

## **Antrag auf Gewährung von Mitteln aus der DG PARO/meridol®-Forschungsförderung**

### 1. Allgemeine Angaben

#### 1.1 Antragsteller

Name, Vorname: Ciardo, Antonio

Akademischer Grad: Dr. med. dent.

Institution: Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg

Dienstadresse: Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0)6221 56 34198

E-Mail: antonio.ciardo@med.uni-heidelberg.de

#### 1.2 Thema

Das Mikrobiom des Speichels und des Zungenbelags bei PatientInnen mit schwerer COPD unter Berücksichtigung des parodontalen Zustands, der Medikation und gemeinsamer Risikofaktoren – eine Fall-Kontroll-Studie

#### 1.3 Antragszeitraum

24 Monate

#### 1.4 Zusammenfassung

Diese Fall-Kontroll-Studie mit klinischem und experimentellem Versuchsanteil untersucht das Mikrobiom des Speichels und des Zungenbelags sowie qualitativ und quantitativ den Speichel von PatientInnen mit schwerer COPD und gematchten Kontrollen. Die Ergebnisse werden in Bezug zu oralen Erkrankungszuständen – insbesondere der Parodontitis –, der Mundhygiene, der Medikation und besonders unter umfangreicher Beachtung gemeinsamer Risikofaktoren wie dem Rauchen ausgewertet.

## 2. Stand der Forschung / eigene Vorarbeiten

### 2.1 Stand der Forschung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Aufgrund der global zunehmenden Exposition gegenüber COPD-Risikofaktoren, wie Luftverschmutzung oder Rauchen sowie einer alternden Gesellschaft wird mit einem weltweiten Anstieg der Prävalenz gerechnet [1]. COPD geht mit einer hohen Symptom- und Krankheitslast einher. Sie bedingt eine fortschreitende Verengung der Atemwege und eine Zerstörung des Lungenparenchyms und dadurch eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der allgemeinen Lebensqualität [2]. Exazerbationen sind charakteristisch für den Verlauf der COPD. Ihre Häufigkeit nimmt im Allgemeinen mit dem Fortschreiten der Krankheit zu. Virale und bakterielle Infektionen sind die Hauptursachen für Exazerbationen [3].

Parodontitis als chronische, entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparats ist ebenfalls eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Unbehandelt führt sie zu einem fortschreitenden Abbau des Zahnhalteapparates und folglich zu Zahnverlust [4].

Beiden Erkrankungen gemeinsam ist die systemische Wirkung von Entzündungsmediatoren (z. B. hs-CRP) [5].

Bei der Ätiopathogenese der Parodontitis spielen parodontalpathogene Keime, aber auch kommensale Mikroorganismen und die individuelle immunologische Reaktion der PatientInnen eine Rolle [6-8]. Zahlreiche Assoziationen mit anderen systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen sind hinreichend erwiesen [9-12].

Der Zusammenhang zwischen Parodontitis und chronisch-entzündlichen Lungenerkrankungen, wie z. B. COPD, wurde in mehreren epidemiologischen Studien gezeigt, obgleich eine Kausalität noch nicht etabliert werden konnte [13-22]. Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang werden zwei Hauptmechanismen diskutiert: zum einen könnten gram-negative Mikroorganismen aus dem dentalen Biofilm aus der Mundhöhle durch direkte Aspiration in die Bronchien ebenso zur Progression bestehender pulmonaler Entzündungsprozesse beitragen, wie zum anderen die systemische Freisetzung von Entzündungsmediatoren bei bestehender Parodontitis [5, 14, 23] – auch bidirektionale Wirkungsweisen könnten spekuliert werden. Neben klinischen Untersuchungen, sind hierfür besonders auch mikrobiologische Nachweise parodontalpathogener Keime in den Bronchien, wie umgekehrt pneumopathogene Keime in der Mundhöhle entscheidend. Lin et al.

untersuchten das Speichel-Mikrobiom von PatientInnen mit moderater COPD und Parodontitis (n = 21) im Vergleich zu PatientInnen mit Parodontitis allein (n = 36) und mit gesunden Kontrollen (n = 14) mittels 16s-rRNA-Gensequenzierung. Bakterienreichtum und -vielfalt waren bei PatientInnen mit COPD signifikant höher und die Bakterienfamilie Lachnospiraceae wurde nur bei PatientInnen mit COPD und Parodontitis beobachtet. Veillonella, Rothia, Actinomyces und Fusobacterium waren die wichtigsten Bakteriengattungen, die signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit gleichzeitiger COPD und Parodontitis, PatientInnen mit Parodontitis allein, und gesunden Kontrollen aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Veillonella, Rothia und Actinomyces wurden bei PatientInnen mit COPD und Parodontitis im Vergleich zu gesunden KontrollpatientInnen deutlich häufiger beobachtet [24].

Die Frage stellt sich, inwiefern zukünftig durch die Bestimmung bestimmter Markerkeime gezielte Therapiestrategien in der Behandlung der COPD abgeleitet werden könnten, so z.B. durch den potentiellen Einsatz abgestimmter Pro- und Präbiotika, oder durch eine genauere Beurteilung des Risikos für Exazerbationen durch bestimmte Markerkeime. Dabei sollte der Einfluss von Mikroorganismen aus der Mundhöhle, wie parodontalpathogene Keime, die in der Lunge zu gesteigerter Dysbiose, Exazerbationen oder Therapieresistenz beitragen könnten, weiter untersucht werden, um auch Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit intensivierter zahnmedizinischer Präventionsmaßnahmen in dieser vulnerablen Patientengruppe abzuleiten. Neben dem subgingivalen Biofilm und Speichel könnte auch der Zungenbelag insbesondere bei PatientInnen mit schwerer COPD und der Begleitmedikation eine mikrobielle Rolle spielen [25, 26]. Systematische Übersichtsarbeiten kritisieren die methodische und klinische Heterogenität der vorhandenen Studien, die unzureichende Berücksichtigung gemeinsamer Risikofaktoren (Rauchen, Alter, sozioökonomischer Status usw.) und zu geringe Stichprobengrößen [14, 27, 28]. Es sollte außerdem ein besonderer Fokus auf die Medikation von COPD-PatientInnen gelegt werden. Mit zunehmender Schwere der COPD werden inhalative Glukokortikoide dauerhaft eingenommen. Als Nebenwirkung zeigt sich unter anderem eine reduzierte Speichelproduktion, ein reduzierter Speichel-pH und damit einhergehend auch ein erhöhtes Karies-, Gingivitis- und Parodontitisrisiko [29].

