

Systematische Behandlung von Parodontopathien

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N15-01
Version: 1.0
Stand: 16.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Behandlung von Parodontopathien

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.03.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Zahnsteinbeseitigung, Parodontales Debridement, Ultraschalltherapie, Parodontitis, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Dental Scaling, Periodontal Debridement, Ultrasonic Therapy, Periodontitis, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird der Nutzen folgender Behandlungsmethoden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien untersucht:

- 1) Die geschlossene mechanische Therapie der betroffenen Parodontien als alleinige Behandlung oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung wird untersucht im Vergleich zu keiner Behandlung.
- 2) Jegliche nicht antibiotische Behandlung wird verglichen mit der geschlossenen mechanischen Therapie.
- 3) Zur antibiotischen Behandlung werden folgende Fragestellungen untersucht:
 - a) jegliche antibiotische Behandlung (lokal oder systemisch, alleinig oder ergänzend) im Vergleich zur geschlossenen mechanischen Therapie,
 - b) die lokale Antibiotikagabe ergänzend zur geschlossenen mechanischen Therapie im Vergleich zur systemischen Antibiotikagabe ergänzend zur geschlossenen mechanischen Therapie,
 - c) mikrobiologische Diagnostik vor systemischer Antibiotikagabe im Vergleich zur systemischen Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik.
- 4) Die strukturierte Nachsorge (Mundhygieneunterweisung, instrumentelle Reinigung in regelmäßigen Intervallen) wird unter besonderer Berücksichtigung einzelner Bestandteile und Faktoren im Vergleich zu keiner strukturierten Nachsorge untersucht.

Fazit

Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie (GMT)

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Fragestellung 2a – Laser

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT (Laser versus GMT, GMT + Laser versus GMT).

Fragestellung 2b – photodynamische Therapie (PDT)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT oder der ergänzenden Kombinationstherapie aus photodynamischem und photoablativem Laser im Vergleich zur GMT (GMT + PDT versus GMT, GMT + photoablative Therapie [PAT] + PDT versus GMT).

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

- Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT (mWLT versus GMT, GMT + mWLT versus GMT).

- Chirurgische Taschenelimination (CTE)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT (GMT + CTE versus GMT).

- Osteoplastik (Osseous Surgery)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT (Osteoplastik versus GMT).

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm) im Vergleich zur ergänzenden Standardunterweisung (GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung).

Für die ergänzende Behandlung mit Schmelzmatrixderivat oder mit Chlorhexidin (CHX)-Gel und CHX-Mundspülung, die ergänzende Taschenirrigation mit Antiseptikum und das subgingivale Air-Polishing mit CHX-Erythritolpulver jeweils im Vergleich zur GMT ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder Schaden.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung sowie der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT (systemische Antibiotikabehandlung versus GMT, GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT, GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT).

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (GMT + systemische Antibiotikabehandlung) im Vergleich zur ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung (GMT + lokale Antibiotikabehandlung), da keine Primärstudien vorlagen.

Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der mikrobiellen Diagnostik mit anschließender systemischer Antibiotikabehandlung im Vergleich zur

systemischen Antibiotikabehandlung ohne vorherige Diagnostik, da keine Primärstudien vorlagen.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden strukturierten Nachsorge im Vergleich zur GMT ohne strukturierte Nachsorge, da keine Primärstudien vorlagen.

Für die meisten Fragestellungen konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Zusammenfassend lässt sich für die GMT im Vergleich zu keiner parodontitisspezifischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten, wohingegen für zusätzlich zur GMT angewendete Maßnahmen mit Ausnahme des ITOHEP-Verfahrens kein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur alleinigen GMT gefunden wurde.

Viele der identifizierten Studien erfüllten nicht alle Einschlusskriterien, beispielsweise waren die Nachbeobachtungszeiten zu kurz, die Prüfintervention entsprach nicht den Fragestellungen oder die Studien berichteten keine patientenrelevanten Endpunkte.

Bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust ist darüber hinaus erwähnenswert, dass sich bei den eingeschlossenen Studien für einige Vergleiche positive Effekte ergaben. Diese ließen sich jedoch wegen eines fehlenden Relevanzkriteriums nicht als Nutzen interpretieren.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xvii
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	8
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	8
4.2.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte.....	8
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	9
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	9
4.2.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung.....	10
4.2.4.2 Ergebnisse zum Attachmentlevel.....	11
4.2.5 Studien unklarer Relevanz.....	11
4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser	11
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	11
4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte.....	12
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	13
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	13
4.3.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index.....	14
4.3.4.2 Ergebnisse zum Attachmentlevel.....	15
4.3.5 Studien unklarer Relevanz.....	16
4.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – photodynamische Therapie	16
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	16
4.4.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte.....	16
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	17
4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	18
4.4.4.1 Ergebnisse zum Attachmentlevel.....	18
4.4.5 Studien unklarer Relevanz.....	19

4.5	Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen	19
4.5.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	19
4.5.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	21
4.5.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	22
4.5.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	23
4.5.4.1	Ergebnisse zum Zahnverlust	25
4.5.4.2	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index	26
4.5.4.3	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung	26
4.5.4.4	Ergebnisse zum Attachmentlevel	26
4.5.5	Studien unklarer Relevanz	28
4.6	Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	28
4.6.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	28
4.6.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	30
4.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	31
4.6.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	32
4.6.4.1	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index	34
4.6.4.2	Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität	34
4.6.4.3	Ergebnisse zum Attachmentlevel	35
4.6.5	Studien unklarer Relevanz	36
4.7	Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	36
4.7.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	36
4.7.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	37
4.7.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	38
4.7.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	38
4.7.4.1	Ergebnisse zum Zahnverlust	40
4.7.4.2	Ergebnisse zum Attachmentlevel	40
4.7.5	Studien unklarer Relevanz	42
4.8	Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung	42
4.9	Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik	42
4.10	Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge	42
4.11	Allgemeine Anmerkungen	42
4.11.1	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.11.2	Sensitivitätsanalysen	43
4.11.3	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	43
4.12	Landkarte der Beleglage	43
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	46
6	Fazit	48

A3.1 Informationsbeschaffung	67
A3.1.1 Primäre Suchquellen.....	67
A3.1.1.1 Bibliografische Recherche	67
A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	68
A3.1.2 Weitere Suchquellen.....	71
A3.1.2.1 Systematische Übersichten	71
A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	72
A3.1.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften	72
A3.1.2.4 Anhörung	72
A3.1.2.5 Autorenanfragen.....	72
A3.1.3 Resultierender Studienpool.....	73
A3.1.4 Studien unklarer Relevanz.....	75
A3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	79
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	80
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	81
A3.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	81
A3.2.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung	82
A3.2.3.2 Endpunkt Attachmentlevel.....	84
A3.2.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung	86
A3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser	86
A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen	87
A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	90
A3.3.3 Patientenrelevante Endpunkte	90
A3.3.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index.....	90
A3.3.3.2 Endpunkt Attachmentlevel.....	92
A3.3.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung	96
A3.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – photodynamische Therapie	97
A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97
A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	100
A3.4.3 Patientenrelevante Endpunkte	101
A3.4.3.1 Endpunkt Attachmentlevel.....	101
A3.4.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung	104
A3.5 Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen	105
A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen	105
A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	111
A3.5.3 Patientenrelevante Endpunkte	113
A3.5.3.1 Endpunkt Zahnverlust	113

A3.5.3.2	Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index.....	114
A3.5.3.3	Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung	117
A3.5.3.4	Endpunkt Attachmentlevel.....	118
A3.5.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	128
A3.6	Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	130
A3.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen	131
A3.6.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	135
A3.6.3	Patientenrelevante Endpunkte	135
A3.6.3.1	Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index.....	135
A3.6.3.2	Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	137
A3.6.3.3	Endpunkt Attachmentlevel.....	141
A3.6.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	145
A3.7	Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	146
A3.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen	147
A3.7.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	150
A3.7.3	Patientenrelevante Endpunkte	151
A3.7.3.1	Endpunkt Zahnverlust	151
A3.7.3.2	Endpunkt Attachmentlevel.....	151
A3.7.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	158
A3.8	Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung....	158
A3.9	Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik	158
A3.10	Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge.....	159
A3.11	Allgemeine Anmerkungen	159
A3.11.1	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	159
A3.11.2	Sensitivitätsanalysen.....	159
A3.11.3	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	159
A4	Kommentare	160
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	160
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	165
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	167
A5	Literatur	170
A6	Studienlisten	183
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	183
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	188
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	191
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	229

A7	Suchstrategien	230
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	230
A7.2	Suche in Studienregistern.....	236

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	9
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	10
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2a – Laser	13
Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2a – Laser	14
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2b – PDT	17
Tabelle 6: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2b – photodynamische Therapie.....	18
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen	22
Tabelle 8: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (modifizierte Widmanlappentechnik)	23
Tabelle 9: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (chirurgische Taschenelimination).....	24
Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (Osteoplastik).....	25
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	31
Tabelle 12: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	32
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	38
Tabelle 14: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	39
Tabelle 15: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	44
Tabelle 16: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen	52
Tabelle 17: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	55
Tabelle 18: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	61
Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	69
Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	70
Tabelle 21: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	71
Tabelle 22: Übersicht zu Autorenanfragen	73
Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung.....	74
Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	80
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)	80
Tabelle 26: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	81

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)	81
Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/Blutung (Fragestellung 1)	82
Tabelle 29: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung (Fragestellung 1).....	83
Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 1)	84
Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1).....	85
Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser).....	87
Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2a – Laser).....	88
Tabelle 34: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser).....	89
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2a – Laser).....	90
Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)	91
Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser).....	92
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser).....	93
Tabelle 39: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser).....	95
Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)	97
Tabelle 41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	98
Tabelle 42: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT).....	98
Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	99
Tabelle 44: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT).....	99
Tabelle 45: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	100
Tabelle 46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PDT).....	100
Tabelle 47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PAT + PDT).....	101
Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT).....	101
Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	102
Tabelle 50: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT).....	103
Tabelle 51: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	104
Tabelle 52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	106

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	107
Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	109
Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	112
Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	113
Tabelle 57: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)	114
Tabelle 58: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)	115
Tabelle 59: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)	116
Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/Blutung (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	117
Tabelle 61: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	118
Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	119
Tabelle 63: Ergebnisse zum Attachmentlevel: mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	121
Tabelle 64: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	123
Tabelle 65: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + chirurgische Taschenelimination versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	126
Tabelle 66: Ergebnisse zum Attachmentlevel: Osteoplastik versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	128
Tabelle 67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	131
Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	132
Tabelle 69: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	133
Tabelle 70: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	135
Tabelle 71: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)	136
Tabelle 72: Ergebnisse zu symptomatischer Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	137
Tabelle 73: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)	138

Tabelle 74: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	140
Tabelle 75: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	141
Tabelle 76: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	144
Tabelle 77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a).....	147
Tabelle 78: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a).....	148
Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a).....	149
Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	150
Tabelle 81: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel ...	152
Tabelle 82: Ergebnisse zum Attachmentlevel, Responderanalyse (Fragestellung 3a).....	153
Tabelle 83: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a).....	156

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	68
Abbildung 2: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung – Wert 12 Monate nach Behandlung; GMT versus keine Behandlung (Effektmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz); Fragestellung 1	83
Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – Wert 12 Monate nach Behandlung in mm; GMT versus keine Behandlung (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 1	86
Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Laser versus GMT und GMT + Laser versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2a – Laser	96
Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; GMT + PDT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2b – photodynamische Therapie	103
Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; mWLT versus GMT und GMT + mWLT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen.....	122
Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2 bis 5 Jahre nach Behandlung; mWLT versus GMT und GMT + mWLT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen.....	122
Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – 12 Monate nach Behandlung; GMT + CTE versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen	127
Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – 3 bzw. 5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); GMT + CTE versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen.....	127
Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung – Responderanalyse GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: OR); Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	154
Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 bzw. 24 Monate nach Behandlung; GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); gemeinsame Betrachtung der verschiedenen Antibiotika; Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen.....	155
Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel; GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); gemeinsame Betrachtung aller Antibiotika-Arten; Sensitivitätsanalyse – ohne Sigusch 2001; Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen.....	155

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	American Academy of Periodontology
AgP	aggressive Parodontitis
CAL	Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ChP	chronische Parodontitis
CHX	Chlorhexidin(digluconat)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPI	Community Periodontal Index
CTE	chirurgische Taschenelimination
EMD	Enamel matrix derivative (Schmelzmatrixderivat)
ER:YAG-Laser	Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
ER,CR:YSGG-Laser	Erbium/Chrom-dotierter Yttrium-Scandium-Gallium-Granat-Laser
eWG	erweiterte Wurzelglättung
FM	Full Mouth
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gingivaler Index
GMT	geschlossene mechanische Therapie
GOHAI	General Oral Health Assessment Index
He-Ne-Laser	Helium-Neon-Laser
I ²	Maß für Heterogenität
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITOHEP	Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LANAP	Laser Assisted New Attachment Procedure
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)
MH	Mundhygiene
MHI	Mundhygieneinstruktionen
mWLT	modifizierte Widmanlappentechnik
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
OHQoL	Oral health-related Quality of Life (mundgesundheitsbezogene Lebensqualität)
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PAT	photoablative Therapie
PBI	Papillenblutungsindex
PDT	photodynamische Therapie
PI	parodontale Instrumentierung
PSI	Parodontaler Screening Index
PZR	professionelle Zahnreinigung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGS	supragingivales Scaling
SM	Split Mouth
SRP	Scaling and root planing (Scaling und Wurzelglättung); entspricht geschlossener mechanischer Therapie
ST	Sondierungstiefe
SÜ	systematische Übersichtsarbeit
UK	United Kingdom
UPT	unterstützende Parodontitistherapie
VAS	Visual Analogue Scale
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Parodontopathien sind Erkrankungen des Zahnhalteapparates (Parodontium), welcher aus Gingiva, Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen besteht [1,2]. Entzündliche Parodontitiden machen den Hauptteil der Parodontopathien aus [3-5]. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es zunächst zu einer Anlagerung von parodontopathogenen Mikroorganismen an der Zahnhartsubstanz, insbesondere im zervikalen Bereich, als Plaque (Synonym: Biofilm). Unterbleibt die Entfernung der Plaque, verursacht diese schließlich eine lokale Entzündung der Gingiva (Gingivitis) [1,6]. Eine Gingivitis kann sehr lange Zeit stabil bleiben, in einigen Fällen führt sie jedoch zur Progression der Erkrankung und somit zur Parodontitis [6,7]. Hierbei lockert sich das Saumepithel auf, der Biofilm dehnt sich nach apikal weiter in den subgingivalen Bereich aus [7], begleitet von der Zunahme von Zahnfleischtaschen und von Attachmentverlust des Bindegewebes sowie des Alveolarknochens, d. h. von einer Reduktion des Zahnhalteapparates [5]. Ein Fortbestehen der Erkrankung mit voranschreitendem Abbau von Alveolarknochen kann infolgedessen zu Lockerung, evtl. Wanderung und schließlich Verlust von Zähnen führen [8].

