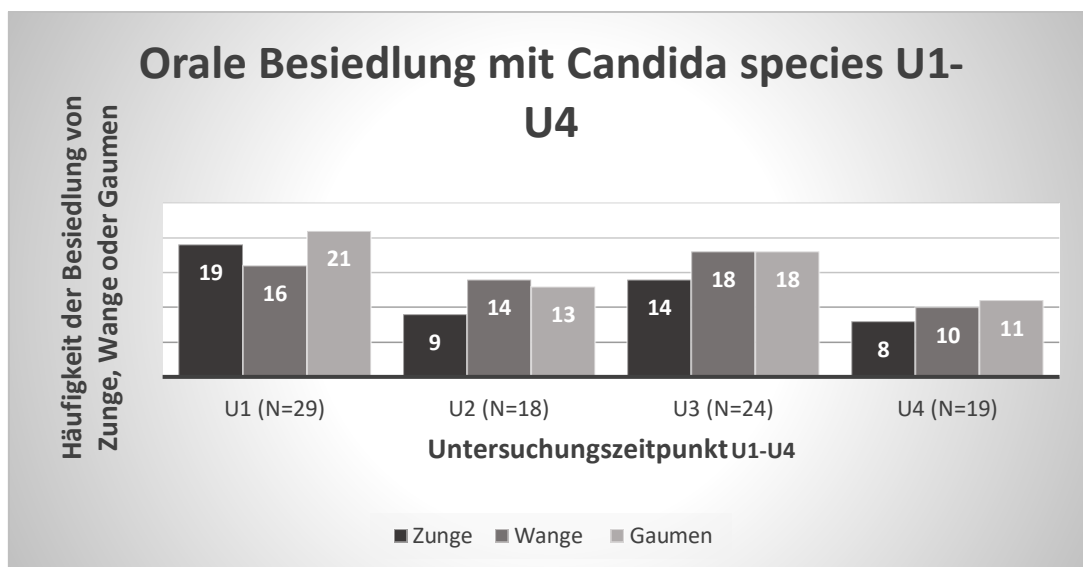


Abbildung 28: Besiedlung von Zunge, Wange und Gaumen zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. (n=Anzahl an, zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt mit *Candida* spp. orale besiedelten Patienten)