## 2.2 Eigene Vorarbeiten

Die Arbeitsgruppe hat bereits eine klinische Fall-Kontroll-Studie (*OH\_COPD*) zum Thema durchgeführt. Nach Fallzahlplanung wurden 104 ProbandInnen in diese Studie

eingeschlossen – 52 mit schwerer COPD (GOLD Stadium 3 und 4) und 52 Kontrollen ohne COPD gematched an die COPD-PatientInnen hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Anzahl von Allgemeinerkrankungen und insbesondere der hohen Raucheranamnese (pack years). Es wurden parodontale und kariologisch/restaurative Parameter erhoben, wie Sondierungstiefen, klinisches Attachmentlevel, Blutung auf Sondieren und der DMFT-Index. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ) wurde mithilfe des OHIP-G14-Fragebogens ermittelt.

Zwischen der COPD- und der Kontrollgruppe zeigten sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters ( $66,02 \pm 7,30$ ), des Geschlechts (weiblich: 52 (50%)), der Raucheranamnese ( $44,69 \pm 23,23$  Packungsjahre) und der Anzahl der systemischen Erkrankungen ( $2,60 \pm 1,38$ ). COPD-PatientInnen hatten allerdings statistisch signifikant weniger Zähne ( $12,58 \pm 9,67$  versus  $18,85 \pm 6,24$ ,  $p < 0,001$ ) sowie einen höheren DMFT-Index ( $21,12 \pm 5,83$  versus  $19,10 \pm 3,91$ ,  $p = 0,036$ ) und hierbei insbesondere mehr kariöse Zähne (DT:  $1.50 \pm 2.33$  versus  $0.52 \pm 1.04$ ). Sie wiesen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Sondierungstiefen ( $3,24 \text{ mm} \pm 0,71 \text{ mm}$  gegenüber  $2,7 \text{ mm} \pm 0,37 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ) und eine höhere Blutung auf Sondieren ( $34,52\% \pm 22,03\%$  gegenüber  $22,85\% \pm 17,94\%$ ,  $p = 0,003$ ) auf, zeigten aber keinen signifikanten Unterschied beim klinischen Attachmentlevel ( $3,91 \text{ mm} \pm 0,98 \text{ mm}$  gegenüber  $3,75 \text{ mm} \pm 0,75 \text{ mm}$ ). Der OHIP-G14-Summenwert war bei COPD-PatientInnen signifikant höher ( $7,40 \pm 7,28$  versus  $3,63 \pm 4,85$ ,  $p = 0,002$ ). Allgemeine Risikofaktoren wie Bildungsstand, körperliche Aktivität, Häufigkeit von Zahnarztbesuchen, Mundhygiene- und Ernährungsgewohnheiten stellten sich bei COPD-PatientInnen ungünstiger dar verglichen zu den Kontrollen.

Diese Studienergebnisse wurden vom Studienleiter und Antragsteller auf der DG PARO Jahrestagung 2022 in Stuttgart als Kurzvortrag vorgestellt und mit dem 1. Preis in der Kategorie Kurzvortrag ausgezeichnet. Ein Manuskript dazu wurde in einem internationalen Journal eingereicht und befindet sich derzeit *under peer-review*.

Von der gesamten Studienpopulation wurden außerdem subgingivale Biofilmpuren und von COPD-PatientInnen während Bronchoskopie zusätzlich Bronchiallavage entnommen. Durch 16S-rRNA-Sequenzierung konnten signifikante Unterschiede im Mikrobiom des subgingivalen Biofilms in der Alpha-Diversität zwischen COPD- und KontrollprobandInnen gezeigt werden. Die Hauptkomponentenanalyse demonstrierte signifikante Unterschiede in der Struktur des Mikrobioms, basierend auf dem Ergebnis der PERMANOVA:  $R^2=0,05519$ ,  $p\text{-value} = 0,002$ . Detailliertere Analysen zum Mikrobiom des subgingivalen Biofilms und der Bronchiallavage durch Dr. Sebastián Boutin folgen und werden von der Arbeitsgruppe zeitnah veröffentlicht. Drei Jahre nach Studieneinschluss wird diese Studienpopulation nun longitudinal nachuntersucht. Hierbei erfolgt zusätzlich eine erweiterte mikrobiologische Analyse des Speichels und des Zungenbelags.

### 2.3. Ausgewählte Publikationen in internationalen referierten Fachzeitschriften mit Bezug zum Thema des Antragstellers und der Mitglieder der Arbeitsgruppe

- Ciardo A, Simon MM, Eberhardt R, Brock J, Ritz A, Boutin S, Kim TS. Microbiome of bronchoalveolar lavage and subgingival biofilm in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [Manuskript in Vorbereitung]
- Ciardo A, Simon MM, Eberhardt R, Brock J, Ritz A, Kim TS. Severe chronic obstructive pulmonary disease is associated with reduced oral health conditions considering common risk factors [Manuskript eingereicht]
- Ciardo A, Simon MM, Sonnenschein SK, Büsch C, Kim TS. Impact of the COVID-19 pandemic on oral health and psychosocial factors. *Sci Rep.* 2022 Mar 16;12(1):4477. doi: 10.1038/s41598-022-07907-9.
- Hagenfeld D, Matern J, Prior K, Harks I, Eickholz P, Lorenz K, Kim TS, Kocher T, Meyle J, Kaner D, Schlagenhaut U, Harmsen D, Ehmke B. Significant Short-Term Shifts in the Microbiomes of Smokers With Periodontitis After Periodontal Therapy With Amoxicillin & Metronidazole as Revealed by 16S rDNA Amplicon Next Generation Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 May 5;10:167. doi: 10.3389/fcimb.2020.00167.
- Wolff D, Frese C, Schoilew K, Dalpke A, Wolff B, Boutin S. Amplicon-based microbiome study highlights the loss of diversity and the establishment of a set of species in patients with dentin caries. *PLoS One.* 2019 Jul 31;14(7):e0219714. doi: 10.1371/journal.pone.0219714.
- Schoilew K, Ueffing H, Dalpke A, Wolff B, Frese C, Wolff D, Boutin S. Bacterial biofilm composition in healthy subjects with and without caries experience. *J Oral Microbiol.* 2019 Jun 26;11(1):1633194. doi: 10.1080/20002297.2019.1633194.
- Hagenfeld D, Koch R, Jünemann S, Prior K, Harks I, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, Meyle J, Kaner D, Schlagenhaut U, Ehmke B, Harmsen D. Do we treat our patients or rather periodontal microbes with adjunctive antibiotics in periodontal therapy? A 16S rDNA microbial community analysis. *PLoS One.* 2018 Apr 18;13(4):e0195534. doi: 10.1371/journal.pone.0195534.
- Boutin S, Hagenfeld D, Zimmermann H, El Sayed N, Höpker T, Greiser HK, Becher H, Kim TS, Dalpke AH. Clustering of Subgingival Microbiota Reveals Microbial Disease Ecotypes Associated with Clinical Stages of Periodontitis in a Cross-Sectional Study. *Front Microbiol.* 2017 Mar 1;8:340. doi: 10.3389/fmicb.2017.00340.