Hauptursache einer Parodontitis ist die subgingivale mikrobielle Plaque, jedoch handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung mit endogenen und exogenen Risikofaktoren [9]. Zu den Risikofaktoren gehören neben dem Rauchen [10] unter anderem nicht ausreichende Mundhygiene [2], eine genetische Disposition (z. B. bei Downsyndrom, Papillon-Lefèvre-Syndrom, familiärer Neutropenie) [2], hämatologische Erkrankungen (z. B. erworbene Neutropenie, Leukämie) [2,7], Diabetes mellitus [9,11], Östrogenmangel [2], Osteoporose [12], Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten und anderen Arzneimitteln [2,13] oder eine HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium [2,7].

Die derzeit angewandten Klassifikationen von Parodontopathien [2-4,14,15] unterscheiden

- gingivale Erkrankungen,
- chronische Parodontitis (ChP),
- aggressive Parodontitis (AgP),
- Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen,
- nekrotisierende Parodontalerkrankungen,
- Parodontalabszess,
- Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen und
- gingivale Vergrößerungen oder Gingiva- und Weichgewebswucherungen als entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände.

Die AgP beginnt meist in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter, schreitet schnell voran und weist eine familiäre Häufung auf. Während früher konstatiert wurde, dass die AgP prognostisch ungünstiger verläuft und schlechter auf die Therapie anspricht [8], deuten

aktuellere Studien darauf hin, dass sich für die AgP bei adäquater Therapie und entsprechender unterstützender Nachsorge vergleichbare Therapieergebnisse und Langzeitprognosen wie bei der ChP erreichen lassen [16-18]. Die ChP tritt im Erwachsenenalter auf, schreitet langsam voran und ist im Allgemeinen gut therapierbar. ChP und AgP machen über 95 % der Parodontopathien aus [3]. Die nekrotisierende, ulzerierende Parodontitis ist sehr selten und in der Regel nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem zu beobachten [3].

Die Parodontitis zeichnet sich durch eine hohe Prävalenz aus. Nach Einschätzungen basierend auf Erhebungen des Community Periodontal Index (CPI) leiden in Deutschland unter den 35- bis 44-Jährigen rund 53 % an einer mittelschweren Form und ca. 21 % an einer schweren Form der Parodontitis; in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen sind es jeweils 48 % bzw. rund 40 % [19,20]. Im Jahre 2013 wurden bei Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung 993 925 „Parodontose-Behandlungen“ durchgeführt [21].

Die klinische Diagnose einer Parodontopathie basiert auf der Messung der Tiefe von Zahnfleischtaschen (Sondierungstiefe), des Attachmentverlustes, des radiografisch ermittelten Verlustes von Alveolarknochen oder auf einer Kombination dieser Parameter [3]. Eine einheitlich verwendete Definition von Parodontitis-Schweregraden hat sich bisher in der Literatur nicht vollständig durchsetzen können [8,14,22]. In epidemiologischen Untersuchungen werden verschiedene Indizes angewendet [19,23]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt z. B. den CPI bzw. Parodontalen Screening Index (PSI), der auf der Sondierungstiefe basiert und der auch für die Parodontitis-Prävalenzmessungen in Deutschland verwendet wurde [2,8,19,23].

Primäres Ziel der systematischen Parodontitisbehandlung ist die Beseitigung der Infektion durch Entfernen der Plaque und deren Retentionsstellen wie überstehender Kronen- und Füllungsänder als Vorbeugung gegen eine Neuanlagerung, sodass Mundhygieneverhältnisse geschaffen werden, die mit gingivaler Gesundheit vereinbar sind [6]. Dadurch wird versucht, einem weiteren Attachmentverlust vorzubeugen und, soweit möglich, eine Stabilisierung des parodontalen Gewebezustandes zu bewirken [5]. Dazu gehört eine Vorbehandlung entsprechend dem individuellen Risiko. Nach Mundhygieneunterweisung des Patienten erfolgen die Erhebung eines Parodontalstatus und in der Regel zunächst im Rahmen eines geschlossenen Vorgehens ein subgingivales Entfernen von Belägen und Konkrementen sowie eine Wurzelglättung (Scaling und Root Planing), auch parodontales Debridement oder parodontale Kürettage genannt [7]. Nach einer Reevaluation schließt sich bei Bedarf ein offenes Vorgehen durch Zugangslappenoperationen an. Hierbei können darüber hinaus weitere Maßnahmen wie Gingivektomie oder Furkationsbehandlungen zur Anwendung kommen [7], des Weiteren regenerative Verfahren wie die Verwendung von Barrieremembranen [24,25] oder von biologisch aktiven Peptiden wie Schmelzmatrix-Proteinen [26,27]. Als neue Technologien finden außerdem verschiedene Laser- [28-30] und photodynamische Therapieverfahren [31,32] sowie Air-Polishing-Systeme zur subgingivalen Plaquentfernung [33] Anwendung. Zudem besteht bei entsprechender Indikation die

Möglichkeit eines adjuvanten lokalen oder systemischen Einsatzes von Antibiotika [34,35] sowie von Antiseptika [36,37].

Laut Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen 2006 [2] liegt eine behandlungsbedürftige Parodontopathie vor, wenn ein PSI-Wert von Code 3 oder 4 (Sondierungstiefe 3,5 bis 5,5 mm bzw. > 5,5 mm) erhoben wird oder wenn eine Sondierungstiefe von mindestens 3,5 mm vorliegt, zusammen mit der Diagnose einer der oben genannten Parodontopathien, mit Ausnahme der Gingivitiden. Die systematische Therapie einer Parodontitis umfasst das geschlossene Vorgehen, gegebenenfalls das offene Vorgehen, eventuell eine Antibiotikabehandlung sowie Maßnahmen zur Sicherung des Behandlungserfolges [2]. Die jeweilige Therapie richtet sich nach dem Befund. Bei einem PSI-Wert von Code 3 ist ein geschlossenes Vorgehen angezeigt. Bei einem PSI-Wert von Code 4 sollte ebenfalls zunächst ein geschlossenes Vorgehen erfolgen. Im Anschluss erfolgt die Abklärung eines weiteren Therapiebedarfs individuell für jedes Parodontium. Bei Bedarf folgen dann Scaling und Root Planing im Rahmen eines offenen Vorgehens. Um das Behandlungsergebnis zu sichern, schließen sich laut Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen 2006 wegen der Gefahr einer Reinfektion regelmäßige Untersuchungen an sowie – falls notwendig – die Wiederholung von lokalen Maßnahmen an einzelnen Parodontien [2].

2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird der Nutzen folgender Behandlungsmethoden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien untersucht:

- 1) Die geschlossene mechanische Therapie der betroffenen Parodontien als alleinige Behandlung oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung wird untersucht im Vergleich zu keiner Behandlung.
- 2) Jegliche nicht antibiotische Behandlung wird verglichen mit der geschlossenen mechanischen Therapie.
- 3) Zur antibiotischen Behandlung werden folgende Fragestellungen untersucht:
 - a) jegliche antibiotische Behandlung (lokal oder systemisch, alleinig oder ergänzend) im Vergleich zur geschlossenen mechanischen Therapie,
 - b) die lokale Antibiotikagabe ergänzend zur geschlossenen mechanischen Therapie im Vergleich zur systemischen Antibiotikagabe ergänzend zur geschlossenen mechanischen Therapie,
 - c) mikrobiologische Diagnostik vor systemischer Antibiotikagabe im Vergleich zur systemischen Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik.
- 4) Die strukturierte Nachsorge (Mundhygieneunterweisung, instrumentelle Reinigung in regelmäßigen Intervallen) wird unter besonderer Berücksichtigung einzelner Bestandteile und Faktoren im Vergleich zu keiner strukturierten Nachsorge untersucht.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen, bei denen eine behandlungsbedürftige Parodontopathie diagnostiziert worden war.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- 1) Morbidität: Zahnverlust, Zahnlockerung, Schmerz, symptomatische Gingivitis (Schwellung oder Blutung),
- 2) unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse,
- 3) (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- 4) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust: Attachmentlevel (Operationalisierung Attachmentgewinn ≥ 0 mm).

Die beschriebene Operationalisierung für das ausreichend valide Surrogat Attachmentlevel erfordert entsprechende Responderanalysen, um einen Nutzen oder Schaden für diesen Endpunkt ableiten zu können.

In den eingeschlossenen Studien wurden Auswertungen für das Attachmentlevel auf Basis der erlangten Werte nach Behandlung bzw. der Veränderung seit Studienbeginn in mm vorgenommen. Es erfolgte typischerweise auf Patientenebene eine Mittelung der pro Messstelle festgestellten Messungen; anschließend wurde über die Differenz der Gruppen-Mittel eine Auswertung vorgenommen.

Diese Form der Auswertung eignet sich nicht, um einen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für eine Response (Attachmentgewinn ≥ 0 mm) zwischen den Behandlungsgruppen zu überprüfen. Es kann beispielsweise eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz vorliegen, während sich die Anteile der Responder gleichzeitig nicht unterscheiden. Aus diesem Grund wurden Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Jedoch wurden die Daten unter bestimmten Voraussetzungen dazu genutzt, die Wahrscheinlichkeit für eine Response pro Behandlungsgruppe und damit einen Effekt (Odds Ratio) und seine Varianz zu schätzen. War dies nicht möglich, wurden die Ergebnisse nur ergänzend dargestellt.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Um einen mittelfristigen Stabilisierungseffekt der Parodontitisbehandlung bestimmen zu können, sollten Studien eine Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr und mehr aufweisen.

Es wurden Studien im Full-Mouth-Design, bei denen Patienten die Randomisierungseinheit bildeten, und Studien im Split-Mouth-Design, bei denen Kieferhälften, -quadranten usw. randomisiert wurden, eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie durch den G-BA übermittelte Dokumente und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt und endpunktübergreifend für jeden Vergleich wird eine Aussage zur Beleglage des Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 42 Publikationen zu 35 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 16.07.2015 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurde ein zusätzliches relevantes Dokument zu einer bereits eingeschlossenen Studie identifiziert. Es wurden 13 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden 8 laufende Studien identifiziert.

Insgesamt wurden somit 35 randomisierte kontrollierte Studien (43 Dokumente) als relevant für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Darunter gab es 3 Studien mit mehr als 2 Behandlungsarmen, die relevante Vergleiche für mehr als eine der Fragestellungen dieses Berichtes beinhalteten und daher in der Nutzenbewertung jeweils bei den jeweiligen Fragestellungen aufgeführt sind.

Andere Studien wurden nur formal eingeschlossen, da sie alle Einschlusskriterien erfüllten, jedoch zu keinem Endpunkt verwertbare Daten lieferten. Das lag zum Beispiel daran, dass der Nichtberücksichtigungsanteil zu groß war oder daran, dass nur Signifikanzaussagen ohne Effektmaß und ohne Angaben zur Streuung berichtet wurden und diese auch nicht aus den vorhandenen Angaben selbst berechnet werden konnten.

Im Rahmen von Fragestellung 2 wurden jeweils mehrere Studien zu bestimmten Maßnahmen gefunden. Dies führte zu einer Unterteilung der Fragestellung 2 in die 4 Subfragestellungen 2a – Laser, 2b – PDT, 2c – chirurgische Maßnahmen und 2d – andere Maßnahmen.

Der Studienpool für Fragestellung 1 (GMT versus keine Behandlung) umfasste 5 Studien [38-42], 2 davon besaßen keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [39,40].

Der Studienpool für Fragestellung 2a (Laser) umfasste 5 Studien mit 6 Publikationen [43-48].

Der Studienpool für Fragestellung 2b (PDT) umfasste 3 Studien [49-51].

Der Studienpool zu Fragestellung 2c (Chirurgische Maßnahmen) umfasste 10 Studien mit 14 Publikationen [39,41,52-63], 2 Studien davon besaßen keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [39,62].

Der Studienpool zu Fragestellung 2d (Andere Maßnahmen) umfasste 5 Studien mit 8 Publikationen [64-71].

Der Studienpool zu Fragestellung 3a (Antibiotikabehandlung) umfasste 10 Studien [64,72-80], 4 davon besaßen keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [64,74,79,80].

Für Fragestellung 3b (Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung), Fragestellung 3c (Mikrobielle Diagnostik) und Fragestellung 4 (Strukturierte Nachsorge) konnten keine Primärstudien identifiziert werden.

4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für Fragestellung 1 lagen 3 Studien mit verwertbaren Ergebnissen vor (Gomes 2014 [38], Polansky 2003 [41] und Zhou 2014 [42]). In diesen wurden insgesamt 114 Personen mit chronischer Parodontitis untersucht. In allen 3 Studien lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate und in Zhou 2014 zusätzlich nach 24 Monaten vor. Die Studien Gomes 2014 und Polansky 2003 wurden im Split-Mouth-Design, die Studie Gomes 2014 im Full-Mouth-Design durchgeführt. In den Studien Gomes 2014 und Polansky 2003 wurde als Intervention das supragingivale Scaling (SGS) in Kombination mit dem Scaling und Root Planing (SRP) durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten ausschließlich mit supragingivalem Scaling behandelt, welches nicht als Teil der eigentlichen Parodontitistherapie betrachtet wird, da sich die Behandlung auf den supragingivalen Bereich beschränkt und daher nicht das erkrankte Parodontium miteinbezieht. Daher wurden diese Studien der Fragestellung 1 zugeordnet. In der Studie Zhou 2014 wurde der Vergleich der alleinigen SRP-Behandlung mit keiner Behandlung untersucht.

4.2.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus den 3 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Es lagen verwertbare Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis und Attachmentlevel vor.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Gomes 2014	-	-	-	-	-	-	●
Polansky 2003	-	-	-	●	-	-	-
Zhou 2014	-	-	-	●	-	-	●

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 3 Studien (Gomes 2014, Polansky 2003 und Zhou 2014) als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren, dass in allen 3 Studien behandelnde Personen unverblindet waren. Zudem fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und / oder zur Verblindung der Patienten.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten aller 3 Studien als hoch bewertet.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 1.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT versus keine Behandlung			
Symptomatische Gingivitis/Blutung	12 Monate	Hedges' g: -0,64 [-1,14; -0,14] ^b ; 0,013; aus 2 Studien	Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung
	2 Jahre	Hedges' g: -1,35 [-2,04; -0,66] ^b ; < 0,001; aus 1 Studie	
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 2 Studien ohne gleichgerichtete Effekte	kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung
	2 Jahre	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: -1,57 [-2,45; -0,69]; < 0,001, aus 1 Studie	
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>b: Der Effekt wird als relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.2.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung lagen Daten, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI) [81], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Darüber hinaus lagen Daten, gemessen über den Blutungsindex (BI) [82], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Zhou 2014) für die Zeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Behandlung vor.