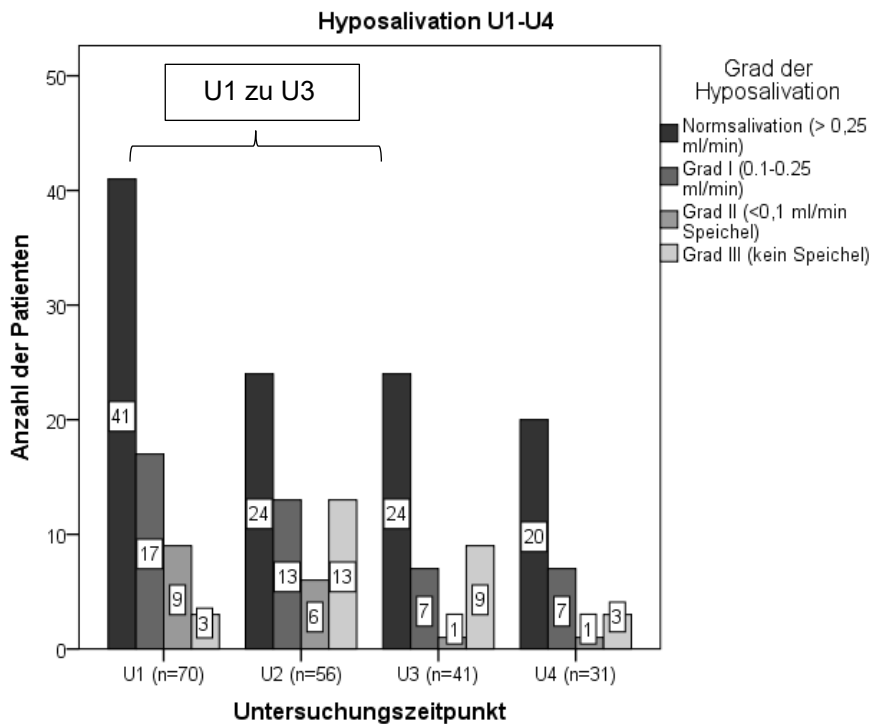


Abb. 29: Die Abbildung zeigt die jeweilige Anzahl an Patienten eingeteilt nach Grad der Hyposalivation zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. Erkennbar ist, dass es im Verlauf eine Tendenz zur Hyposalivation gibt, wobei der Unterschied zwischen U1 und U3 besonders deutlich ist.

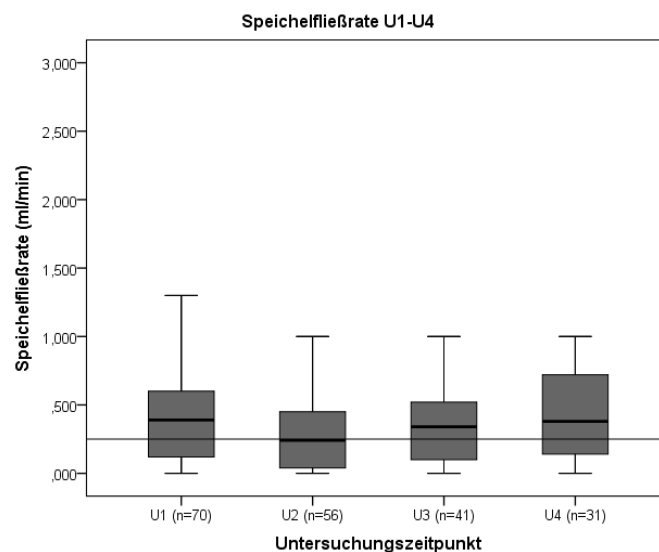


Abbildung 30: Vergleich der Mediane der SFR zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (markiert ist der obere Grenzwert der Hyposalivation bei 0,25ml/min)

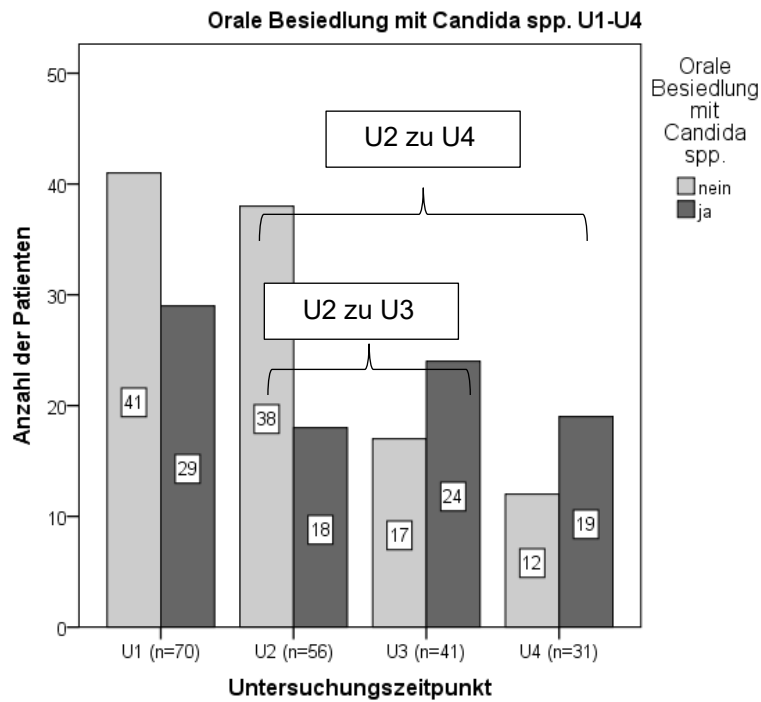


Abbildung 31: Vergleich der oralen Besiedlung mit *Candida* spp. zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4. Es ist erkennbar, dass im Vergleich die Patienten zu U3 und U4 anteilmäßig deutlich häufiger eine orale Besiedlung mit *Candida* spp. zeigten als zu U2.