### 3. Ziele und Arbeitsprogramm

#### 3.1 Ziele

Ziele dieser Fall-Kontroll-Studie mit klinischem und experimentellem Versuchsanteil sind 1. die longitudinale Untersuchung von parodontalen und kariologisch/restaurativen klinischen Parametern (Nachuntersuchung nach drei Jahren), 2. die Untersuchung des Mikrobioms des Speichels und des Zungenbelags sowie 3. die quantitative und qualitative Untersuchung des Speichels von PatientInnen mit und ohne schwerer COPD unter besonderer Beachtung der Medikation und gemeinsamer Risikofaktoren.

#### Arbeitshypothesen:

1. Es lassen sich statistisch signifikante Unterschiede im Mikrobiom des Speichels (Diversität, Eveness, Richness, Dominanz, Abundanzen in unterschiedlichen taxonomischen Ebenen) bei PatientInnen mit und ohne schwerer COPD nachweisen.
2. Es lassen sich statistisch signifikante Unterschiede im Mikrobiom des Zungenbelags (Diversität, Eveness, Richness, Dominanz, Abundanzen in unterschiedlichen taxonomischen Ebenen) bei PatientInnen mit und ohne schwerer COPD nachweisen.
3. Es lassen sich Zusammenhänge zwischen Ergebnissen der Mikrobiomanalysen und klinischen pneumologischen und dentalen/parodontalen Ergebnissen sowie gemeinsamer Risikofaktoren darstellen.
4. Die parodontale und kariologische/restaurative Behandlungsnotwendigkeit ist bei PatientInnen mit schwerer COPD gegenüber PatientInnen ohne COPD drei Jahre nach Erstuntersuchung unterschiedlich.
5. Es lassen sich qualitative und quantitative Unterschiede des Speichels bei PatientInnen mit und ohne schwerer COPD feststellen.

### 3.2 Arbeitsprogramm

Das Arbeitsprogramm ist in Tabelle 1 aufgelistet.

Re-rekrutierung der TeilnehmerInnen der „OH_COPD“-Fall-Kontroll-Studie	08/2023 - 10/2024
Klinische Datenerhebung, Speicheluntersuchung und Gewinnung der Speichel- und Zungenbelagsproben	08/2023 - 11/2024
Probenversand, Datenauswertung, Publikation	11/2024 - 08/2025

Tabelle 1: Arbeitsprogramm

### 3.3 Untersuchungen am Menschen oder an vom Menschen entnommenem Material

Es ist in Bezug zur Originalkohorte der *OH\_COPD*-Studie (104 TeilnehmerInnen) drei Jahre nach Erstuntersuchung mit einer Dropout-Rate von ca. 30% zu rechnen. Der Grund für diese hohe Dropout-Rate ist die hohe Krankheitslast und Mortalität bei schwerer COPD mit zurückliegend häufiger Hospitalisierung. Somit wird mit 36 COPD-PatientInnen und dazu 36 *gematchten* Kontrollen (insgesamt 72 ProbandInnen) gerechnet.

#### Einschlusskriterien

- *OH\_COPD*-StudienteilnehmerInnen
- Alter bei Studieneinschluss  $\geq 40$  and  $\leq 85$  Jahre
- Verständnis für die Studienteilnahme und deren Konsequenzen sowie unterschriebene Einwilligungserklärung
- COPD-Gruppe: Diagnose einer schweren COPD gemäß den GOLD-Leitlinien (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) im Stadium 3 und 4 (relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC)  $< 0,7$  und Einsekundenkapazität (FEV1)  $< 50\%$  des Sollwerts durch Bodyplethysmographie in der Thoraxklinik Heidelberg)
- Kontrollgruppe: gematched an die Testgruppe in Bezug auf Alter, Geschlecht, Allgemeinerkrankungen und Raucheranamnese (Packungsjahre)

#### Ausschlusskriterien

- Vergangene oder laufende Bestrahlung im Kieferbereich
- Vergangene oder laufende antiresorptive Therapie
- Schwangerschaft

## Klinische Studienphase

Die StudienteilnehmerInnen nehmen für diese Studie nach erneuter Studienaufklärung und -einwilligung **einen Termin** wahr.

Zunächst werden die **quantitativen und qualitativen Speicheltestungen** mithilfe des „GC Saliva-Check Buffer“ nach Herstellerangaben durchgeführt:

- Schritt 1 und 2: Fließrate, Viskosität und Konsistenz von nichtangeregtem Speichel
- Schritt 3: pH-Wert des Ruhespeichels
- Schritt 4: Menge von angeregtem Speichel
- Schritt 5: Pufferkapazität von angeregtem Speichel

In einem nächsten Schritt werden die **Bioproben** zur späteren Mikrobiomanalyse entnommen. Dafür sollten die ProbandInnen eine Stunde vorher nichts gegessen oder getrunken haben und keine Mundhygienemaßnahmen (mechanisch oder chemisch) durchgeführt haben.

Der **Speichel** wird mithilfe der „OMNIGene ORAL – OME-505 – Saliva Self Collection Kit; DNA/RNA“ standardisiert und nach Herstellerangaben gewonnen, die DNA stabilisiert und unmittelbar nach Probengewinnung bei -80°C eingefroren. Der **Zungenbelag** wird mithilfe eines sterilen Zungenschabers vom dorsalen Zungenrücken abgestreift und in ein Eppendorf-Cup mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung eingebracht. Auch diese Proben werden unmittelbar bei -80°C eingefroren. Nach Ende der Rekrutierungsphase werden die Proben fachgerecht an Dr. Sebastián Boutin (Biologe, Leiter der Nachwuchsgruppe „Lungenmikrobiom“ des Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) und Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Universität zu Lübeck) auf Trockeneis verschickt und das Mikrobiom mittels 16S-rRNA-Sequenzierung analysiert.

Klinisch werden **Mundhygieneindizes** (Gingival Bleeding Index [GBI, Ainamo & Bay, 1975] und Plaque Control Record [PCR, O’Leary et al., 1972]) erhoben. Anschließend erfolgen eine professionelle Zahnreinigung und ein Mundhygienetraining. Die daran anschließende orale Untersuchung umfasst die Erfassung der **Anzahl der Zähne**, der **Restorationen**, der **endodontisch** versorgten Zähne und der **kariesbedingt** erkrankten Zähne. Die Zähne werden auf **Sensibilität** und **Perkussionsempfindlichkeit** geprüft. Der Parodontalstatus umfasst das Messen der **Sondierungstiefen** mittels einer Parodontalsonde (UNC15) an sechs Stellen pro Zahn/Implantat. Das **klinische Attachmentlevel** (CAL) wird zeitgleich an den Zähnen erfasst und ist als der gemessene Abstand von Taschenboden bis Schmelzzementgrenze definiert. Es werden außerdem die **Zahnbeweglichkeit**, die



**Furkationsbeteiligung** und das **Bluten auf Sondieren** (BOP) erhoben.

Die PatientInnen füllen routinemäßig einen Evaluationsbogen mit 14 Fragen zu ihrer mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (**OHIP-G14**, *Oral Health Impact Profile*) aus. Informationen und Daten zur **Anamnese** und insbesondere pneumologische Befunde, Diagnosen und Therapien werden erfragt und zusätzlich aus der Krankenakte recherchiert und pseudonymisiert ausgewertet.