Die 12-Monats-Ergebnisse wurden metaanalytisch zusammengefasst. Da in den Studien unterschiedliche Indizes zur Messung verwendet wurden und um die Relevanz des Effekts beurteilen zu können, wurde Hedges' g als Effektmaß herangezogen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,64 [-1,14; -0,14]; p = 0,013). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der

Irrelevanzschwelle von $-0,2$ lag, ließ sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist [83]. Für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung wird in Zhou 2014 ein statistisch signifikanter und auch deutlich relevanter Effekt berichtet (Hedges' g [95 %-KI]: $-1,35$ [$-2,04$; $-0,66$]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung für den Zeitraum bis 2 Jahre nach Behandlung abgeleitet werden.

4.2.4.2 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden. Ergänzend wurden die in 2 Studien (Gomes 2014, Zhou 2014) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Werten 12 Monate bzw. 2 Jahre nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der 12-Monats-Ergebnisse war nicht sinnvoll, da sich zwischen den Studienergebnissen bedeutsame Heterogenität zeigte ($p = 0,094$). In der Studie Gomez 2014 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt; in Zhou 2014 lag 12 Monate nach Behandlung ein statistisch signifikanter Effekt vor, der sich 2 Jahre nach Behandlung bestätigte. Der Grund für die Heterogenität zwischen den Studienergebnissen nach 12 Monaten blieb unklar.

4.2.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 6 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [84-89] und 2 laufende Studien [90,91] identifiziert. Die Studien unterscheiden sich hauptsächlich im Einschluss unterschiedlicher Patientengruppen (z. B. Patienten mit Parodontitis und Diabetes mellitus Typ 2 oder rheumatoider Arthritis).

4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5 randomisierte Studien zur Lasertherapie aus 5 verschiedenen Ländern (Norwegen, Deutschland, Hongkong, Spanien, Brasilien) wurden als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (Krohn-Dale 2012 [43], Schwarz 2003 [47,48], Lai 2009 [44], Sanz-Sanchez 2015 [46] und Lopes 2010 [45]).

Von diesen untersuchten 4 Studien den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Therapie. Eine Studie davon wurde im Full-Mouth-Design durchgeführt (Sanz-Sanchez 2015), die übrigen 3 Studien im Split-Mouth-Design. In die 4 Studien waren insgesamt 92 Patienten mit chronischer Parodontitis eingeschlossen worden. Die Studien lieferten verwertbare Daten zu folgenden 2 Vergleichen:

- Laser versus GMT:
Krohn-Dale 2012 (ER:YAG-Laser, Durchschnittsalter 58, 20 % weiblich) und Lopes 2010 (ER:YAG-Laser, Durchschnittsalter 43, 67 % weiblich)
- Laser als Ergänzung zur GMT versus GMT:
Lai 2009 (He-Ne-Laser, Durchschnittsalter 44, 87 % weiblich), Sanz-Sanchez 2015 (ER:YAG-Laser, Durchschnittsalter 49, 63 % weiblich [Laser] bzw. 57 und 76 % weiblich [GMT]) und Lopes 2010 [ER:YAG-Laser]

Für den Vergleich Laser versus GMT wurden hierbei 2 Studien im Split-Mouth-Design mit insgesamt 36 Patienten eingeschlossen. Für den Vergleich Laser + GMT versus GMT wurden 2 Studien im Split-Mouth-Design eingeschlossen mit insgesamt 37 Patienten und eine Studie im Full-Mouth-Design mit 19 Patienten in der Gruppe mit ergänzender Lasertherapie und 21 Patienten in der Gruppe mit GMT. Für den Vergleich Laser versus GMT lieferte eine Studie (Schwarz 2003) Daten zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI [92] für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie. In diese ER:YAG-Laser-Studie mit Split-Mouth-Design waren 20 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren eingeschlossen, die an fortgeschrittener Parodontitis litten und zu 70 % weiblich waren.

4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 5 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten aus diesen Studien. Weder zu den Endpunkten Zahnverlust und Zahnlockerung noch zu den Endpunkten Schmerz, unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien verwertbare Daten berichtet. Eine Studie erhob Daten zu symptomatischer Gingivitis/GI (Lopes 2010) und eine Studie zu symptomatischer Gingivitis/Blutung (Krohn-Dale 2012), diese Daten waren jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2a – Laser

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Laser versus GMT							
Krohn-Dale 2012	-	-	-	-	-	-	●
Schwarz 2003	-	-	-	●	-	-	-
Ergänzende Laserbehandlung: Laser + GMT versus GMT							
Lai 2009	-	-	-	-	-	-	●
Sanz-Sanchez 2015	-	-	-	-	-	-	●
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus Laser + GMT versus GMT							
Lopes 2010	-	-	-	-	-	-	●
GMT: geschlossene mechanische Therapie							

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 5 Studien als hoch eingestuft. In 4 der 5 Studien waren die Patienten und Behandler eindeutig nicht verblindet, nur bei Lai 2009 blieben diese Aspekte wegen fehlender Angaben unklar. In Lopes 2010 wurden die Laser-Therapie und das SRP jeweils von einem anderen Behandler durchgeführt. Zwar wussten die Behandler, welche der Quadranten diejenige Therapie erhielten, die sie selbst durchführten, aber nicht, zu welchem der 4 Studienarme diese Quadranten letztendlich gehörten. Für den Teil der Intervention, welchen der Behandler jeweils selbst durchführte, bestand daher das Risiko einer systematischen Verzerrung. Darüber hinaus war nur bei einer Studie die Verdeckung der Gruppenzuteilung als gegeben anzusehen (Sanz-Sanchez 2015), bei den 4 anderen Studien blieb diese wegen fehlender oder unzureichender Angaben unklar.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/GI und zum Attachmentlevel der 5 Studien jeweils als hoch bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2a – Laser.

Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2a – Laser

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Laser versus GMT			
Symptomatische Gingivitis/GI	12 Monate	MD: -0,10 [-0,29; 0,09]; 0,298; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT
	2 Jahre	MD: -0,10 [-0,48; 0,28]; 0,601; aus 1 Studie	
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,17 [-0,40; 0,74]; 0,568; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT
GMT + Laser versus GMT			
CAL	12 Monate	OR: 1,56 [0,50; 4,91]; 0,444; aus 1 Studie Ergänzend: MD: -0,12 [-0,37; 0,14]; 0,374; aus 3 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT
a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Laser versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

GMT + Laser versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.3.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

Laser versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Gingivitis/GI) lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Schwarz 2003) für die Zeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für den Vergleich der ergänzenden Lasertherapie mit der GMT lagen bezüglich des Endpunktes symptomatische Gingivitis keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte

4.3.4.2 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Laser versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen weder Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse vor noch Studien mit solchen Ergebnissen, die zur Durchführung einer Responderanalyse hätten genutzt werden können.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 2 Studien (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010) berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

GMT + Laser versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Sanz-Sanchez 2015 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,56 [0,50; 4,91]; $p = 0,444$).

Eine entsprechende Analyse konnte auf Basis von Ergebnissen weiterer Studien nicht vorgenommen werden, weil entweder keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden oder die Studie im Split-Mouth-Design durchgeführt worden war und keine Informationen zu den daraus resultierenden Abhängigkeiten vorlagen.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 3 Studien (Lai 2009, Sanz-Sanchez 2015, Lopes 2010) berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit

Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

4.3.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde bezüglich der Lasertherapie eine im Jahre 2015 abgeschlossene unveröffentlichte Studie [89] sowie eine laufende Studie [94] identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind.

4.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für Fragestellung 2b – photodynamische Therapie wurden insgesamt 3 Studien aus 3 verschiedenen Ländern (Brasilien, Italien, Schweiz) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (Carvalho 2015 [49], Giannelli 2012 [50] und Lulic 2009 [51]). Hierbei wurden aufgrund von unterschiedlichen Arten der photodynamischen Therapien 2 Vergleiche unterschieden, nämlich:

- GMT + PDT versus GMT:
photodynamische Therapie in Ergänzung zur GMT versus GMT (Carvalho 2015; Lulic 2009),
- GMT + PAT + PDT versus GMT:
Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser als Ergänzung zur GMT versus GMT (Giannelli 2012).

Für den Vergleich PDT + GMT versus GMT wurden aus den 2 Studien im Full-Mouth-Design insgesamt 24 Patienten mit chronischer Parodontitis in die Gruppe mit der ergänzenden photodynamischen Therapie und 24 Patienten in die Gruppe mit der PDT-Scheinbehandlung (Sham-PDT) eingeschlossen. Die Studie Carvalho 2015 lieferte hierbei 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren, die zu 61 % weiblich waren, für die PDT-Gruppe und 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren, zu 37 % weiblich, für die GMT (Sham-PDT)-Gruppe. Aus der Studie Lulic 2009 stammten jeweils 5 Patienten für die beiden Behandlungsarme mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren und einem Anteil weiblicher Patienten von 40 % für die PDT + GMT-Gruppe und mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren und einem Anteil von 20 % weiblicher Patienten für die Sham-PDT + GMT-Gruppe.

Beim Vergleich GMT + PAT + PDT versus GMT gehörten aufgrund des Split-Mouth-Designs von Giannelli 2012 alle 26 Patienten mit chronischer Parodontitis sowohl der Prüfintervention als auch der Vergleichsintervention an. Die Patienten waren zu 43 % weiblich und im Mittel 47 Jahre alt.

4.4.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 3 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden.

Tabelle 5 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Bis auf den Endpunkt Attachmentlevel wurden in den 3 eingeschlossenen Studien zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte (Zahnverlust, Zahnlockerung, Schmerz, symptomatische Gingivitis, unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität) verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2b – PDT

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Photodynamische Therapie als Ergänzung zur GMT							
Carvalho 2015	-	-	-	-	-	-	•
Lulic 2009	-	-	-	-	-	-	•
Photoablative Therapie plus photodynamische Therapie als Ergänzung zur GMT							
Giannelli 2012	-	-	-	-	-	-	•
GMT: geschlossene mechanische Therapie							

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Studien Carvalho 2015 zum Vergleich GMT + PDT versus GMT und Giannelli 2012 zum Vergleich GMT + PAT + PDT versus GMT wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag bei Carvalho 2015 an der unklaren Verblindung von Patienten und Behandlern. Bei Giannelli 2012 waren die Gründe für diese Einstufung eine unklare Verblindung des Behandlers sowie die Unklarheit bezüglich einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz aufgrund fehlender spezifischer Angaben.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel der beiden Studien jeweils als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde für Lulic 2009 als niedrig eingestuft.

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2b – photodynamische Therapie.

Tabelle 6: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT + PDT versus GMT			
CAL	12 Monate	OR: 1,19 [0,16; 9,14]; 0,867; aus 1 Studie Ergänzend: MD: 0,04 [-0,45; 0,54]; 0,865; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT
GMT + PAT + PDT versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: -1,7 [-1,81; -1,59]; < 0,001; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Kombinationstherapie aus PDT und PAT im Vergleich zur GMT
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio; PAT: photoablative Therapie; PDT: photodynamische Therapie</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

GMT + PDT versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden photodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

GMT + PAT + PDT versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.4.4.1 Ergebnisse zum Attachmentlevel

GMT + PDT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Lulic 2009 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12

Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,19 [0,16; 9,14]; $p = 0,867$).

Eine entsprechende Analyse konnte auf Basis von Ergebnissen der weiteren Studie nicht vorgenommen werden, weil keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 2 Studien (Carvalho 2015, Lulic 2009) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn beziehungsweise auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

GMT + PAT + PDT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Giannelli 2012) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt: Nach 12 Monaten wird unter der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 1,7 mm größerer Attachmentgewinn erzielt (MD [95 %-KI]: -1,7 [-1,81; -1,59]; $p < 0,001$).

4.4.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [95,96] und eine laufende Studie [97] bezüglich der photodynamischen Therapie identifiziert. Darüber hinaus wurde eine laufende Studie zur Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser [98] identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist.

4.5 Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 10 randomisierte kontrollierte Studien und 14 zugehörige Vollpublikationen als relevant identifiziert (Becker 2001 [52,53], Knowles 1979 [56,60],

Mdala 2012 [54,57], Ramfjord 1987 [55,59], Pihlstrom 1981 [58], Polansky 2003 [41], Serino 2001 [61], Wennström 1986 [63], Kaldahl 1996 [39] und Shiloah 1998 [62]. 2 dieser Studien lieferten keine verwertbaren Daten [39,62]. Die übrigen 8 Studien lieferten Daten zu folgenden 4 Vergleichen, wobei einige der Studien mehrarmig waren und Daten zu mehr als einem Vergleich lieferten:

Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

- mWLT versus GMT:
offene mechanische Therapie unter Verwendung der modifizierten Widmanlappentechnik (mWLT) als alleinige Prüfintervention im Vergleich zur GMT mit den dazugehörigen Studien im Full- und Split-Mouth-Design Becker 2001, Polansky 2003, Serino 2001 und Wennström 1986, mit insgesamt je 93 Patienten in den beiden Behandlungsarmen
- GMT + mWLT versus GMT:
mWLT als Ergänzung zur erfolgten GMT im Vergleich zur GMT mit den dazugehörigen Studien im Full- und Split-Mouth-Design Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981 und Ramfjord 1987, mit insgesamt 216 Patienten im Behandlungsarm GMT + mWLT und mit insgesamt 227 Patienten im Behandlungsarm mit GMT als alleiniger Therapie

Chirurgische Taschenelimination (CTE)

- GMT + CTE versus GMT:
chirurgische Taschenelimination in Ergänzung zur GMT versus GMT mit den dazugehörigen Studien im Split-Mouth-Design Knowles 1979 und Ramfjord 1987 mit insgesamt je 172 Patienten in den beiden Behandlungsarmen

Osteoplastik

- Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT:
mit der dazugehörigen Studie im Split-Mouth-Design Becker 2001 mit 16 Patienten

Die US-amerikanische Studie Becker 2001 untersuchte im Split-Mouth-Design 16 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren, die zu 69 % weiblich waren und unter moderater bis fortgeschrittener chronischer Parodontitis litten, hinsichtlich der für den vorliegenden Bericht relevanten 2 Vergleiche mWLT versus GMT und Osteoplastik versus GMT zu den Auswertungszeitpunkten 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie.

Knowles 1979, eine Studie aus den USA, untersuchte 82 Patienten mit unbekannter Geschlechterverteilung, einem Durchschnittsalter von 40 Jahren und nicht näher bezeichneter Parodontitis ebenfalls im Split-Mouth-Design zu den 2 hier relevanten Vergleichen GMT + mWLT versus GMT und GMT + CTE versus GMT, jeweils zu den Auswertungszeitpunkten von 12 Monaten, 2 Jahren sowie 3 Jahren.