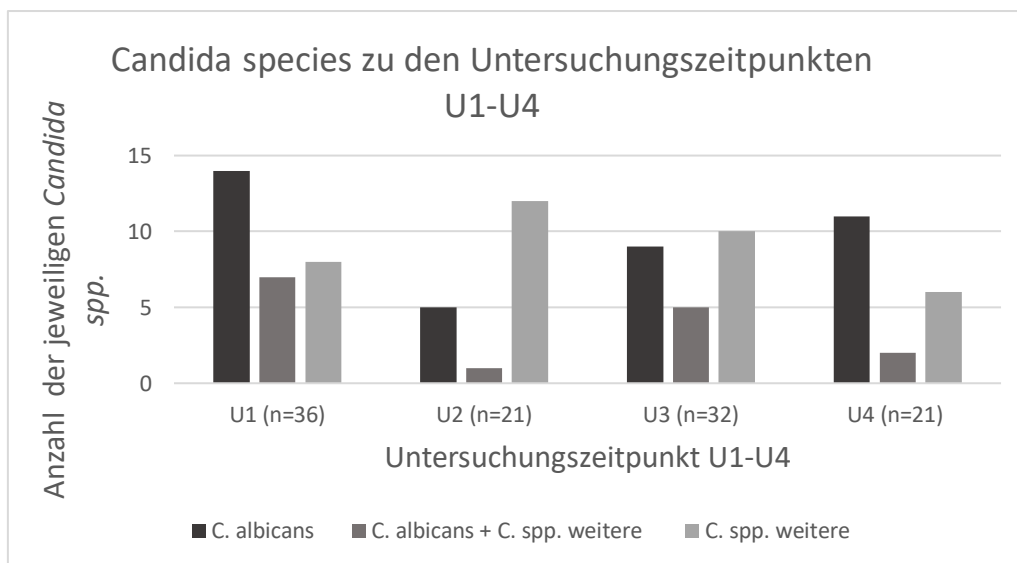


Abbildung 32: *Candida* spp. zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4. Dargestellt ist, ob zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eine Besiedlung allein mit *C. albicans*, *C. albicans* und einer weiteren *Candida* spp. oder nur mit einer *Candida* spp. vorlag, die nicht *C. albicans* ist. Dabei entspricht „n“ der Gesamtzahl an isolierten *Candida* spp. zum jeweiligen

Untersuchungszeitpunkt

Seite 80

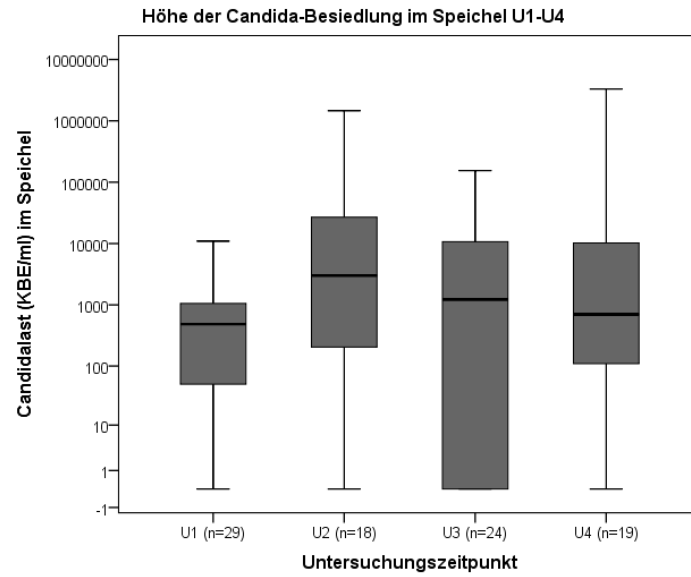


Abbildung 33: Höhe der Besiedlung mit *Candida spp.* (KBE/ml) im Speichel zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (n=Anzahl an mit *Candida spp.* oral besiedelten Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt)