Die ProbandInnen füllen außerdem einen **Fragebogen** aus, der soziodemografische Angaben, Ernährungsgewohnheiten, sportliche Aktivität, Bildungsstand, Mundhygienemaßnahmen und die Häufigkeit von Zahnarztbesuchen ermittelt.

### Auswertungsverfahren

Alle klinischen Zielkriterien werden mit deskriptiven Methoden analysiert. Stetige Variablen werden mit Anzahl fehlender Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum, Maximum beschrieben. Für binäre und kategoriale Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Dabei werden geeignete Maßzahlen der empirischen Verteilung sowie zugehörige 95%-Konfidenzintervalle berechnet und dargestellt.

Weitere Details der Auswertung werden in einem statistischen Analyse-Plan spezifiziert.

Alle Berechnungen werden mit R Version 3.5.1 oder höher durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgt gemeinsam mit Herrn Christopher Büsch, M.Sc. und KollegInnen des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Heidelberg. Die biostatistische Auswertung wird in Zusammenarbeit mit Dr. Sebasti n Boutin durchgeführt.

### Rechtliche und ethische Aspekte

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur „OH\_COPD“-Studie vor (S-615/2020). Ein Amendment zur Re-rekrutierung der Subpopulation ist zur Begutachtung eingereicht.

Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.

Die Teilnahme der PatientInnen an der Studie ist freiwillig.

Die ärztliche Schweigepflicht, die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) sowie des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg (LDSG BW) werden eingehalten. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die erhobenen Daten und Bioproben werden sobald möglich pseudonymisiert. Die Bioproben werden durch das beauftragte Labor nach Ablauf der Studie fachgerecht entsorgt.

## 4. Beantragte Mittel

### 4.1 Personalkosten

Gepürfte/r Hilfswissenschaftliche/r Mitarbeiter/in (Dateneingabe, Mitarbeit Probenauswertung und Publikation) für sechs Monate mit 20 Stunden/Monat	2.220,- Euro
---	--------------

### 4.2 Verbrauchsmaterialien

OMNIgene Saliva Self Collection Kit; DNA/RNA (OME-505) (75 á 19,20 Euro exkl. Mwst.)	2.472,23
OMNIgene Oral Self Collection Kit; Mikrobiom (OMR-110) (75 á 8,50 Euro exkl. Mwst.)	
GC Saliva-Check Buffer (4 Packungen mit je 20 Stück á 120,80 Euro)	460,01 Euro
Eppendorf Safe Lock Tubes, Eppendorf AG, Hamburg	65,- Euro
Phosphatgepufferte Kochsalzlösung	35,- Euro

### 4.3 Sonstige Kosten

Mikrobiomanalyse von 72 Speichelproben (á 20,- Euro)	1.440,- Euro
Mikrobiomanalyse von 72 Zungenbelagsproben (á 20,- Euro)	1.440,- Euro
Verpackung und Expressversand der Bioproben auf Trockeneis	100,- Euro
Publikationskosten/Kongresskosten	1767,76 Euro

Insgesamt beträgt die Summe der beantragten Mittel demnach 10.000,- Euro. Die Kosten für den klinischen Teil der Studie werden von der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde getragen. Hierzu zählen Kosten für die eigene Stelle, Studienassistenten, Laborpersonal, Verbrauchsmaterialien, Aufbereitungskosten sowie für eine kostenfreie professionelle Zahnreinigung für die 72 StudienteilnehmerInnen.

## 5. Voraussetzungen für die Durchführung des Vorhabens

### 5.1 Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

- Ciardo, Dr. Antonio (Studienleiter, Prüfarzt, Funktionsoberarzt, DG PARO-Spezialist für Parodontologie®, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Universitätsklinikum Heidelberg)
- Simon, Marlinde (Prüfärztin, Zahnärztin, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Universitätsklinikum Heidelberg)
- Kim, Prof. Dr. Dr. Ti-Sun (Leiterin der Sektion Parodontologie, DG PARO-Spezialistin für Parodontologie®, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Universitätsklinikum Heidelberg)
- Boutin, Dr. Sébastien (Biologe, Leiter der Nachwuchsgruppe „Lungenmikrobiom“ des Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) und Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Universität zu Lübeck)
- Eberhard, Prof. Dr. Ralf (Prüfarzt, Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie und Notfallmedizin, Chefarzt, Asklepios Klinik Barmbek)
- Brock, Dr. Judith (Prüfärztin, Fachärztin für Innere Medizin, Oberärztin, Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg)
- Büsch, Christopher M.Sc. (Biometriker, Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Heidelberg)

### 5.2 Apparative Ausstattung

Die Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, das Translational Lung Research Center Heidelberg, die Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie der Universität zu Lübeck sowie das Institut für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Heidelberg verfügen über die notwendige apparative Ausstattung und fachliche Kompetenz zur Durchführung und Auswertung dieser Studie. Die Arbeitsgruppe hat im Rahmen des ersten Untersuchungszeitpunkts dieser

Studienkohorte bereits Erfahrung bei der Gewinnung, Lagerung, Sequenzierung und Mikrobiom-Auswertung von dentalem Biofilm und Bronchiallavage. Die Bioproben werden bis zum fachgerechten Versand auf Trockeneis im S1-Labor der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde bei -80°C eingefroren gelagert. Die Direktorin der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde Prof. Dr. Diana Wolff sowie die stellvertretende Direktorin und leitende Oberärztin Prof. Dr. Cornelia Frese haben ebenfalls jahrelange Erfahrung in der Mikrobiomforschung und unterstützen den Antragsteller und das Projekt als Mentorinnen.

## 6. Erklärung

Ein Antrag auf Finanzierung dieses Vorhabens wurde bei keiner anderen Stelle eingereicht.

## 7. Unterschrift des Antragstellers



Dr. med. dent. Antonio Ciardo

Heidelberg, 25.04.2023

## 8. Verzeichnis der Anlagen

- Lebenslauf\_Ciardo
- Votum\_Ethikkommission
- Kostenvoranschläge

## 9. Literatur

1. López-Campos, J.L., W. Tan, and J.B. Soriano, Global burden of COPD. *Respirology*, 2016. 21(1): p. 14-23.
2. Rabe, K.F. and H. Watz, Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2017. 389(10082): p. 1931-1940.
3. Sethi, S. and T.F. Murphy, Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(22): p.