Die Studie Mdala 2012 aus Schweden und den USA hatte insgesamt 231 Patienten mit moderater bis fortgeschrittener chronischer Parodontitis in einer 8-armigen Studie im Full-Mouth-Design eingeschlossen. Von diesen 8 Studienarmen waren 2 für den vorliegenden

Bericht relevant, nämlich der Studienarm mit GMT + mWLT mit 27 Patienten, zu 43 % weiblich mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren, und der Studienarm mit GMT bestehend aus 28 Patienten, die im Mittel 46 Jahre alt waren und zu 48 % weiblich. Aus dieser Studie wurden Daten der Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Split-Mouth-Studie aus den USA (Pihlstrom 1981) lieferte mit 17 Patienten, davon 76 % weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren Daten für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT. Aus dieser Studie wurden Daten der Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 3 Jahre für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine österreichische Studie (Polansky 2003) untersuchte 29 Patienten mit chronischer Parodontitis im Split-Mouth-Design, die im Durchschnitt 55 Jahre alt waren und zu 72 % weiblich.

Ramfjord 1987, eine Split-Mouth-Studie aus den USA, mit jährlichen Daten zu insgesamt 5 Jahren Nachbeobachtung, hatte 90 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren eingeschlossen, von denen 59 % weiblich waren.

Serino 2001, eine schwedische Studie im Full-Mouth-Design, untersuchte den Vergleich mWLT versus GMT 12 Monate nach Therapie und hatte 32 Patienten mit nicht näher bezeichneter, fortgeschrittener Parodontitis jeweils in die mWLT-Gruppe und die GMT-Gruppe eingeschlossen, mit einem Durchschnittsalter von 46 Jahren und zu 43 % weiblichen Patienten in der mWLT-Gruppe und einem Durchschnittsalter von 44 Jahren und zu 52 % weiblichen Patienten in der GMT-Gruppe.

Die Studie Wennström 1986 im Split-Mouth-Design hatte ausschließlich Patienten mit aggressiver Parodontitis eingeschlossen, stratifiziert in eine juvenile Gruppe mit 11 Patienten im mittleren Alter von 17 Jahren und zu 45 % weiblich und in eine postjuvenile Gruppe aus 5 Patienten, zu 80 % weiblich und im Mittel 27 Jahre alt. Wennström 1986 lieferte relevante Daten zu den Auswertungszeitpunkten 2 Jahre und 5 Jahre nach Therapie.

Vergleiche zu anderen Operationsverfahren, wie beispielsweise mikroinvasive Operationstechniken im Vergleich zur GMT, konnten nicht identifiziert werden.

4.5.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 8 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Zahnlockerung und Schmerz sowie zu den Endpunkten unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Modifizierte Widmanlappentechnik als alleinige Therapie (mWLT versus GMT)							
Polansky 2003	-	-	-	●	-	-	-
Serino 2001	●	-	-	-	-	-	●
Wennström 1986	-	-	-	-	-	-	●
Modifizierte Widmanlappentechnik als Ergänzung zur GMT (GMT + mWLT versus GMT)							
Mdala 2012	-	-	-	-	-	-	●
Pihlstrom 1981	-	-	-	-	-	-	●
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik versus GMT							
Becker 2001	-	-	-	●	-	-	●
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT							
Ramfjord 1987	-	-	-	-	-	-	●
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT							
Knowles 1979	-	-	-	-	-	-	●
CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht							

4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 8 Studien als hoch eingestuft. Dies lag an der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der unklaren beziehungsweise nicht vorhandenen Verblindung der Patienten und Behandler bei allen 8 Studien und der Unklarheit bezüglich einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz bei allen Studien bis auf Mdala 2012 und Knowles 1979. Es konnte jedoch davon ausgegangen werden, dass auch in den Studien, in denen keine Angaben dazu gemacht worden waren, weder Patienten noch Behandler hinsichtlich einer chirurgischen gegenüber einer nicht chirurgischen Intervention verblindet werden konnten. In der Studie Knowles 1979 lag außerdem ein intransparenter Patientenfluss vor.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der 8 Studien jeweils als hoch bewertet.

4.5.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Modifizierte Widmanlappentechnik

Die nachfolgende Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen für die Vergleiche mWLT versus GMT und GMT + mWLT versus GMT.

Tabelle 8: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (modifizierte Widmanlappentechnik)

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
mWLT versus GMT			
Zahnverlust	12 Monate	MD: 0,70 [-0,67; 2,07] ^b ; 0,309; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT
Symptomatische Gingivitis/GI	12 Monate	MD: -0,13 [-0,56; 0,30]; 0,545; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT
	5 Jahre	MD: -0,07 [-0,65; 0,51]; 0,806; aus 1 Studie	
Symptomatische Gingivitis/Blutung	12 Monate	MD: 0,10 [-0,24; 0,44]; 0,561; aus 1 Studie	
CAL	12 Monate	OR: 0,66 [0,25; 1,75]; 0,398; aus 1 Studie Ergänzend: MD: 0,13 [-0,06; 0,33]; 0,185; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT
	5 Jahre	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: -0,12 [-0,49; 0,26]; 0,538; aus 2 Studien (3 Patientenkollektive)	
GMT + mWLT versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,45 [0,31; 0,59]; < 0,001; aus 4 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT
	2 bis 5 Jahre	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,36 [0,21; 0,51]; < 0,001; aus 4 Studien	
a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüflintervention zu interpretieren. b: MD > 0 ist als Effekt zugunsten der Prüflintervention zu interpretieren. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik; OR: Odds Ratio			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

mWLT versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Therapie unter Verwendung der modifizierten Widmanlappentechnik im Vergleich zur GMT.

GMT + mWLT versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Therapie unter Verwendung der modifizierten Widmanlappentechnik im Vergleich zur GMT.

Chirurgische Taschenelimination

Die nachfolgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen für den Vergleich GMT + CTE versus GMT. Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

Tabelle 9: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (chirurgische Taschenelimination)

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
GMT + CTE versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,49 [0,32; 0,65]; < 0,001; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT
	3 bzw. 5 Jahre	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,42 [0,20; 0,63]; < 0,001; aus 2 Studien	
a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

GMT + CTE versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

Osteoplastik

Die nachfolgende Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen für den Vergleich Osteoplastik versus GMT.

Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (Osteoplastik)

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI]a; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
Osteoplastik versus GMT			
Symptomatische Gingivitis/ GI	12 Monate	MD: -0,24 [-0,71; 0,23]; 0,309; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT
	5 Jahre	MD: -0,22 [-0,81; 0,37]; 0,452 aus 1 Studie	
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,11 [-0,39; 0,61]; 0,658; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT
	5 Jahre	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,08 [-0,52; 0,68]; 0,789; aus 1 Studie	
a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüflintervention zu interpretieren. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Osteoplastik versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.5.4.1 Ergebnisse zum Zahnverlust

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Zahnverlust lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Serino 2001) zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Therapie unter Verwendung der mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für die anderen Vergleiche lagen bezüglich des Endpunktes Zahnverlust keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen chirurgischen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.5.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer mehrarmigen Studie (Becker 2001) für die Zeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer mehrarmigen Studie (Becker 2001) für die Zeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

4.5.4.3 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung, gemessen über den Papillenblutungsindex [81], lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT (mechanische Therapie nach chirurgischer Aufklappung unter Verwendung der mWLT) oder der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für die anderen Vergleiche zu Fragestellung 2c lagen bezüglich des Endpunktes symptomatische Gingivitis keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen chirurgischen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.5.4.4 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel wurden keine Responderanalysen durchgeführt. In einer Studie, Serino 2001, lagen zwar Ergebnisse vor, die für eine Responderanalyse hätten genutzt

werden können. Es wurde jedoch in dieser Studie der Endpunkt Zahnverlust selbst berichtet, sodass eine Auswertung des Surrogatendpunktes Attachmentlevel sich erübrigte. Die Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel basierend auf Mittelwertdifferenzen wurden lediglich ergänzend betrachtet.

Eine entsprechende Responderanalyse auf Basis von Ergebnissen der anderen Studien zu diesem Vergleich konnte nicht vorgenommen werden, weil diese Studien im Split-Mouth-Design durchgeführt worden waren und keine Informationen zu den daraus resultierenden Abhängigkeiten vorlagen.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 3 Studien (Becker 2001, Serino 2001, Wennström 1986) für verschiedene Auswertungszeitpunkte berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Es wurden zum einen die 12-Monats-Ergebnisse und zum anderen die Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier jeweils 5 Jahre), metaanalytisch zusammengefasst. Es zeigte sich in beiden Auswertungen jeweils kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

GMT + mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 4 Studien (Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981, Ramfjord 1987) für verschiedene Auswertungszeitpunkte berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Es wurden zum einen die 12-Monats-Ergebnisse und zum anderen die Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier 2, 3 oder 5 Jahre), metaanalytisch zusammengefasst. Nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Es wurde ein im Mittel 0,45 mm großer Unterschied im Attachmentlevel zuungunsten der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT beobachtet (MD [95 %-KI]: 0,45 [0,31; 0,59]; $p < 0,001$). Dieser Effekt wurde bei Betrachtung der Ergebnisse nach 2 bis 5 Jahren bestätigt: Der Unterschied betrug im Mittel 0,36 mm (MD [95 %-KI]: 0,36 [0,21; 0,51]; $p < 0,001$).

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Es lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 2 Studien (Knowles 1979, Ramfjord 1987) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn basierten, gemeinsam betrachtet. Es wurden zum einen die 12-Monats-Ergebnisse und zum anderen die Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier 3 bzw. 5 Jahre), metaanalytisch zusammengefasst. Nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Es wurde ein im Mittel 0,49 mm großer Unterschied im Attachmentlevel zuungunsten der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT beobachtet (MD [95 %-KI]: 0,49 [0,32; 0,65]; $p < 0,001$). Dieser Effekt wurde bei Betrachtung der Ergebnisse nach 3 bzw. 5 Jahren bestätigt: Der Unterschied betrug im Mittel 0,42 mm (MD [95 %-KI]: 0,42 [0,20; 0,63]; $p < 0,001$).

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Es lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Becker 2001) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Veränderungen 12 Monate und 5 Jahre nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich zu beiden Auswertungszeitpunkten jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

4.5.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde eine laufende Studie zu chirurgischen Maßnahmen identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist [99], sowie eine im Oktober 2014 abgeschlossene Studie [89].

4.6 Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Im Rahmen der Fragestellung 2d werden nicht antibiotische Prüfinterventionen im Vergleich zur GMT betrachtet, welche weder zur Lasertherapie noch zur photodynamischen Therapie noch zu den chirurgischen Maßnahmen zu zählen sind. Insgesamt wurden hierbei 5 Studien zu 5 unterschiedlichen Prüfinterventionen als für die vorliegende Nutzenbewertung relevant

identifiziert, die im Folgenden kurz dargestellt werden. Alle hier beschriebenen Studien besaßen als einzigen relevanten Auswertungszeitpunkt den Zeitpunkt 12 Monate.

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Die Schweizer Studie Giannopoulou 2006 ([64,69]) mit Split-Mouth-Design untersuchte die Anwendung eines Schmelzmatrixderivats in Ergänzung zum SRP im Vergleich zum SRP allein. Dieser Vergleich wurde bei 16 Patienten im Alter von 25 bis 65 Jahren vorgenommen, die zu 38 % weiblich waren und unter moderater bis fortgeschrittener Parodontitis litten.

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Die schwedische Studie Jönsson 2014 ([65-67]) verglich ein individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (Individually tailored oral health educational programme – ITOHEP), das als Teil der Vorbehandlung vor der eigentlichen parodontalen Therapie (SRP) stattfand, mit einem standardisierten Mundhygiene-Schulungsprogramm während der Vorbehandlung + SRP. ITOHEP ist ein Bestandteil der Vorbehandlung, basiert auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und besteht aus 7 aufeinander aufbauenden Komponenten. Während der Nachsorge wird beim ITOHEP-Verfahren die letzte Komponente – das Aufrechterhalten des Mundhygieneverhaltens und Problemlösungsstrategien – beibehalten. Dieser Vergleich deckt jedoch nicht Fragestellung 4 ab, da laut Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen 2006 [2] die strukturierte Nachsorge auch lokale Maßnahmen an einzelnen Parodontien mit einschließt (siehe hierzu Kapitel 1). 113 Patienten mit moderater bis fortgeschrittener chronischer Parodontitis wurden hierzu in dieser Studie in den Prüfinderventionsarm (SRP + ITOHEP-Gruppe, 57 Patienten, Durchschnittsalter 52 Jahre, zu 56 % weiblich) und den Vergleichsinterventionsarm (SRP + Standardunterweisung, 56 Patienten, Durchschnittsalter 50 Jahre, zu 50 % weiblich) randomisiert.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Krück 2012, eine Studie aus Deutschland, verglich SRP mit zusätzlicher Taschenirrigation mit Antiseptika direkt nach Behandlung mit dem SRP und einer Kontrollspüllösung (NaCl). In dieser dreiarmligen Studie mit Full-Mouth-Design wurden je 17 Patienten in die Arme SRP + CHX-Spülung und SRP + Povidon-Jod-Spülung sowie zu SRP + Spülung mit Kochsalzlösung randomisiert. Durchschnittsalter und Anteil weiblicher Patienten lagen bei 52 Jahren und 71 %, 50 Jahren und 53 % beziehungsweise bei 51 Jahren und 47 %. Alle eingeschlossenen Patienten litten an moderater chronischer Parodontitis. Für die Nutzenbewertung einer Taschenirrigation mit Antiseptika als Ergänzung zum SRP im Vergleich zum SRP ohne Antiseptika (GMT + Irrigation mit Antiseptikum versus GMT) wurden die Daten der beiden Prüfinderventionsarme zusammengefasst und den Daten des Kontrollarms gegenübergestellt.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Eine Schweizer Studie im Split-Mouth-Design aus dem Jahre 2014 (Müller 2014 [70]) untersuchte subgingivales Air-Polishing mit 0,3%igem CHX-Erythritolpulver im Vergleich zum SRP. 50 Parodontitis-Patienten, 58 % davon weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren wurden hierfür in die Studie eingeschlossen.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Die Studie Santos 2013 aus Brasilien betrachtete die Anwendung von Chlorhexidin als Ergänzung zum SRP in Form von Einbringen eines CHX-Gels in die behandelten Taschen und Spülung mit CHX-Mundspülung 2-mal täglich für die ersten 2 Monate nach parodontaler Therapie im Vergleich zum SRP allein (bzw. plus Placebo-Gel und Placebo-Mundspülung). In diese Studie mit Full-Mouth-Design waren 38 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen worden, die an chronischer Parodontitis litten. 19 dieser Patienten, die im Mittel 50 Jahre alt waren und zu 79 % weiblich, wurden in die Prüfinterventionsgruppe randomisiert und 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren und zu 68 % weiblich in die GMT-Vergleichsinterventionsgruppe.