Seite 82

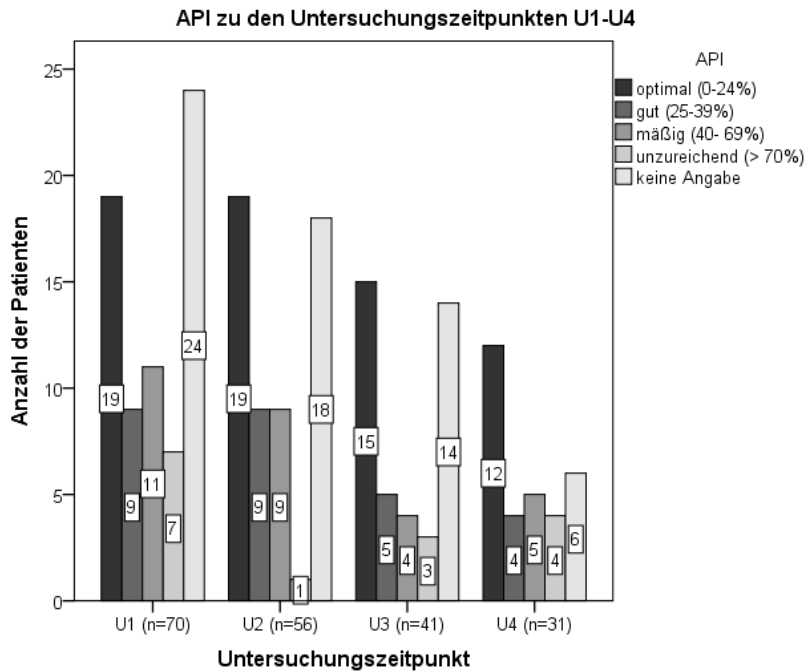


Abbildung 34: API zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4 (n=Gesamtzahl an Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt)

Zusammenhang von Speichelfließrate und oraler Besiedlung mit *Candida* spp. U1-U4

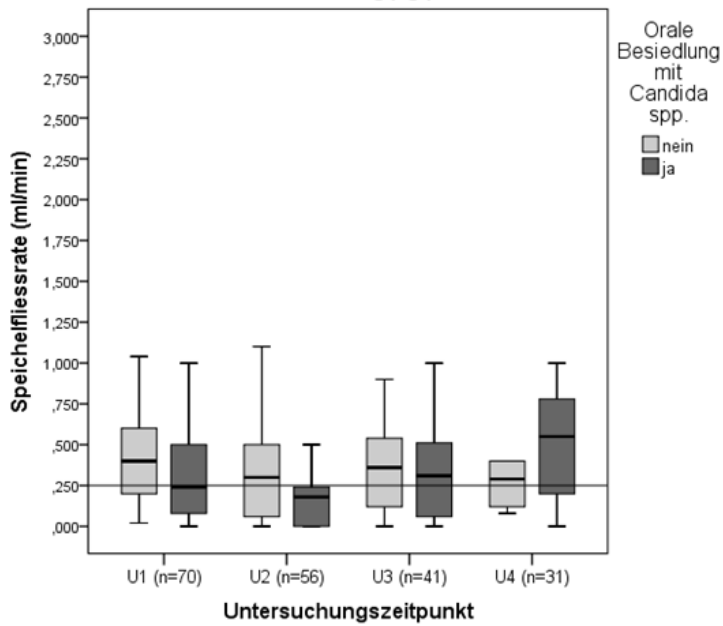


Abbildung 35: Zusammenhang von SFR und oraler Besiedlung mit *Candida* spp. zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