2355-2365.

4. Papapanou, P.N., et al., Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 2018. 89 Suppl 1: p. S173-s182.
5. Usher, A.K. and R.A. Stockley, The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil? *BMC Med*, 2013. 11: p. 241.
6. Hajishengallis, G., Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*, 2014. 35(1): p. 3-11.
7. Hajishengallis, G., The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*, 2014. 29(6): p. 248-57.
8. Nibali, L., et al., Host genetics role in the pathogenesis of periodontal disease and caries. *J Clin Periodontol*, 2017. 44 Suppl 18: p. S52-s78.
9. Beck, J.D., G. Slade, and S. Offenbacher, Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000*, 2000. 23: p. 110-20.
10. Scannapieco, F.A. and A. Cantos, Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*, 2016. 72(1): p. 153-75.
11. Chapple, I.L., et al., Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 2017. 44 Suppl 18: p. S39-s51.
12. Jepsen, S., et al., Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 2018. 45 Suppl 20: p. S219-s229.
13. Chung, J.H., et al., Associations Between Periodontitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The 2010 to 2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*, 2016. 87(8): p. 864-71.
14. Gomes-Filho, I.S., et al., Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*, 2020. 26(2): p. 439-446.
15. Peter, K.P., et al., Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? *J Periodontol*, 2013. 84(12): p. 1717-23.
16. Si, Y., et al., Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *J Periodontol*, 2012. 83(10): p. 1288-96.
17. Takeuchi, K., et al., Periodontitis Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Dent Res*, 2019. 98(5): p. 534-540.
18. Terashima, T., et al., The association between dental health and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*, 2017. 14(4): p. 334-341.

19. Winning, L., et al., Chronic periodontitis and reduced respiratory function. *J Clin Periodontol*, 2019. 46(3): p. 266-275.
20. Holtfreter, B., et al., Periodontitis is related to lung volumes and airflow limitation: a cross-sectional study. *Eur Respir J*, 2013. 42(6): p. 1524-35.
21. Zeng, X.T., et al., Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e46508.
22. Molina, A., et al., The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2023.
23. Muthu, J., S. Muthanandam, and J. Mahendra, Mouth the mirror of lungs: where does the connection lie? *Front Med*, 2016. 10(4): p. 405-409.
24. Lin, M., et al., Saliva Microbiome Changes in Patients With Periodontitis With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. 10: p. 124.
25. He, C., et al., Microbiological characteristics of different tongue coatings in adults. *BMC Microbiol*, 2022. 22(1): p. 214.
26. Cui, J., et al., Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade. *Protein Cell*, 2019. 10(7): p. 496-509.
27. Azarpazhooh, A. and J.L. Leake, Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*, 2006. 77(9): p. 1465-82.
28. Manger, D., et al., Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease. *Br Dent J*, 2017. 222(7): p. 527-533.
29. Bozejac, B.V., et al., Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. *J Appl Oral Sci*, 2017. 25(5): p. 506-514.

## Curriculum Vitae

**Dr. med. dent. Antonio Ciardo**



### **Persönliche Daten**

Privatanschrift: Mönchbergsteige 3, 69120 Heidelberg  
Telefon: +49 (0) 1522 6462079  
Geburt: 28.12.1988 in Heppenheim  
Staatsangehörigkeiten: deutsch und italienisch

### **Dienstliche Kontaktdaten**

Dienstanschrift: Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde,  
Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten,  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Telefon: +49 (0) 6221 56 6002  
E-Mail: antonio.ciardo@med.uni-heidelberg.de

### **Beruf**

seit 10/2022 Leiter des Integrierten Kurses II - Teil Zahnerhaltungskunde im Fachsemester 9 und 10, Universitätsklinikum Heidelberg / Medizinische Fakultät Heidelberg

09/2022 Master (2nd level) „Soft Tissue Management around Teeth and Implants“, Universität Bologna, Italien

10/2021-10/2022 Stellvertretender Leiter des Integrierten Kurses II – Teil Zahnerhaltungskunde im Fachsemester 9 und 10, Universitätsklinikum Heidelberg / Medizinische Fakultät Heidelberg

seit 03/2021 DG PARO-Spezialist für Parodontologie

seit 01/2021 Sprechstunde für *Periimplantäre Erkrankungen und Plastische Parodontalchirurgie* der Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg

seit 06/2020 Funktionsoberarzt der Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg

seit 01/2019 Sprechstunde für *Periimplantäre Erkrankungen* der Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg

## Curriculum Vitae

- 01/2017-05/2020      Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg
- 04/2016-01/2017      Vorbereitungsassistent in zahnärztlicher Praxis mit Tätigkeitsschwerpunkten Parodontologie und Implantologie, Frankfurt am Main
- 08/2015-10/2016      Doktorand der Poliklinik für Zahnerhaltung, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Carolinum), Goethe-Universität Frankfurt am Main

### **Ausbildung / Weiterbildung**

- 05/2021-02/2022      Interprofessioneller Führungskräftezyklus, Universitätsklinikum Heidelberg
- 01/2021-10/2022      2nd Level Master (60 ECTS): „Soft Tissue Management around Teeth and Implants“, Universität Bologna (IT), Prof. Giovanni Zucchelli
- 01/2017-01/2020      Weiterbildungsassistent zum DG PARO-Spezialist für Parodontologie, Sektion Parodontologie, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten, Universitätsklinikum Heidelberg
- 2017-13.12.2019      Baden-Württemberg-Zertifikat für Hochschuldidaktik (200 UE), Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg
- 24.10.2019            Fachkunde Digitale Volumetomographie, Landeszahnärztekammer Baden-Württemberg
- 21.-23.11.2018      Studienleiterkurs, KKS, Universitätsklinikum Heidelberg
- 11.-14.07.2018      Nachwuchsakademie zur Vorbereitung von DFG-Anträgen der Fächergruppe Zahnerhaltung, Frankfurt am Main
- 14.-18.05.2018      1. Ulmer Science Camp – Zahnmedizin, Ulm
- 06.-07.12.2017      Grundlagen- und Aufbaukurs für Prüfer/Stellvertreter (AMG), KKS, Universitätsklinikum Heidelberg
- 08/2015-24.10.2016      Promotion zum Dr. med. dent. (magna cum laude, sehr gut) an der Poliklinik für Zahnerhaltung, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Carolinum), Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 07/2015              Staatsexamen & Approbation als Zahnarzt, Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 10/2009-07/2015      Studium der Zahnmedizin, Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 03.06.2008            Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife, Schuldorf Bergstraße, Seeheim-Jugenheim