4.6.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 5 Studien zu jeweils unterschiedlichen Prüfinerventionen konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 11 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Zahnverlust, Zahnlockerung, Schmerz, symptomatische Gingivitis und unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT							
Giannopoulou 2006	-	-	-	-	-	-	•
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung							
Jönsson 2014	-	-	-	•	-	•	-
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT							
Krück 2012	-	-	-	-	-	-	•
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT							
Müller 2014	-	-	-	-	-	-	•
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT							
Santos 2013	-	-	-	-	-	-	•
CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus							

4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 4 der 5 Studien als hoch eingestuft (Giannopoulou 2006, Jönsson 2014, Krück 2012 und Müller 2014). Dies lag bei Jönsson 2014, Krück 2012 und Müller 2014 an der fehlenden Verblindung von Patienten und Behandlern, bei Krück 2012 außerdem an der Unklarheit bezüglich der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der verdeckten Gruppenzuteilung und bei Giannopoulou 2006 an der Unklarheit bezüglich der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und unklarer Verblindung des Behandlers.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der 4 Studien jeweils als hoch bewertet.

Santos 2013 wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet. Die Ergebnisse für den Endpunkt Attachmentlevel wurden wegen fehlender Verblindung des Endpunkterhebers als potenziell hoch verzerrt bewertet.

4.6.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die nachfolgende Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen.

Tabelle 12: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Andere Maßnahmen			
GMT + EMD versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,30 [-1,93; 2,53]; 0,785; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden EMD im Vergleich zur GMT
GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung			
Symp-tomatische Gingivitis/ GI	12 Monate	Globaler gingivaler Index MD: -0,27 [-0,35; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -1,24 [-1,64; -0,83] ^b Proximaler gingivaler Index MD -0,40 [-0,50; -0,30]; < 0,001 Hedges' g: -1,47 [-1,88; -1,05] ^b ; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens im Vergleich zum ergänzenden Standardverfahren
(mund-) gesundheitsbezogene Lebensqualität	12 Monate	OHQoL-UK Score MD: -0,60 [-5,75; 4,55] ^c ; 0,817 GOHAI Score MD: 0,30 [-2,45; 3,05] ^c ; 0,829 Global Rating of Oral Health MD: 0,30 [-0,08; 0,68] ^c ; 0,125; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens im Vergleich zum ergänzenden Standardverfahren
GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: -0,42 [-0,98; 0,14]; 0,140; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden antiseptischen Taschenirrigation im Vergleich zur GMT
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,30 [-0,30; 0,90]; 0,320; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des subgingivalen Air-Polishings mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver im Vergleich zur GMT
GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT			
CAL	12 Monate	OR: 1,90 [0,29; 12,68]; 0,507; aus 1 Studie Ergänzend: MD: 0,10 [-0,30; 0,50]; 0,619; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit Chlorhexidin im Vergleich zur GMT

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen (Fortsetzung)

a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfindervention zu interpretieren.
b: Der Effekt wird als relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2.
c: MD > 0 ist als Effekt zugunsten der Prüfindervention zu interpretieren.
CAL: klinisches Attachmentlevel; CHX: Chlorhexidin; EMD: Schmelzmatrixderivat; GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; GOHAI: General Oral Health Assessment Index; ITOHEP: individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; OHQoL: mundgesundheitsbezogene Lebensqualität; OR: Odds Ratio; UK: United Kingdom

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit Schmelzmatrixderivaten im Vergleich zur GMT.

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Irrigation mit Antiseptika in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Air-Polishing-Methode mit CHX-Erythritolpulver im Vergleich zur GMT.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit CHX-Gel und -Mundspülung im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.6.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI lagen Daten, gemessen über den globalen gingivalen Index und den proximalen gingivalen Index, mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate vor. Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens. Für die Beurteilung der Relevanz des jeweiligen Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -1,24 [-1,64; -0,83] bzw. -1,47 [-1,88; -1,05]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall jeweils vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als deutlich relevant interpretiert.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 2d lagen bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.6.4.2 Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Daten, gemessen über den Oral health-related Quality of Life-UK Score (OHQoL-UK Score) [100], den General Oral Health Assessment Index (GOHAI) [101] und bezüglich des Global Rating of Oral Health (1-Item-Instrument, [65]) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit ergab sich für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT.

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 2d lagen bezüglich des Endpunktes (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.6.4.3 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Es lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit Schmelzmatrixderivaten im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Giannopoulou 2006) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Es lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Irrigation mit Antiseptika in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Krück 2012) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Es lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Air-Polishing-Methode mit CHX-Erythritolpulver im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Müller 2014) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Es lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Santos 2013 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,90 [0,29, 12,68]; $p = 0,507$).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit CHX-Gel und -Mundspülung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in derselben Studie (Santos 2013) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Für den Vergleich GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung lagen bezüglich des Endpunktes Attachmentlevel keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.6.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde für den Vergleich GMT + EMD versus GMT eine laufende Studie identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist [102].

Des Weiteren wurde für den Vergleich GMT + Irrigation mit Antiseptika versus GMT eine potenziell relevante Studie identifiziert, die im August 2013 abgeschlossen wurde [103]. Ergebnisse liegen bisher nicht vor.

Schließlich wurde eine zurzeit laufende Studie zur ergänzenden lokalen Stammzelleninjektion im Bereich parodontaler Defekte identifiziert [104].

4.7 Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

4.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für Fragestellung 3a konnten insgesamt 6 Studien eingeschlossen werden, aus denen Daten verwendet werden konnten. Alle Studien untersuchten den Endpunkt Attachmentlevel. Die Studie Guentsch 2008 untersuchte zusätzlich den Endpunkt Zahnverlust. Innerhalb der Fragestellung 3a wurden Studien zu 3 Vergleichen eingeschlossen:

- systemische Antibiotikabehandlung versus GMT:
López 2006 [75],
- GMT+ systemische Antibiotikabehandlung versus GMT:
Guentsch 2008 [73], Preus 2013 [76], Sigusch 2001 [77] und Silva-Senem 2012 [78],
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT:
Dannewitz 2009 [72].

Für den Vergleich systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurde López 2006 mit 22 Patienten mit chronischer Parodontitis eingeschlossen. Die Studie untersuchte die systemische Gabe von Amoxicillin + Metronidazol im Vergleich zur GMT und wurde im Full-Mouth-Design in Chile durchgeführt. Es lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate vor.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden in den 4 Studien im Full-Mouth-Design insgesamt 332 Patienten mit chronischer oder aggressiver Parodontitis untersucht. In 3 Studien (Guentsch 2008, Preus 2013 und Silva-Senem 2012) lagen Daten ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate, in einer Studie (Sigusch 2001) lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre vor. 2 Studien (Guentsch 2008 und Sigusch 2001) wurden in Deutschland, eine Studie (Preus 2013) in Norwegen und eine Studie (Silva-Senem 2012) in Brasilien durchgeführt. Als Prüfinterventionen wurde SRP in Kombination mit systemischer Gabe von Doxycyclin, Metronidazol, Clindamycin bzw. einer Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol untersucht. In Sigusch 2001 wurde zusätzlich zum SRP und zu dem systemischen Antibiotikum noch eine erweiterte Wurzelglättung nach SRP durchgeführt.

Für den Vergleich ergänzende lokale Antibiotikabehandlung versus GMT wurde Dannewitz 2009 mit 39 Patienten mit moderater bis fortgeschrittener Parodontitis eingeschlossen. Die Studie untersuchte die ergänzende lokale Gabe von Doxycyclingel im Vergleich zur GMT und wurde im Full-Mouth-Design in Deutschland durchgeführt. Es lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate vor.

4.7.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Alle 6 Studien berichteten Daten zum Endpunkt Attachmentlevel, eine davon berichtete darüber hinaus Daten zum Endpunkt Zahnverlust (vgl. Tabelle 13). Weder zu den Endpunkten Zahnlockerung, Schmerz oder Gingivitis noch zu unerwünschten Wirkungen oder Ereignissen, noch zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen auswertbare Daten vor.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Studie	Endpunkte						
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung							
López 2006	-	-	-	-	-	-	●
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung							
Guentsch 2008	●	-	-	-	-	-	●
Preus 2013	-	-	-	-	-	-	●
Sigusch 2001	-	-	-	-	-	-	●
Silva-Senem 2012	-	-	-	-	-	-	●
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung							
Dannewitz 2009	-	-	-	-	-	-	●

4.7.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 3 Studien Guentsch 2008, Preus 2013 und Sigusch 2001 als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren, dass in allen 3 Studien Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlten. Darüber hinaus fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verblindung der behandelnden Person und der Patienten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die beiden Studien López 2006 und Dannewitz 2009 wurde als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren, dass in beiden Studien keine der behandelnden Personen verblindet war und dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar war. Darüber hinaus fehlten Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung oder zur Verblindung der Patienten.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel aller 6 Studien jeweils als hoch bewertet.

4.7.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die nachfolgende Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 3a.

Tabelle 14: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT			
CAL	12 Monate	OR: 5,71 [0,52; 62,66]; 0,136; aus 1 Studie Ergänzend: MD: 0,00 [-0,89; 0,89]; > 0,999; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT			
Zahnverlust	12 Monate	Patienten mit Ereignis: 0 versus 0; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
CAL	12 Monate	OR: 1,20 [0,49; 2,92]; 0,694; aus 3 Studien Ergänzend: MD: -0,16 [-0,27; -0,05]; 0,003; aus 3 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT			
CAL	12 Monate	Es lagen keine Responderanalysen vor. Ergänzend: MD: 0,02 [-1,50; 1,54]; 0,979 aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüflintervention zu interpretieren.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

4.7.4.1 Ergebnisse zum Zahnverlust

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

In der Studie Guentsch 2008 wurde berichtet, dass in beiden Behandlungsgruppen keiner der untersuchten Zähne innerhalb der 12 Monate bis zum Auswertungszeitpunkt gezogen werden musste.

Somit konnte für den Endpunkt Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für die anderen Vergleiche zu Fragestellung 3a lagen bezüglich des Endpunktes Zahnverlust keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.7.4.2 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie mit Angaben zu Respondern vor. Die Ergebnisse der Studie López 2006 waren von mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 5,71 [0,52; 62,66]; $p = 0,136$).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurde die in derselben Studie (López 2006) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen 3 Studien vor, deren Ergebnisse mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In den Studien Guentsch 2008, Preus 2013 und Silva-Senem 2012 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde pro Studie eine Responderanalyse gemäß Suissa [93]

vorgenommen. Die Ergebnisse wurden metaanalytisch zusammengefasst. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (OR [95 %-KI]: 1,20 [0,49; 2,92]; $p = 0,694$).

Eine entsprechende Responderanalyse konnte auf Basis von Ergebnissen der Studie Sigusch 2001 nicht vorgenommen werden, weil keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden.

Es wurde überprüft, ob sich die Ergebnisse je nach verabreichtem Antibiotikum (DOX, MET, AMX + MET) oder für verschiedene Alterskategorien (jüngere Patienten: Silva-Senem 2012; ältere Patienten: Guentsch 2008, Preus 2013) unterschieden. Es konnte jeweils keine Effektmodifikation festgestellt werden (Wirkstoff: $p = 0,765$; Alter: $p = 0,527$).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 4 Studien (Guentsch 2008, Preus 2013, Sigusch 2001, Silva-Senem 2012) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, wie bei Sigusch 2001, auf den Werten 12 Monate bzw. 2 Jahre nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet. Dabei wurden im Falle der Studie Preus 2013 jeweils beide MET-Gruppen und beide Placebogruppen und im Falle von Sigusch 2001 die 3 Antibiotika-Gruppen (DOX, MET, CLIN) zusammengefasst. Die Ergebnisse der 4 Studien zeigten bedeutsame Heterogenität ($p = 0,008$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll war.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie Sigusch 2001 durchgeführt. Aus der Meta-Analyse der verbleibenden 3 Studien resultierte ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Nach 12 Monaten wurde unter der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 0,16 mm größerer Attachmentgewinn erzielt (MD [95 %-KI]: $-0,16 [-0,27; -0,05]$; $p = 0,003$).

Der Grund für die abweichenden Ergebnisse der Studie Sigusch 2001 war nicht eindeutig zu bestimmen.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Dannewitz 2009) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

4.7.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 3 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [105-107] identifiziert. Eine Studie [105] wurde in Deutschland durchgeführt. Zu dieser Studie liegen Ergebnisse vor, die nach dem Recherchedatum des vorliegenden Berichts publiziert wurden. Die Ergebnisse werden ggf. im Abschlussbericht berücksichtigt.

4.8 Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen. Durch die Suche in den Studienregistern ergaben sich ebenfalls keine potenziell relevanten bisher nicht veröffentlichten oder laufenden Studien.

4.9 Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen. Durch die Suche in den Studienregistern ergaben sich ebenfalls keine potenziell relevanten bisher nicht veröffentlichten oder laufenden Studien.

4.10 Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen.

Es wurden jedoch 2 Studien in den öffentlichen Studienregistern identifiziert, die potenziell relevant sind, eine laufende Studie [108] und eine abgeschlossene Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen [106].

4.11 Allgemeine Anmerkungen

4.11.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Sofern Subgruppenanalysen zu vorab definierten Subgruppenmerkmalen möglich waren, wurden diese für in der Nutzenbewertung herangezogene Ergebnisse durchgeführt. Bei den für den Endpunkt Attachmentlevel ergänzend dargestellten Ergebnissen wurde darauf verzichtet.

Für die überwiegende Anzahl der Fragestellungen bzw. der darunter untersuchten Vergleiche lagen Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte nur aus jeweils einer Studie vor. Da in keiner Studie Subgruppenergebnisse berichtet worden waren, konnten folglich keine entsprechenden Analysen durchgeführt werden.

Unter Fragestellung 3a konnten für den Endpunkt Attachmentlevel Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind im entsprechenden Abschnitt 4.7.4.2 beschrieben.

4.11.2 Sensitivitätsanalysen

Unter Fragestellung 3a wurde eine Sensitivitätsanalyse beim Endpunkt Attachmentlevel durchgeführt. Eine Erläuterung findet sich im entsprechenden Abschnitt 4.7.4.2.

Für weitere Sensitivitätsanalysen bestand kein Grund oder die Datenlage ließ keine zu.