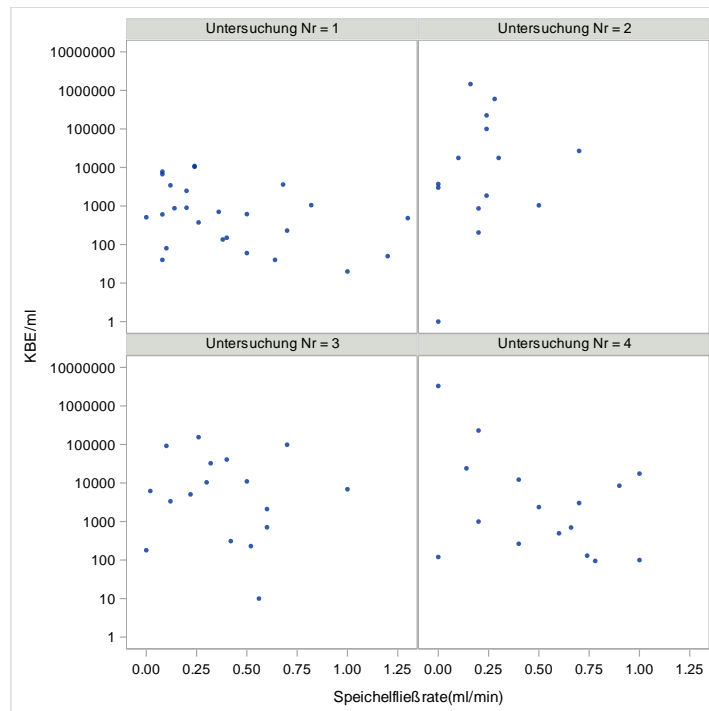


Abbildung 36: Korrelation von SFR und Höhe der Besiedlung (KBE/ml) im Speichel zu den Untersuchungszeitpunkten U1- U4

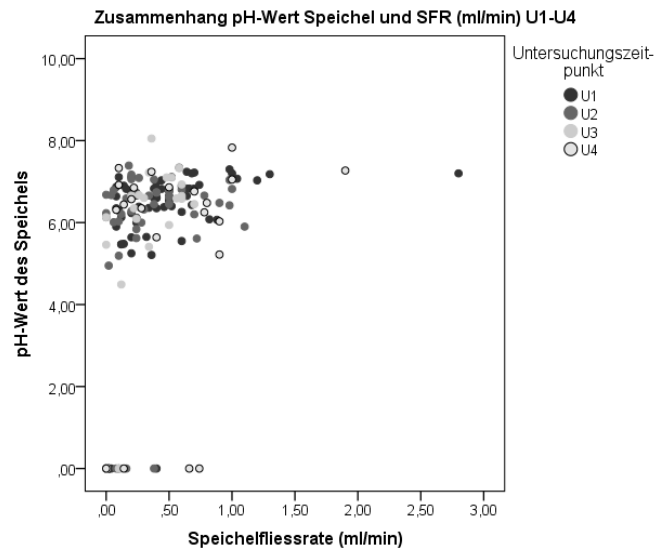


Abbildung 37: Zusammenhang zwischen Speichelfließrate und pH-Wert des Speichels zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten U1-U4

Orale Besiedlung mit *Candida spp.* zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U4