## Wissenschaftliche Preise / Stipendien

09/2022	1. Bestpreis Kurzvortrag der DG PARO Jahrestagung 2022, Stuttgart (Erstautor)
05/2021	<i>als Tutor</i> von cmd. Alexandra Bolbos (1. Preis) und cmd. Hannah Dittmer (3. Preis), Clinical Case Contest 2020/2021 (D-A-CH), Dentsply Sirona
06/2020-08/2021	Physician Scientist-Stipendium (GEROK), Medizinische Fakultät Heidelberg
07.11.2019	Wissenschaftspreis des AKWLZ/DGZMK, Frankfurt am Main (Erstautor)
21.09.2019	2. Posterbestpreis der DG PARO Jahrestagung 2019, Darmstadt (Erstautor)
06/2019-06/2020	Physician Scientist-Stipendium (GEROK), Medizinische Fakultät Heidelberg
11.11.2016	Dental Education Award, Kurt Kaltenbach-Stiftung/DGZMK, Frankfurt am Main (Erstautor)

## Publikationen

### Erstautor

Ciardo A, Sonnenschein SK, Simon MM, Ruetters M, Spindler M, Ziegler P, Reccius I, Spies AN, Kykal J, Baumann EM, Fackler S, Büsch C, Kim TS. Remote assessment of DMFT and number of implants with intraoral digital photography in an elderly patient population - a comparative study. PLoS One. 2022 May 17;17(5):e0268360. doi: 10.1371/journal.pone.0268360

Ciardo A, Simon MM, Sonnenschein SK, Büsch C, Kim TS. Impact of the COVID-19 pandemic on oral health and psychosocial factors. Sci Rep. 2022 Mar 16;12(1):4477. doi: 10.1038/s41598-022-07907-9.

Ciardo A, Kim TS. Systematische Therapie einer Parodontitis Stadium III, generalisiert, Grad C, mit Optimierung der Ästhetik im anterioren Bereich mittels Gingivaepithese: Ein Fallbericht. Parodontologie 2022;33(1):1-14

Ciardo A, Frese C, Kim TS. Minimally invasive esthetic and functional rehabilitation after systematic periodontal therapy: a case report. Dtsch Zahnärztl Z Int 2020;2: 119-130. DOI: 10.3238/dzz-int.2020.0119-0130

Ciardo A, Frese C, Kim TS. Minimalinvasive ästhetisch-funktionelle Rehabilitation nach systematischer Parodontitistherapie - ein Fallbericht. DZZ 2020; 75: 212-224 DOI: 10.3238/dzz.2020.0212-0224

Ciardo A, Möltner A, Rüttermann S, Gerhardt-Szép S. Students' self-assessment of competencies in the phantom course of operative dentistry. Eur J Dent Educ. 2019 May;23(2):204-211. doi: 10.1111/eje.12422. Epub 2019 Feb 5.

### Ko-Autor

Sonnenschein SK, Ciardo A, Kilian S, Ziegler P, Ruetters M, Splindler M, Kim TS. The impact of splinting timepoint of mobile mandibular incisors on the outcome of periodontal treatment-preliminary observations from a randomized clinical trial. Clin Oral Investig. 2022 Jan;26(1):921-930. doi: 10.1007/s00784-021-04075-4.

## Curriculum Vitae

Sonnenschein SK, Ziegler P, Ciardo A, Rütters M, Krisam J, Kim TS. The impact of splinting mobile mandibular incisors on Oral Health-Related Quality of Life - Preliminary observations from a randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2021 Mar 9. doi: 10.1111/jcpe.13454.

Sonnenschein SK, Kohnen R, Ciardo A, Ziegler P, Seide S, Kim TS. Changes of clinical parameters at implants: a retrospective comparison of implants versus natural teeth over 5 years of supportive periodontal therapy. Clin Oral Implants Res. 2020 Mar 31. doi: 10.1111/clr.13601.

### Wissenschaftliche Präsentationen (Erstautor)

2022	DGZ Jahrestagung, Würzburg ( <i>Kurzpräsentation</i> )
2022	DG PARO Jahrestagung, Stuttgart ( <i>Kurzvortrag</i> )
2022	ADEE Tagung, Palma de Mallorca, Spanien ( <i>Kurzpräsentation</i> )
2022	Europerio 10, Kopenhagen, Dänemark ( <i>Poster Discussion</i> )
2021	DGZ Jahrestagung 2021, Göttingen ( <i>Kurzpräsentation</i> )
2021	DG PARO Jahrestagung, Stuttgart ( <i>Poster</i> )
2020	DG PARO Jahrestagung, Stuttgart ( <i>Poster</i> )
2019	DG PARO Jahrestagung, Darmstadt ( <i>Poster</i> )
2018	EuroPerio 9, Amsterdam, Niederlande ( <i>Poster</i> )
2017	DG PARO Jahrestagung, Dresden ( <i>Poster</i> )
2017	Gemeinsame Jahrestagung der GMA und AKWLZ, Münster ( <i>Kurzpräsentation</i> )
2016	Deutscher Zahnärztetag, Frankfurt am Main ( <i>Vortrag</i> )

27.04.2023





# MEDIZINISCHE FAKULTÄT HEIDELBERG

Ethikkommission der Med. Fak. HD | Alte Glockengießerei 11/1 | 69115 Heidelberg

Herrn Dr. Antonio Ciardo  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Mund-, Zahn-, Kieferklinik  
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde  
Sektion Parodontologie  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

03.09.2020  
ts-bw/si

## BERUFSRECHTLICHE BERATUNG

**Unser Zeichen:** **S-615/2020** (Bitte stets angeben)

**Titel:** **Orale Gesundheit bei Patienten mit schwerer COPD (OH\_COPD)**

Sehr geehrter Herr Dr. Ciardo,

die Ethikkommission hat Ihr Forschungsvorhaben in der Sitzung am 31.08.2020 beraten.

**Die Ethikkommission hat keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie.**

Sie gibt jedoch folgende Empfehlungen bzw. Hinweise:

### Allgemein:

1. Die Kommission bittet zu prüfen, ob ggf. der Abschluss einer Wegeunfallversicherung für die Studienteilnehmer sinnvoll wäre.

### Studienprotokoll:

2. Der Verlauf der Studie sollte hinsichtlich des Zeitaufwandes für die Teilnehmer genauer erläutert werden.
3. S. 10, Abschnitt 6: Die Einwilligungsfähigkeit der Patienten ist als Einschlusskriterium zu ergänzen.

### Informationsschrift für Patientinnen und Patienten – Kontrollgruppe:

4. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass es aufgrund der Covid-19-Pandemie zu kurzfristigen Änderungen im Studienablauf kommen kann (z.B. Terminierung der Studienvisiten, telemedizinische Verfahren u.a.). Im Falle von konkreten Änderungen, werden die Patienten darüber umgehend informiert.
5. S. 2: Das fettgedruckte Wort "Routinemäßig" legt die Annahme nahe, dass die in diesem Absatz beschriebenen Maßnahmen unabhängig von der Studie bei den Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt werden. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein. Es sollte deutlicher gemacht werden, dass auch diese Maßnahmen studienbedingt erfolgen.