4.11.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse berichtet. Dies hatte unterschiedliche Gründe: Entweder wurden UE nicht thematisiert, es wurden nur nicht schwerwiegende oder nicht schwere UE berichtet, die als nicht patientenrelevant eingestuft wurden, oder es war unklar, wie viele Patienten in die Auswertung eingegangen waren. In den meisten Fällen traten laut Autoren keine UE auf. Da jedoch in keiner Studie Angaben zur Erhebung oder Kategorisierung der Ereignisse gemacht wurden, wurden diese Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.12 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 15 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidität						
Zahnverlust	Attachementlevel als Surrogat für Zahnverlust	Zahnlockerung	Schmerz	Symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Ereignisse	(Mund-) gesundheitsbezogene Lebensqualität
Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie						
<i>GMT versus keine Behandlung</i>						
-	-	-	-	↗	-	-
Fragestellung 2a – Laser						
<i>Laser versus GMT</i>						
-	-	-	-	↔	-	-
<i>GMT + Laser versus GMT</i>						
-	(↔)	-	-	-	-	-
Fragestellung 2b – photodynamische Therapie						
<i>GMT + PDT versus GMT</i>						
-	(↔)	-	-	-	-	-
<i>GMT + PDT + PAT versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen						
<i>mWLT versus GMT</i>						
↔	↔	-	-	↔	-	-
<i>GMT + mWLT versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
<i>GMT + CTE versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
<i>Osteoplastik versus GMT</i>						
-	-	-	-	↔	-	-
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen						
<i>GMT + EMD versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
<i>GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung</i>						
-	-	-	-	↗	-	↔
<i>GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
<i>Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
<i>GMT + Chlorhexidin versus GMT</i>						
-	(↔)	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte
 (Fortsetzung)

Morbidität						
Zahnverlust	Attachementlevel als Surrogat für Zahnverlust	Zahnlockerung	Schmerz	Symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Ereignisse	(Mund-) gesundheitsbezogene Lebensqualität
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen						
<i>Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT</i>						
-	(\Leftrightarrow)	-	-	-	-	-
<i>GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT</i>						
\Leftrightarrow	(\Leftrightarrow)	-	-	-	-	-
<i>GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 3b – systemische versus lokale Antibiotikabehandlung						
<i>GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT + lokale Antibiotikabehandlung</i>						
-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik						
<i>Mikrobielle Diagnostik + systemische Antibiotikabehandlung versus systemische Antibiotikabehandlung</i>						
-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge						
<i>GMT + strukturierte Nachsorge versus GMT</i>						
-	-	-	-	-	-	-
⚡: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden \Leftrightarrow : kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (\Leftrightarrow): Kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. -: keine (verwertbaren) Daten berichtet CHX: Chlorhexidin; CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie, EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GI: Gingivaler Index; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, PAT: photoablative Therapie, PDT: photodynamische Therapie						

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Gemäß Auftrag wurden mehrere Fragestellungen und darunter eine große Anzahl von Vergleichen untersucht.

Für Fragestellung 1 konnte auf Basis des Endpunktes symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden. Zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen ergab sich für die Anwendung von GMT + individuell angepasstem Mundhygiene-Schulungsprogramm (GMT + ITOHEP) im Vergleich zu GMT + Standardunterweisung ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen auf Basis des Endpunktes symptomatische Gingivitis. In beiden Fällen gab es keine Ergebnisse für andere Endpunkte, die diesem Ergebnis widersprachen, daher wurde auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. höheren Nutzen abgeleitet.

Für alle anderen Fragestellungen und für weitere Vergleiche konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Dies lag zum einen daran, dass für einzelne Fragestellungen keine Studien eingeschlossen werden konnten. Zum anderen lieferten von den eingeschlossenen Studien nur wenige verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Zum Endpunkt UE lagen für keine der Fragestellungen auswertbare Ergebnisse vor, weil in den Studien keine Informationen hierzu vorlagen oder diese für eine Auswertung unzureichend waren. Es wird davon ausgegangen, dass die wesentlichen Nebenwirkungen durch die patientenrelevanten Endpunkte selbst abgedeckt werden, wie beispielsweise ein weiterer Attachmentverlust nach Therapie oder eine symptomatische Gingivitis.

Zum Attachmentlevel gab es zwar in einer Reihe von Studien zu verschiedenen Fragestellungen dieses Berichtes Auswertungen auf Mittelwertdifferenzbasis, die auch zum Teil zu statistisch signifikanten Ergebnissen führten. Jedoch existiert für diese Ergebnisse keine validierte oder allgemein etablierte Irrelevanzschwelle, sodass diese Auswertungen für eine Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Ohne Irrelevanzschwelle kann in diesen Fällen nicht entschieden werden, ob ein statistisch signifikantes Ergebnis auch klinisch relevant ist.

Insgesamt besteht daher dringend weiterer Forschungsbedarf, gegebenenfalls durch neue Auswertung vorhandener Daten. Auch sollten mehr patientenrelevante Endpunkte untersucht werden.

Bei der Auswertung von Studienergebnissen ist unbedingt die Abhängigkeit von Daten zu berücksichtigen – beispielsweise durch patientenbasierte Auswertungen – da die erhobenen Daten anderenfalls für eine Nutzenableitung nicht verwertbar sind. Bei Nichtberücksichtigung von Abhängigkeiten kann es hier zu einer relevanten Erhöhung der Zahl der abhängigen Beobachtungseinheiten pro Patient kommen, weil gegebenenfalls bis zu 28 Zähne oder bis zu 168 Messstellen in die Auswertung einfließen. Auch müssen dabei für den Endpunkt Attachmentlevel Responderanalysen durchgeführt werden oder zumindest die Daten in einer

Weise erhoben und dargestellt werden, dass basierend auf diesen Responderanalysen möglich sind.

Als Alternative zu individuellen Responderanalysen böte sich auch eine Nutzenbewertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen und einer prospektiv festgelegten Irrelevanzschwelle an. Zu dieser liegt bisher jedoch kein wissenschaftlicher Konsens vor. Beispielsweise wiesen die ergänzend dargestellten Ergebnisse basierend auf Mittelwertdifferenzen zu dem Vergleich Kombinationstherapie aus ergänzendem photoablativen und photodynamischen Laser versus GMT (PAT + PDT + GMT vs. GMT) auf eine mögliche klinische Relevanz hin. Es wurde nämlich ein im Mittel 1,7 mm (MD [95 %-KI]: -1,7 [-1,81, -1,59]) großer Unterschied im Attachmentgewinn 12 Monate nach Therapie zugunsten der Prüfintervention festgestellt. Weil jedoch keine etablierte Irrelevanzschwelle für den so gemessenen Gruppenunterschied vorliegt, konnte keine Relevanzbewertung und damit keine Nutzenableitung erfolgen.

In den Studienregistern wurden für die meisten Fragestellungen der Nutzenbewertung potenziell relevante Studien identifiziert. Hierbei sind insbesondere 2 Studien nennenswert. Es ist dies zum einen die ABPARO-Studie [105], eine abgeschlossene deutsche Studie zur adjuvanten antibiotischen Therapie, für die zum letzten Recherchezeitpunkt noch keine Ergebnisse vorlagen. Mit 540 Teilnehmern und einer Studiendauer von 27,5 Monaten könnte diese Studie das Fazit für die Fragestellung 3a ändern, sofern die Daten verwertbar sind, die Abhängigkeit von Daten bei der Messung des Attachmentlevels berücksichtigt wurde und Responderanalysen für diesen Endpunkt möglich sind. Die Datenerhebung wurde im Januar 2012 abgeschlossen.

Zum anderen ist die IQuAD-Studie zu nennen, die gegebenenfalls verwertbare Daten zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge liefern könnte [108]. Diese Studie aus Schottland, die u. a. die „parodontale Instrumentierung“ in verschiedenen Intervallen als Element der Nachsorge untersucht, ist voraussichtlich Ende des Jahres 2016 abgeschlossen. Publikationen werden für 2017 erwartet. Es wäre die erste identifizierte Studie zu Fragestellung 4, die mit 3 Jahren Nachbeobachtungszeit den Einschlusskriterien entspricht und daher potenziell relevant ist. Ob die Art der Darstellung der Ergebnisse jedoch für den Bericht verwertbare Daten liefert, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

Abgesehen von den noch laufenden Studien ergaben sich durch die Suche in den Studienregistern eine Reihe abgeschlossener Studien, zu denen noch keine Publikationen vorlagen. Dies deutet auf einen Publication Bias hin.

6 Fazit

Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie (GMT)

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Fragestellung 2a – Laser

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT (Laser versus GMT, GMT + Laser versus GMT).

Fragestellung 2b – photodynamische Therapie (PDT)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT oder der ergänzenden Kombinationstherapie aus photodynamischem und photoablativem Laser im Vergleich zur GMT (GMT + PDT versus GMT, GMT + photoablative Therapie [PAT] + PDT versus GMT).

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

- Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT (mWLT versus GMT, GMT + mWLT versus GMT).

- Chirurgische Taschenelimination (CTE)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT (GMT + CTE versus GMT).

- Osteoplastik (Osseous Surgery)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT (Osteoplastik versus GMT).

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm) im Vergleich zur ergänzenden Standardunterweisung (GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung).

Für die ergänzende Behandlung mit Schmelzmatrixderivat oder mit Chlorhexidin (CHX)-Gel und CHX-Mundspülung, die ergänzende Taschenirrigation mit Antiseptikum und das subgingivale Air-Polishing mit CHX-Erythritolpulver jeweils im Vergleich zur GMT ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder Schaden.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen oder ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung sowie der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT (systemische Antibiotikabehandlung versus GMT, GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT, GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT).

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (GMT + systemische Antibiotikabehandlung) im Vergleich zur ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung (GMT + lokale Antibiotikabehandlung), da keine Primärstudien vorlagen.

Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der mikrobiellen Diagnostik mit anschließender systemischer Antibiotikabehandlung im Vergleich zur systemischen Antibiotikabehandlung ohne vorherige Diagnostik, da keine Primärstudien vorlagen.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden strukturierten Nachsorge im Vergleich zur GMT ohne strukturierte Nachsorge, da keine Primärstudien vorlagen.

Für die meisten Fragestellungen konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Zusammenfassend lässt sich für die GMT im Vergleich zu keiner parodontitisspezifischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten, wohingegen für zusätzlich zur GMT angewendete Maßnahmen mit Ausnahme des ITOHEP-Verfahrens kein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur alleinigen GMT gefunden wurde.

Viele der identifizierten Studien erfüllten nicht alle Einschlusskriterien, beispielsweise waren die Nachbeobachtungszeiten zu kurz, die Prüflintervention entsprach nicht den Fragestellungen oder die Studien berichteten keine patientenrelevanten Endpunkte.

Bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust ist darüber hinaus erwähnenswert, dass sich bei den eingeschlossenen Studien für einige Vergleiche positive Effekte ergaben. Diese ließen sich jedoch wegen eines fehlenden Relevanzkriteriums nicht als Nutzen interpretieren.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 24.03.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der systematischen Behandlung von Parodontopathien beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 18.05.2015 eine Betroffenenkonsultation zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen durchgeführt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 07.09.2015 wurde am 14.09.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 12.10.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 19.11.2015 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 08.03.2016) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- In Abschnitt 4.1.3 wurde für den Endpunkt Attachmentlevel als Operationalisierung festgelegt, dass ein klinischer Attachmentgewinn von ≥ 0 mm nach erfolgter Therapie als Response gilt und damit jeglicher Attachmentverlust nach Therapie als Non-Response.
- In Abschnitt 4.1.3 wurde darüber hinaus der Endpunkt „Blutung oder Suppuration bei Sondierung“ gestrichen, da diese Symptome speziell durch die Durchführung der Sondierungsmaßnahmen unabhängig von der Art der Intervention im Rahmen der Diagnostik zur Erhebung eines Attachmentlevels oder der Sondierungstiefe ausgelöst werden. Blutung oder Suppuration bei Sondierung würden ohne diese diagnostischen Maßnahmen vom Patienten weder erfahren noch wahrgenommen werden. Daher handelt es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt.

- In Abschnitt 4.1.5 wurde als Einschlusskriterium eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr festgelegt.
- In Abschnitt 4.2.3 wurde spezifiziert, dass Konferenzabstracts im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen im Vorbericht im Vergleich zum endgültigen Berichtsplan vorgenommen. Einige vorgenommene Spezifizierungen bzw. ergänzende Erläuterungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden Personen, bei denen bereits eine behandlungsbedürftige Parodontopathie diagnostiziert worden ist, z. B. Parodontitiden gemäß der WHO-Definition, die auch in der Behandlungsrichtlinie Anwendung findet (PSI-Wert von Code 3 bis 4) [2], oder nach Einteilung der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Kooperation mit der American Academy of Periodontology (AAP), mit oder ohne Erweiterung gemäß Eke et al. 2012 (leichte, mittlere oder schwere Parodontitiden) [22].

Eine Gingivitis ist eines der möglichen Symptome einer Parodontitis. Da aber laut Behandlungsrichtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen definitionsgemäß Gingivitiden nicht zur Gruppe solcher Parodontopathien gehören, für die ein Therapiebedarf im Sinne einer systematischen Behandlung vorliegt [2], sind Personen, bei denen ausschließlich eine Gingivitis diagnostiziert wurde, nicht aber eine Parodontitis, nicht Teil der Zielpopulation (zu behandlungsbedürftigen Parodontopathien siehe Kapitel 1).

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Folgende Prüf- und Vergleichsinterventionen werden untersucht:

Tabelle 16: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen

Fragestellung	Prüfintervention	Vergleichsintervention
1	geschlossene mechanische Therapie als alleinige Behandlung oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung	keine Behandlung
2	jegliche nicht antibiotische Behandlung	geschlossene mechanische Therapie
3a	jegliche antibiotische Behandlung (lokal oder systemisch, alleinig oder ergänzend)	geschlossene mechanische Therapie oder geschlossene mechanische Therapie plus Placebo
3b	lokale Antibiotikagabe zusätzlich zur mechanischen Therapie	systemische Antibiotikagabe zusätzlich zur geschlossenen mechanischen Therapie
3c	mikrobielle Diagnostik vor systemischer Antibiotikagabe	systemische Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobielle Diagnostik
4	strukturierte Nachsorge (Mundhygieneinstruktionen, instrumentelle Reinigung in regelmäßigen Intervallen)	keine strukturierte Nachsorge

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität: Zahnverlust, Zahnlockerung, Schmerz, symptomatische Gingivitis (Schwellung oder Blutung),
- unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse,
- (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (z. B. [mund-]gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Darüber hinaus wird folgender Endpunkt als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust angesehen und dementsprechend im Bericht berücksichtigt:

- Attachmentlevel

Der Krankheitswert von Parodontopathien, die im Rahmen einer systematischen Behandlung therapiert werden müssen, wird bestimmt durch einen Abbau des Zahnhalteapparates inklusive eines voranschreitenden, irreversiblen Attachmentverlustes bzw. Knochenabbau, gemessen als Distanz von der Schmelz-Zement-Grenze bis zum sondierbaren Taschenfundus [7,109]. Bleibt eine behandlungsbedürftige Parodontopathie unbehandelt, führt dies zu Knochenabbau, der in Lockerung und schließlich Verlust von Zähnen münden kann [8]. Ohne einen Attachmentverlust bzw. Knochenabbau wird im Rahmen einer Parodontopathie hingegen kein Zahnverlust erwartet. Eine epidemiologische Studie zeigt, dass das Attachmentlevel mit dem Risiko des Zahnverlustes zusammenhängt [110]. Aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen Knochenabbau und Lockerung / Verlust von Zähnen erscheint das Attachmentlevel geeignet, um als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt Zahnverlust berücksichtigt zu werden.