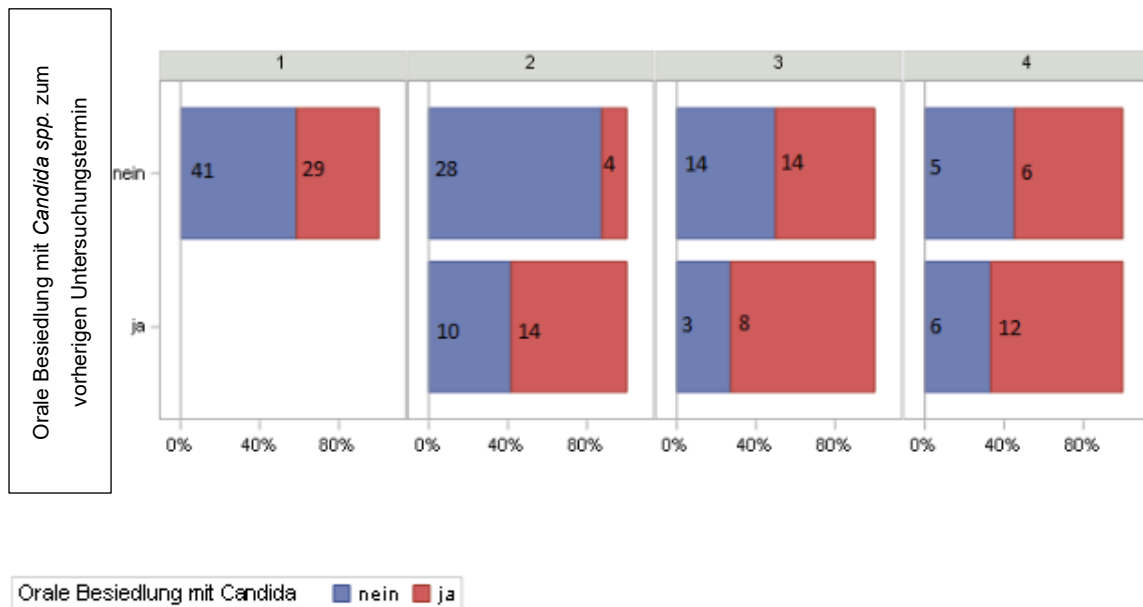


Abbildung 38: Orale Besiedlung mit *Candida species* in Abhängigkeit zu einer oralen Besiedlung mit *Candida species* zum vorangegangenen Untersuchungstermin

10. Lebenslauf

Name: Vanessa Elisabeth Scheuer

Geburtsdatum,- Ort: 11.10.1988, Münster

Familienstand: ledig

Ausbildungsweg:

Schullaufbahn: 1995-1999: Grundschule Dreis- Tiefenbach

1999-2002: Realschule am Kreuzberg Netphen

2002-2008: Gymnasium Netphen

Abschluss: 06/2008: Abitur mit der Note 1,6

Studium: 04/2009- 12/2014: Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Abschluss: 12/2014: Staatsexamen Zahnmedizin mit der Note „*sehr gut*“

Studium: 04/2015- 05/2020: Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Promotion: seit 05/2015: Doktorandin an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz

Thema: Candidabesiedlung in Abhängigkeit der Speichelfließrate bei Patienten vor und nach allogener Stammzelltransplantation

Stipendium: 10/2015- 10/2016: Stipendiatin des Deutschlandstipendiums der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Beruf: seit 07/2020: Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz

Erfahrungen:

Tätigkeiten: 2011- 2015: Ehrenamtliche Tätigkeit in der Arbeitsgemeinschaft Querschnittgelähmte mit Spina bifida e.V. Mainz für

08/2011-12/2013: Arbeit als studentische Hilfskraft im Schlaflabor/Klinik für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin des Katholischen Klinikums Mainz

04/2015- 04/2019: Arbeit als studentische Aushilfe auf der Station der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz

Famulaturen: 09/2016: Klinik für Innere Medizin- Hämatologie und Onkologie

Vivantes Klinikum Am Urban Berlin

03- 04/2017: Klinik für Anästhesiologie Universitätsmedizin Mainz

08- 09/2017: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Universitätsmedizin Mainz

07- 08/2018: Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Best Mainz

Praktika: 10/2008- 03/2009: Zahntechniklabor Heitmüller/Ingelheim

07/2010: AOK- Zahnklinik Mainz

09/2012: Station der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz

Qualifikationen/besondere Kenntnisse:

Qualifikationen: 10/2019: ALS- Provider- Kurs des ERC, Klinik für Anästhesiologie/Universitätsmedizin Mainz

03/2021: AMG-Grundlagenkurs IZKS Mainz, Qualifikation zur Prüfärztin für Arzneimittelstudien

EDV: Microsoft Word, SPSS, PowerPoint

Sprachen: Englisch (gute Kenntnisse)

Französisch (Grundkenntnisse)

Vanessa Elisabeth Scheuer

Mainz, 10/2021