## Universität Heidelberg Ethikkommission der Med. Fakultät

Alte Glockengießerei 11/1  
69115 Heidelberg

Tel. +49 6221 56264-60 (Zentrale)  
Fax +49 6221 56264-80  
ethikkommission-l@med.uni-heidelberg.de

www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/ethikkommission

### **Vorsitz:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Strowitzki

### **Stellv. Vorsitz:**

Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

### **Geschäftsleitung:**

Dr. med. Verena Pfeilschifter

eFeedback



Scan or click



399893 QM 15



BIC SOLADEST600  
IBAN DE64 6005 0101 7421 5004 29



6. S. 3: Die studienbedingten Risiken sollten konkret aufgeführt werden. Der Verweis auf "routinemäßig durchgeführte Maßnahmen bei einer regulären zahnärztlichen Untersuchung" ist nicht sehr aussagekräftig, da sich eine "reguläre zahnärztliche Untersuchung" je nach Zahnarzt und nach Patienten unterscheiden kann.

**Informationsschrift für Patientinnen und Patienten - Testgruppe:**

7. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass es aufgrund der Covid-19-Pandemie zu kurzfristigen Änderungen im Studienablauf kommen kann (z.B. Terminierung der Studienvisiten, telemedizinische Verfahren u.a.). Im Falle von konkreten Änderungen, werden die Patienten darüber umgehend informiert.
8. S. 3: Die studienbedingten Risiken sollten konkret aufgeführt werden. Der Verweis auf "routinemäßig durchgeführte Maßnahmen bei einer regulären zahnärztlichen Untersuchung" ist nicht sehr aussagekräftig, da sich eine "reguläre zahnärztliche Untersuchung" je nach Zahnarzt und nach Patienten unterscheiden kann.

**Einwilligungserklärung:**

9. S: 2, siehe Satz „Ich möchte die Verwendung meiner Daten für andere/künftige Forschungszwecke wie folgt eingrenzen:“: In der Informationsschrift wird nicht erwähnt, dass die Daten ggf. auch für andere/künftige Forschungszwecke verwendet werden sollen und die Möglichkeit besteht, die Verwendung in der Einwilligungserklärung einzugrenzen. Die Patienten sind vollumfänglich darüber zu informieren, für welche Art von Forschung, in welchem Forschungsgebiet die Daten ggf. verwendet werden. Falls die Daten ausschließlich zu Zwecken der vorliegenden Studie verwendet werden, ist o.g. Satz zu streichen.

**Probande Fragebogen zur Studie: Orale Gesundheit bei Patienten mit schwerer COPD (OH COPD)information:**

10. Der Fragebogen ist mit einem Datum und einer Versionsnummer zu versehen.

Wir wünschen Ihnen bei der Durchführung der Studie viel Erfolg.

Bitte leiten Sie das Ergebnis der berufsrechtlichen Beratung und die studienrelevante Korrespondenz allen teilnehmenden Ärzten in unserem Zuständigkeitsbereich weiter.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Strowitzki  
Vorsitzender

**Anlagen**  
Anhang

**Allgemeine Hinweise:**

- Änderungen in Organisation und Ablauf der Studie sind der Kommission, zusammen mit einer Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation, umgehend mitzuteilen. Sowohl die **Antragsnummer** als auch die **geänderten Passagen** sollten in den betreffenden Unterlagen **deutlich gekennzeichnet** sein, da anderenfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.
- Es ist **kontinuierlich und eigenverantwortlich** eine **Nutzen-/Risiken-Abwägung** in Bezug auf die derzeitige **Covid-19-Pandemie** durchzuführen. Dabei ist der Nutzen der Studiendurchführung während der aktuellen Pandemie dem Risiko von Neuinfektionen (der Studienteilnehmer und des Studienpersonals sowie indirekt auch weiterer Personen) gegenüberzustellen. Das Infektionsrisiko z.B. durch studienbedingte Kontakte der Beteiligten oder durch studienbedingten Reiseaufwand ist dabei stets gemäß der aktuellen Pandemiesituation zu bewerten. Sollte die Studie regelmäßige Maßnahmen erfordern (regelmäßige Visiten, regelmäßige Behandlung/Verabreichung von Arzneimitteln o.Ä.), ist auch zu bedenken, ob und ggfs. inwieweit diese Maßnahmen während der Pandemie zuverlässig durchgeführt werden können. Dabei sind auch mögliche Vorkehrungen zur Risikominimierung zu treffen. Sofern aufgrund der aktualisierten Nutzen-/Risiken-Bewertung pandemiebedingt Maßnahmen eingeleitet werden müssen und es dadurch zu Änderungen bei der Studiendurchführung kommt, sind diese Änderungen (insbesondere an Prüfplan und Informationsschrift bzw. Einwilligungserklärung) der Ethikkommission gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V als nachträgliche Änderung vorzulegen. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass alle Studienteilnehmer über alle für sie relevanten Änderungen im Studienablauf schriftlich und ohne Verzug informiert werden müssen. § 11 der GCP-V regelt die ggfs. unverzüglich zu ergreifenden Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr. Es empfiehlt sich, alle Abweichungen vom Prüfplan, die auf die Pandemiesituation zurückzuführen sind, zu dokumentieren. Zusätzlich sind immer die Informationen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. unter [www.ak-med-ethik-komm.de](http://www.ak-med-ethik-komm.de) zu beachten.
- Jedes Forschungsvorhaben, an dem Versuchspersonen beteiligt sind, ist vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren.
- Innerhalb von einem Jahr nach Studienende sollte die Studienleitung der Kommission einen Abschlussbericht vorlegen, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält, unabhängig davon, ob diese vollständig abgeschlossen oder vorzeitig beendet wurde. Dafür ist die auf der Homepage der Kommission abrufbare Mustervorlage „Abschlussbericht“ zu verwenden (Pfad: -> Sonstige Studien -> Vorlagen).
- Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten. Die Einhaltung der einschlägigen Datenschutzgesetze sowie die Umsetzung des Datenschutzkonzeptes liegen in der Verantwortung des Studienleiters/Prüfers bzw. Sponsors.
- Mit dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 16. Juli 2020 [Aktenzeichen C-311/18] stellen die Regelungen des EU-US-Privacy Shield insbesondere vor dem Hintergrund des Clarifying Lawful Overseas Use of Data Act (CLOUD Act) bzw. des Foreign Surveillance Act (FISA) keinen geeigneten Rechtsrahmen mehr dar. Es sollte daher seitens der Verantwortlichen im Einzelfall geprüft werden, inwieweit personenbezogene/personenbeziehbare Daten (also auch i.S.d. Art. 4 Abs. 5 DSGVO pseudonymisierte Datensätze) rechtssicher entweder auf Basis geeigneter Garantien (etwa verbindlicher Unternehmensregeln, Standardvertragsklauseln oder auf Basis einer ausdrücklichen Einwilligung nach erfolgter Risiko-Aufklärung nach Art. 49 Abs. 1 lit. a) DSGVO) übermittelt werden können. Es empfiehlt sich v.a. hinsichtlich der Standardvertragsklauseln die Auswirkungen des Urteils und die voraussichtlich folgenden regulatorischen Leitlinien seitens der zuständigen Behörden aufmerksam zu verfolgen. Es wird daher seitens der Ethikkommission dringend geraten, sich mit dem zuständigen Landesbeauftragten für den Datenschutz abzustimmen.
- Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Ihren Beratungen liegt die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der jeweils aktuellen Fassung zugrunde.
- Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethikkommission Sie darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer Studie beim Leiter der Studie und bei allen teilnehmenden Ärzten liegt.