Definitiv werden in dieser Nutzenbewertung die Begriffe Attachmentlevel und Attachmentverlust bzw. -gewinn unterschieden. Unter Attachmentlevel wird hierbei der Abstand zwischen Schmelz-Zement-Grenze und sondierbarem Taschenfundus bei Baseline-Erhebung verstanden. Er spiegelt den kumulierten Attachmentverlust bis zu diesem Zeitpunkt wider. Die Veränderungen des Messwertes seit Baseline werden entsprechend als Attachmentverlust (Zunahme des Wertes für Attachmentlevel) oder klinischer Attachmentgewinn (Abnahme des Wertes für Attachmentlevel) bezeichnet.

Aus physiologischer Sicht ist das anzustrebende Ziel der systematischen Behandlung der klinische Attachmentgewinn, der dadurch erreicht wird, dass sich im entzündungsfreien Zustand die Zahnfleischmanschette bedingt durch einen erhöhten Gewebedruck fester um den Zahn schließt [111, S.61]. Daraus folgend sollte als Minimalkriterium für einen Behandlungserfolg sich der parodontale Zustand durch die Therapie zumindest stabilisiert

haben, sodass nach erfolgter Therapie kein weiterer Attachmentverlust eintritt. Jeglicher weiterer Attachmentverlust nach Parodontaltherapie ist daher als Non-Response zu bewerten.

Daraus ergibt sich folgende Operationalisierung für das Attachmentlevel als Surrogatendpunkt für Zahnverlust: Ein Attachmentgewinn von ≥ 0 mm nach erfolgter Therapie gilt als Response, jeglicher Attachmentverlust gilt als Non-Response, d. h. als Nichtansprechen auf eine Therapie.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Im Rahmen der vorliegenden Fragestellungen sind verschiedene Studiendesigns denkbar. Insbesondere die Analyseeinheit kann zwischen den Studien variieren. Werden pro Patient mehrere Einheiten (beispielsweise Zähne) ausgewertet, so muss die hieraus entstehende Abhängigkeit zwischen den Messungen bei der Auswertung berücksichtigt worden sein. Es muss in diesen Situationen individuell entschieden werden, ob die vorliegenden Auswertungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.

A2.1.1.5 Studiendauer

Eine behandlungsbedürftige Parodontopathie ist ohne eine Intervention nicht revidierbar. Durch eine systematische Parodontitisbehandlung soll ein klinischer Attachmentgewinn erreicht, zumindest aber einem weiteren Attachmentverlust vorgebeugt und eine nachhaltige Stabilisierung des Zustandes des parodontalen Gewebes bewirkt werden (siehe auch A2.1.1.3). Um einen mittelfristigen Stabilisierungseffekt der Parodontitisbehandlung bestimmen zu können, sollten Studien eine Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr und mehr besitzen. Deswegen werden Studien mit einer Mindestdauer von 1 Jahr eingeschlossen.

A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 17: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfinterventionen: geschlossene mechanische Therapie alleinig oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung, jegliche nicht antibiotische Behandlung, jegliche antibiotische Behandlung (lokal oder systemisch, alleinig oder ergänzend zur mechanischen Therapie), mikrobielle Diagnostik vor systemischer Antibiotikagabe, strukturierte Nachsorge wie in Abschnitt A2.1.1.2 formuliert
E3	Vergleichsinterventionen: keine Behandlung, geschlossene mechanische Therapie, geschlossene mechanische Therapie plus Placebo, systemische Antibiotikagabe zusätzlich zur geschlossenen mechanischen Therapie, systemische Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik, keine strukturierte Nachsorge wie in Abschnitt A2.1.1.2 formuliert
E4	patientenrelevante Endpunkte: Morbidität, unerwünschte Ereignisse und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Patient: Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Messungen
E7	Studienlaufzeit: mindestens 1 Jahr
E8	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
E10	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [112] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfinterventionen, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsinterventionen, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.2.3).

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.1.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A2.1.2.2.4 Ausgewählte Fachzeitschriften

Eine Analyse von Blümle et al. 2009 zeigt, dass RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften nicht hinreichend in allgemeinen bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase erfasst sind [113]. Das Deutsche Cochrane Zentrum hat deshalb über eine Handsuche RCTs zu zahnmedizinischen Themen identifiziert und in die Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ eingepflegt. Sollten im Rahmen der Informationsbeschaffung des Berichtes relevante RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften zum Thema gefunden werden, wird in diesen eine ergänzende Handsuche für den Zeitraum durchgeführt, der in der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ bislang nicht abgebildet ist.

A2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 17) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- ggf. ausgewählte Fachzeitschriften,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.1.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [114].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [115].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [116]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [117].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [117]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3

übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- weitere Risikofaktoren (z. B. Raucherstatus, nicht ausreichende Mundhygiene, Diabetes mellitus, Osteoporose, genetische Disposition, Immunsuppression, HIV-Infektionen, Leukoplakien etc.),
- Diagnostik mittels PSI-Code versus andere diagnostische Klassifikationen,
- parodontale Diagnose (ChP, AgP etc.).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Es wurden keine Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan vorgenommen. Folgende Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht haben sich ergeben:

Geschlossene mechanische Therapie

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die verschiedenen Prüfinerventionen mit der GMT verglichen. Zur GMT wurden neben dem Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung) auch das subgingivale Debridement, die subgingivale Kürettage und ähnliche Vorgehen als synonyme Behandlungsformen gezählt. Wesentlich war hierbei, dass ohne vorheriges Aufklappen des Operationsgebietes mit mechanischen Instrumenten die Therapie vorgenommen worden war.

Bei den Fragestellungen im Berichtsplan (siehe Berichtsplan Kapitel 2) wurden zum Teil unterschiedliche Begriffe für die GMT verwendet. So wurde in Fragestellung 1 von der „geschlossenen Behandlung“ gesprochen und in Fragestellung 3a und 3b jeweils von „mechanischer Therapie“. Um Missverständnissen vorzubeugen, wurde im Vorbericht an dieser Stelle eine Präzisierung der Begrifflichkeit vorgenommen, indem einheitlich die Formulierung „geschlossene mechanische Therapie“ verwendet wurde.

Studieneinschluss

Design

Sowohl Studien im Full-Mouth-Design, bei denen Patienten die Randomisierungseinheit bilden, wie auch Studien im Split-Mouth-Design, das heißt mit Randomisierung von Quadranten, Gebisshälften o. Ä., wurden eingeschlossen.

Menge der Untersuchungseinheiten pro Randomisierungseinheit

Unabhängig vom gewählten Design lagen zwischen den Studien Unterschiede in der Menge der für die Auswertung berücksichtigten Untersuchungseinheiten vor. Häufig wurden alle Zähne bzw. alle Messstellen (Sites) aller Zähne einer Randomisierungseinheit (Patient, Gebisshälfte, Quadrant etc.) ausgewertet. Teilweise gingen nur die Messstellen erkrankter Zähne oder Teilmengen davon in die Auswertung ein. Sofern die Abhängigkeiten, die aus der Betrachtung mehrerer Untersuchungseinheiten pro Patient resultierten, bei der Auswertung berücksichtigt worden waren, wurden die entsprechenden Studien unabhängig von der Menge berücksichtigter Untersuchungseinheiten pro Randomisierungseinheit eingeschlossen.

Abhängigkeit von Daten

Werden pro Randomisierungseinheit (Patient, Gebisshälfte, Quadrant etc.) mehrere Untersuchungseinheiten ausgewertet, resultiert hieraus eine Abhängigkeit der Daten innerhalb der Behandlungsgruppen, die bei Nichtberücksichtigung zu einer Unterschätzung der Effektvarianz führt. Daher musste diese Form der Abhängigkeit berücksichtigt worden sein, damit die Studie eingeschlossen werden konnte.

Bei einer Studie im Split-Mouth-Design resultiert – unabhängig von der bereits beschriebenen Abhängigkeit durch die Auswertung mehrerer Untersuchungseinheiten eines Patienten innerhalb einer Behandlungsgruppe – eine Abhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen. Unter der Annahme, dass zwischen den an einem Patienten erhobenen Messungen eine positive Korrelation besteht, verliert man bei Nichtberücksichtigung dieser Art der Abhängigkeit – im Gegensatz zu der oben beschriebenen Abhängigkeit innerhalb einer Behandlungsgruppe – an Teststärke beim Vergleich der an dem gleichen Patienten durchgeführten Behandlungen, weil die Effektvarianz in diesem Fall überschätzt wird.

Oftmals liegen bei Studien im Split-Mouth-Design beide Arten der Abhängigkeit vor, da in den meisten Fällen mehrere Zähne oder Messstellen pro Gebisshälfte oder Quadranten ausgewertet werden. War nur die Abhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen

unberücksichtigt geblieben, wurde die Studie eingeschlossen, da von einer positiven Korrelation zwischen den Daten und damit einer konservativen Schätzung der Effektvarianz ausgegangen wurde.

Datenextraktion und -auswertung

Für die Nutzenbewertung wurden vorzugsweise Ergebnisse, die auf der Auswertung erkrankter Untersuchungseinheiten (Messstelle, Zahn) basierten, herangezogen. Waren solche Daten nicht verfügbar, wurden Auswertungen, bei denen auch gesunde Untersuchungseinheiten berücksichtigt worden waren, verwendet. Dies war beispielsweise immer dann der Fall, wenn alle Untersuchungseinheiten pro Randomisierungseinheit (z. B. alle Messstellen im Kiefer, in der Gebisshälfte oder im Quadranten) in die Analyse eingegangen waren. Waren Ergebnisse stratifiziert nach initialer Taschentiefe dargestellt worden, wurde die Kategorie mit mitteltiefen Zahnfleischtaschen (in der Regel 4 bis 6 mm Taschentiefe) für die Nutzenbewertung herangezogen, da davon auszugehen ist, dass alle parodontitischen Patienten zumindest einige mitteltiefe Taschen besaßen, aber nicht notwendigerweise tiefe Zahnfleischtaschen ≥ 7 mm.

Auswertungszeitpunkte

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse von maximal 2 Auswertungszeitpunkten pro Studie betrachtet. Weil in den meisten eingeschlossenen Studien Ergebnisse für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung berichtet wurden, wurden diese in Hinblick auf eine metaanalytische Zusammenfassung ausgewählt. Wegen des Interesses an langfristigen Behandlungseffekten wurden im Falle von späteren Auswertungszeitpunkten in einer Studie (zusätzlich) die Ergebnisse des jeweils letzten Auswertungszeitpunktes, zu dem noch verwertbare Daten vorlagen und der mindestens 18 Monate nach der Behandlung lag, betrachtet.

Vorgehen bei mehrarmigen Studien

Im Falle von mehrarmigen Studien konnte es sein, dass ihre unterschiedlichen Paarvergleiche dazu führten, dass dieselbe Studie für unterschiedliche Fragestellungen eingeschlossen wurde.

Ebenso war es möglich, dass mehrere Behandlungsarme für dieselbe Fragestellung von Interesse waren (z. B. Behandlung mit unterschiedlichen Antibiotika). Sprach aus inhaltlichen bzw. klinischen Gründen nichts gegen die gemeinsame Betrachtung verschiedener Interventionen, wurden die Ergebnisse der entsprechenden Behandlungsarme zusammengefasst dem Kontrollarm gegenübergestellt. Auf diese Weise gingen die Ergebnisse des Kontrollarms auch in eine gegebenenfalls durchgeführte Meta-Analyse nur einmal ein. War es erforderlich, die verschiedenen Paarvergleiche einer mehrarmigen Studie separat zu betrachten (z. B. für eine Untersuchung in Hinsicht auf Effektmodifikation durch unterschiedliche Antibiotika), wurde eine Aufteilung des Kontrollarms vorgenommen. In beiden Fällen wurde dem im Cochrane Handbook [118] beschriebenen Vorgehen gefolgt.

Nutzenableitung für den Endpunkt Attachmentlevel

Das Attachmentlevel wurde als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust betrachtet. Dabei wurde ein Attachmentgewinn von mindestens 0 mm, d. h. kein weiterer Attachmentverlust, als Response verstanden (vgl. Abschnitt A2.1.1.3). Die beschriebene Operationalisierung erforderte entsprechende Responderanalysen, um einen Nutzen oder Schaden für diesen Endpunkt ableiten zu können.

Full-Mouth-Design

Lagen entsprechende Responderanalysen für eine Studie im Full-Mouth-Design, bei der Patienten die Randomisierungseinheit bildeten, nicht vor, aber Angaben zur Veränderung im Attachmentlevel seit Studienbeginn in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen pro Behandlungsgruppe, wurden diese herangezogen, um unter Annahme einer Normalverteilung die Wahrscheinlichkeit für eine Response pro Gruppe und damit auch einen Effekt (Odds Ratio) mit Varianz gemäß Suissa [93] zu schätzen. Lagen lediglich Angaben zum Attachmentlevel zu Studienbeginn und nach Behandlung vor, war aufgrund der unbekanntenen Abhängigkeitsstruktur zwischen den beiden Messungen an einem Patienten keine Bestimmung der Varianz der Veränderung seit Studienbeginn und folglich keine eigene Responderanalyse möglich. Die Angaben zu den Mittelwertdifferenzen basierend auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder den Werten zum Auswertungszeitpunkt wurden ergänzend dargestellt, jedoch für die Nutzenableitung nicht herangezogen.

Split-Mouth-Design

Im Falle von Studien im Split-Mouth-Design war eine Durchführung eigener Responderanalysen auf Basis von Angaben zur Veränderung seit Studienbeginn wegen der unbekanntenen Abhängigkeitsstruktur zwischen den Behandlungsgruppen nicht möglich. Ergebnisse zum Attachmentlevel, die auf Mittelwertdifferenzen beruhten, wurden ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenableitung herangezogen.

War der zugehörige Effekt einschließlich Varianz nicht berichtet worden, wurden Angaben zur Veränderung seit Studienbeginn oder zum Attachmentlevel nach Behandlung pro Gruppe für eigene Berechnungen verwendet, auch wenn eine korrekte Schätzung der Effektvarianz aufgrund von unbekanntenen Abhängigkeiten zwischen Messungen für verschiedene Behandlungsarme an einem Patienten nicht möglich war. Da aber von einer positiven Korrelation und damit einer konservativen Varianzschätzung ausgegangen werden konnte, wurden die Ergebnisse aus eigenen Berechnungen dennoch dargestellt.

Symptomatische Gingivitis

Bezüglich der symptomatischen Gingivitis wurden zum einen die Schwellung und Blutung der Gingiva direkt untersucht, zum anderen der GI herangezogen. Der Score des GI bildet den Schweregrad der Gingivitis ab, unter Bewertung der Ausprägungsgrade von ebenjenen Symptomen (Rötung,) Schwellung und Blutung der Gingiva [111].