## Anhang

### Liste der eingereichten Unterlagen

**Primär  
eingereichte  
Unterlagen:**

Anschreiben vom 07.07.2020  
Zusammenfassung Version 1.0 vom 07.07.2020  
Checkliste Sonstige Studien  
Formular für Erstantrag  
Informationsschrift für Patientinnen und Patienten – Kontrollgruppe Version 1.0 vom 07.07.2020  
Informationsschrift für Patientinnen und Patienten - Testgruppe Version 1.0 vom 07.07.2020  
Einwilligungserklärung Version 1.0 vom 07.07.2020  
Studienprotokoll Version 1.0 vom 07.07.2020  
Nutzen-/Risiken-Abwägung in Zeiten der COVID-19-Pandemie vom 07.07.2020  
Fragebogen: COPD-Beurteilungstest von 2009  
OHIP-G 14 – Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität von 2005  
Fragebogen zur Studie: Orale Gesundheit bei Patienten mit schwerer COPD (OH\_COPD) (ohne Versions- und Datumsangabe)  
CV Dr. med. dent. Antonio Ciardo vom 07.08.2020

# ANGEBOT



**Steinbrenner**  
Laborsysteme GmbH

Steinbrenner Laborsysteme GmbH • In der Au 17 • 69257 Wiesenbach

Universitätsklinikum Heidelberg  
Herrn Dr. Antonio Ciardo  
Klinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten  
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde  
Sektion Paradontologie  
Im Neuenheimer Feld

In der Au 17  
69257 Wiesenbach

+49 (0) 6223 / 96 73 00  
mail@steinbrenner.de  
www.steinbrenner.de

69120 Heidelberg

Angebots-Nr.: 4123147  
Datum: 25.04.2023  
Angebot gültig bis: 25.05.2023

Sehr geehrter Herr Dr. Ciardo,  
gerne bieten wir Ihnen wie folgt an:

Anz.	Artikel	Einzelpr. (€)	Gesamt (€)
75	<b>OMR-110</b> Oral Self Collection Kit; Mikrobiom OMNIgene•ORAL All-in-one Probenahmesystem zur einfachen Gewinnung von DNA und RNA für die Analyse des Mikrobioms von Gaumen und Zahnbelag; Stabilität der DNA/RNA und des Mikrobiomprofils bei Raumtemperatur: 4 Wochen; 1 VE = 1 Kit; Mindestabnahmemenge sind Einheiten zu je 25 Kits. Einzelpreis: 8,50 €/Kit Staffelpreise: ab 200 Kits: -5%/Kit ab 500 Kits: -10%/Kit ab 1000 Kits: -13%/Kit	8,50	637,50
75	<b>OME-505</b> Saliva Self Collection Kit; DNA/RNA OMNIgene•ORAL All-in-one Probenahmesystem zur einfachen Selbstentnahme von Speichel zur DNA und RNA Analyse von Bakterien & Viren; Stabilität der DNA und RNA bei Raumtemperatur: 21 Tage; CE-IVD Kit; 1 VE = 1 Kit; Mindestabnahmemenge sind Einheiten zu je 25 Kits. Einzelpreis: 19,20 €/Kit Staffelpreise: ab 200 Kits: - 5% Rabatt ab 500 Kits: - 8% Rabatt ab 1000 Kits: -17% Rabatt	19,20	1.440,00
		Gesamt netto (€):	2.077,50
		Mwst. 19% (€):	394,73
		Gesamt (€):	2.472,23

Zahlung: 10 Tage 2%, 30 Tage netto  
Lieferung: frei Haus -

Angebot freibleibend und vorbehaltlich Produktverfügbarkeit.  
Unsere Angebote erfolgen ausschließlich auf Grundlage unserer AGB, einsehbar unter <https://steinbrenner.de/allgemeine-geschaeftsbedingungen/>.

Über Ihren Auftrag würden wir uns sehr freuen und stehen Ihnen für weitere Fragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Uli Christ

Seite 1 / 1



**Geschäftsführer**  
Dr. Bernd Steinbrenner  
Dr. Jan Winter

**Registergericht Mannheim** HRB 336515  
**Sitz der Gesellschaft** Wiesenbach  
**USt-IdNr. (VAT)** DE180969959

**Postbank Karlsruhe**  
**IBAN** DE93 6601 0075 0079 6217 52  
**BIC** PBNKDEFF  
Es gelten die AGB auf unserer Webseite.

Universitätsklinikum Heidelberg  
Dr. med. Dent. Antonio Ciardo

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

Fritz-Frey-Straße 16  
69121 Heidelberg  
Telefon: 06221/4792-0  
Telefax: 06221/4792-60  
e-mail: info@funckdental.de  
internet: www.funckdental.de

**Angebot**

**tr00131 27042023**

Heidelberg, 27.04.2023

Sehr geehrter Herr Dr. Ciardo,

herzlichen Dank für Ihre Anfrage,  
gerne unterbreiten wir Ihnen folgendes Angebot:

<b>POS</b>	<b>Artikel-Nr.</b>	<b>Menge</b>	<b>Einzel</b>	<b>Gesamt</b>
1	83830	4x GC Saliva-Check Buffer 20St.Pg.	120,80 €	483,20 €
	<b>Bezeichnung:</b>		Speicheltest, der sowohl im Ruhezustand als auch bei angeregtem Speichelfluss die Qualität des Speichels prüft.	
	<b>Warenwert</b>			483,20 €
	<b>./ . 20%</b>			96,64 €
	<b>Verpackung</b>			0,00 €
	<b>Versandostenpauschale</b>			0,00 €
	<b>Versicherung</b>			0,00 €
	<b>Summe netto</b>			386,56 €
	<b>Zzgl. 19% MwSt.</b>			73,45 €
	<b>Endsumme</b>			<b><u>460,01 €</u></b>

**Preise:**

Die genannten Preise sind Festpreise bis 08.05.2023. Danach sind die Preise freibleibend.  
Berechnet wird die am Tag der Lieferung gültige MwSt.