Fehlende Verblindung als potenziell verzerrender Aspekt

Eine fehlende Verblindung von Patienten wurde als verzerrender Aspekt angesehen, da sie den Therapieeffekt durch ihr Putz- oder Hygieneverhalten im Sinne eines Kointerventionsbias beeinflusst haben konnten. Aber auch der Behandler konnte bewusst oder unbewusst Einfluss nehmen auf den Therapieeffekt, da z. B. ein SRP in der Regel so lange durchgeführt wird, bis die Wurzeloberflächen ihm als genügend gereinigt und geglättet erscheinen. Oft war eine Verblindung von Patienten und Behandlern aber nicht möglich, beispielsweise bei chirurgischen versus nicht chirurgische Maßnahmen.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers gilt auch deswegen als verzerrender Aspekt, da die Messung des Attachmentlevels oft mit einer millimeterskalierten Sonde durchgeführt wird, bei der zum einen der Wert nach Augenmaß geschätzt wird und bei der zum anderen der Wert des erhobenen Attachmentlevels nicht zuletzt abhängig ist von dem Druck, mit dem die Sonde bis auf den Fundus in die Zahnfleischtasche eingeführt wird – zumindest in Fällen, wo keine druckkalibrierte Sonde verwendet wird.

Studienpopulation

Es entsprachen auch solche Studien den Einschlusskriterien, die in erster Linie den Effekt der GMT auf Endpunkte anderer Primärerkrankungen untersucht hatten, wie beispielsweise bei Patienten mit COPD, koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus. Diese Studien wurden in diesen Bericht eingeschlossen, solange die Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung erfüllt waren, solange also u. a. die Nachbeobachtungszeit mindestens 12 Monate betrug und parodontalspezifische patientenrelevante Endpunkte ebenfalls ausgewertet worden waren. Dadurch ergab sich, dass einige für den Bericht eingeschlossene Studien ausnahmslos solche Patienten in die Studie aufgenommen hatten, die neben Parodontitis auch an einer bestimmten anderen Erkrankung litten.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 16.07.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

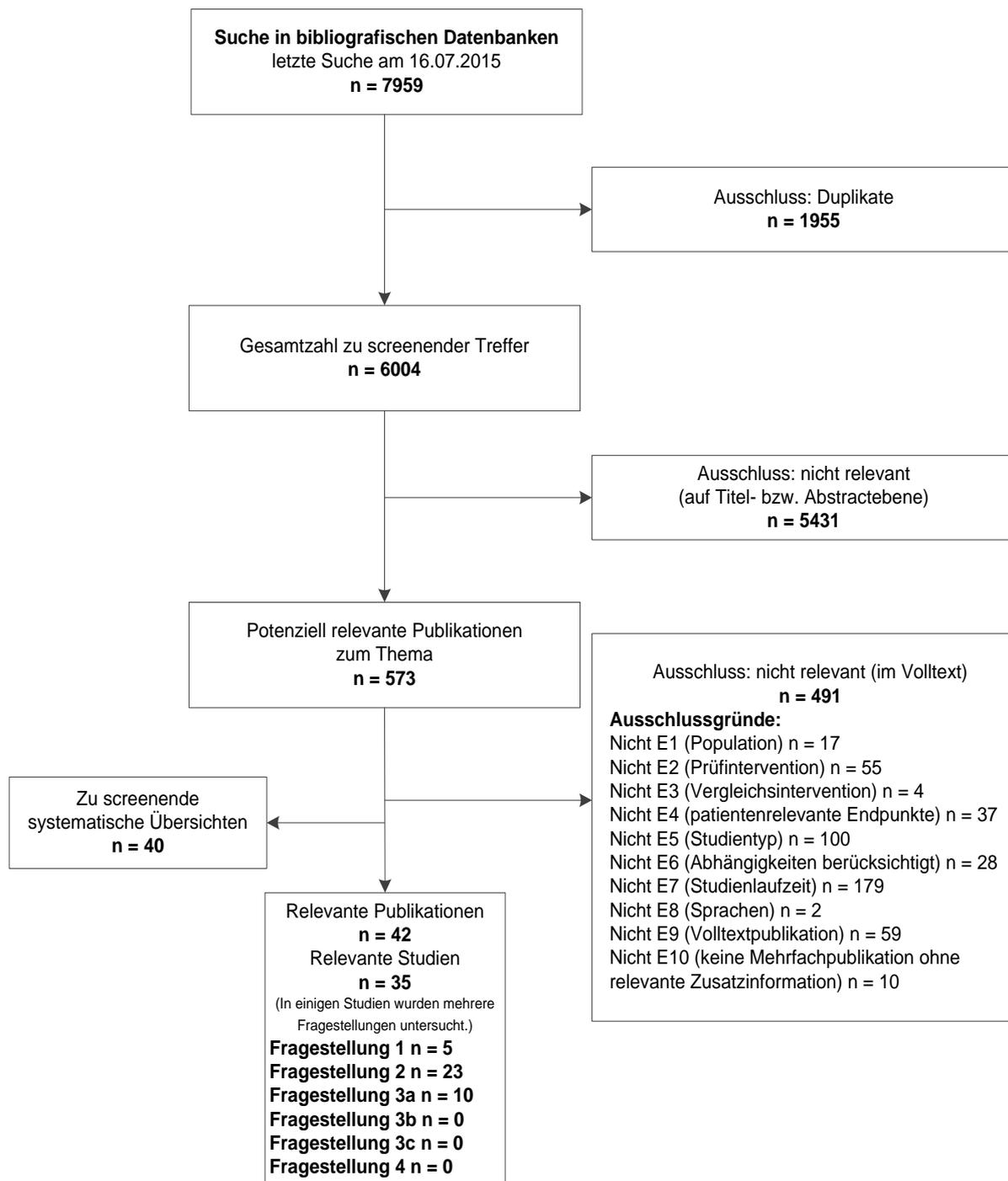


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 19):

Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung			
kein Registereintrag identifiziert			
Fragestellung 2a – Laser			
ISRCTN07764690	Sanz-Sanchez 2015	ISRCTN [119]	nein
Fragestellung 2b – photodynamische Therapie			
NCT01034501	Carvalho 2015	ClinicalTrials.gov [120]	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen			
NCT01098448	Mdala 2012	ClinicalTrials.gov [121]	nein
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen			
NCT02062047	Santos 2013	ClinicalTrials.gov [122]	nein
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen			
NCT01046435	López 2012	ClinicalTrials.gov [123]	nein
NCT01318928	Preus 2013	ClinicalTrials.gov [124]	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung			
kein Registereintrag identifiziert			
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik			
kein Registereintrag identifiziert			
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge			
kein Registereintrag identifiziert			

Für die in Tabelle 20 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden zum Teil Autorenanfragen gestellt (siehe A3.1.2.5).

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Register ID)	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung				
ISRCTN83229304	ISRCTN83229304	ISRCTN [84]	abgeschlossen	nein
ISRCTN39062047	ISRCTN39062047	ISRCTN [86]	abgeschlossen	nein
ChiCTR-TRC-09000365	ChiCTR-TRC-09000365	ChiCTR-TRC [88]	abgeschlossen	nein
ChiCTR-TRC-10001062	ChiCTR-TRC-10001062	ChiCTR-TRC [87]	abgeschlossen	nein
ISRCTN52833273	OPERA	ISRCTN [85]	abgeschlossen	nein
NCT01598155	NCT01598155	ClinicalTrials.gov [90]	laufend	nein
Jprn-Umin000013278	Jprn-Umin000013278	UMIN-CTR Clinical Trial [91]	laufend	nein
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [89]	abgeschlossen	ja ^a
Fragestellung 2a – Laser				
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [89]	abgeschlossen	ja ^a
ChiCTR-TRC-14004822	ChiCTR-TRC-14004822	ChiCTR-TRC [94]	laufend	nein
Fragestellung 2b – photodynamische Therapie				
NCT02030470	NCT02030470	ClinicalTrials.gov [95]	abgeschlossen	nein
NCT00196456	NCT00196456	ClinicalTrials.gov [96]	abgeschlossen	nein
RBR-5g79z8	RBR-5g79z8	ReBEC [97]	laufend	nein
NCT02407379	NCT02407379	ClinicalTrials.gov [98]	laufend	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen				
NCT01642641	NCT01642641	ClinicalTrials.gov [99]	laufend	nein
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [89]	abgeschlossen	ja ^a
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen				
NCT02523651	NCT02523651	ClinicalTrials.gov [104]	laufend	nein
NCT02551770	NCT02551770	ClinicalTrials.gov [102]	laufend	nein
ISRCTN36043780	ISRCTN36043780	ISRCTN [103]	abgeschlossen	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Register ID)	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen				
NCT00707369 ISRCTN64254080, 2006-005854-61	ABPARO	ClinicalTrials.gov [105] ISRCTN [125] EU Clinical Trials Register [126]	abgeschlossen	ja ^a
NCT00016835	NCT00016835	ClinicalTrials.gov [107]	abgeschlossen	nein
NCT00066001	NCT00066001	ClinicalTrials.gov [106]	abgeschlossen	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung				
Keine Einträge				
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik				
Keine Einträge				
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge				
ISRCTN56465715	IQuaD	ISRCTN [108]	laufend	nein
NCT00066001	NCT00066001	ClinicalTrials.gov [106]	abgeschlossen	nein
a: Zu dieser Studie liegen Ergebnisse vor, die jedoch nach Abschluss der Recherche veröffentlicht wurden. Diese Ergebnisse werden gegebenenfalls im Abschlussbericht berücksichtigt.				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 09.10.2015 statt.

A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

Daraus wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 21):

Tabelle 21: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Knowles 1979	Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. [56]

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Bei einem weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die im Rahmen der bibliografischen Recherche nicht identifiziert worden war (siehe Abschnitt A3.1.2.1).

A3.1.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften

Es wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung keine relevanten RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften zum Thema gefunden. Auf eine ergänzende Handsuche für den Zeitraum, der in der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ bislang nicht abgebildet ist, wurde deshalb verzichtet.

A3.1.2.4 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden eine Autorenanfrage bezüglich einer laufenden, potenziell relevanten Studie zu Fragestellung 4 versendet, um abzuklären, ob die Studie den Einschlusskriterien entspricht und somit für den Abschlussbericht potenziell relevant ist. Die Informationen aus der eingegangenen Antwort sind in Tabelle 22 dargestellt. Für den Abschlussbericht werden Autorenanfragen zu weiteren Studien unklarer Relevanz gestellt werden.

Tabelle 22: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
IQuaD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erscheinungsdatum der Ergebnisse ▪ Planung von Interimsanalysen ▪ Subgruppenanalysen für die verschiedenen Populationen hinsichtlich der parodontalen Diagnose (parodontal Gesunde; Gingivitis-Patienten; Parodontitis-Patienten) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monografie an Fördermittelgeber geplant für Januar 2017 ▪ Publikation geplant für 2017 ▪ Es wird keine Interimsanalysen geben. ▪ Folgende Subgruppenanalysen werden jeweils für die Endpunkte Sondierungstiefe nach 3 Jahren und Selbstwirksamkeit der MH nach 3 Jahren (PRO, Fragebogen) und für die primären Vergleiche personalisierte MHI versus Routine-MHI, und PI alle 12 Monate versus PI alle 6 Monate versus keine PI während der Nachsorge durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (jünger als 45 Jahre; 45 bis 64 Jahre; 65 Jahre oder älter) ▫ Rauchverhalten (Raucher oder Nichtraucher) ▫ Schweregrad der parodontalen Erkrankung (keine klinischen Anzeichen; Anwesenheit von gingivalem Bluten auf Sondierung; Taschentiefen ≤ 4 mm oder > 4 mm) ▫ Behandler (Zahnarzt / Zahnärztin oder Dentalhygieniker / Dentalhygienikerin in der Praxis)
IQuaD: Improvement of Quality in Dentistry; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktionen; PI: parodontale Instrumentierung; PRO: patient reported outcomes (patientenberichtete Endpunkte, Patienteneinschätzungen)			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 35 relevante Studien (43 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 23). Die entsprechenden Zitate finden sich in A6. Alle diese Studien konnten aus öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung			
Gomes 2014	ja [38]	nein	nein
Kaldahl 1996 ^a	ja [39]	nein	nein
Kapellas 2014 ^a	ja [40]	nein	nein
Polansky 2003	ja [41]	nein	nein
Zhou 2014	ja [42]	nein	nein
Fragestellung 2a – Lasertherapie			
Krohn-Dale 2012	ja [43]	nein	nein
Lai 2009	ja [44]	nein	nein
Lopes 2010	ja [45]	nein	nein
Sanz-Sanchez 2015	ja [46]	nein	nein
Schwarz 2003	ja [47,48]	nein	nein
Fragestellung 2b – photodynamische Therapie			
Carvalho 2015	ja [49]	nein	nein
Giannelli 2012	ja [50]	nein	nein
Lulic 2009	ja [51]	nein	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen			
Becker 2001	ja [52,53]	nein	nein
Kaldahl 1996 ^a	ja [39]	nein	nein
Knowles 1979	ja [56,60]	nein	nein
Mdala 2012	ja [54,57]	nein	nein
Pihlstrom 1981	ja [58]	nein	nein
Polansky 2003	ja [41]	nein	nein
Ramfjord 1987	ja [55,59]	nein	nein
Serino 2001	ja [61]	nein	nein
Shiloah 1998 ^a	ja [62]	nein	nein
Wennström 1986	ja [63]	nein	nein
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen			
Giannopoulou 2006	ja [64,69]	nein	nein
Jönsson 2014	ja [65-67]	nein	nein
Krück 2012	ja [68]	nein	nein
Müller 2014	ja [70]	nein	nein
Santos 2013	ja [71]	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen			
Dannewitz 2009	ja [72]	nein	nein
Giannopoulou 2006 ^a	ja [64]	nein	nein
Guentsch 2008	ja [73]	nein	nein
López 2006	ja [75]	nein	nein
López 2012 ^a	ja [74]	nein	nein
Preus 2013	ja [76]	nein	nein
Sigusch 2001	ja [77]	nein	nein
Silva-Senem 2012	ja [78]	nein	nein
Söder 1999 ^a	ja [79]	nein	nein
Tonetti 2012 ^a	ja [80]	nein	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung			
keine			
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik			
keine			
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge			
keine			
a: nur formal eingeschlossen, da keine verwertbaren Daten			

A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

In der Studienregisterrecherche wurden für die Fragestellung 1 8 Studien [84-91] identifiziert, bei denen die Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da noch keine Vollpublikationen vorliegen. 4 der Studien [84,87,88,91] war gemeinsam, dass sie ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Parodontitis eingeschlossen hatten.

2 Studien wurden in Großbritannien durchgeführt, in ihnen wurden parodontale Endpunkte als sekundäre Endpunkte untersucht. Die OPERA-Studie [85] fokussierte sich auf Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Studie ISRCTN39062047 [86] auf Patienten mit einem erhöhten Risiko, an vaskulären Ereignissen zu erkranken. Beide Studien wurden 2014 bzw. 2015 abgeschlossen. In diesen 2 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wurden das Attachmentlevel und der gingivale Index untersucht.

In der LANAP-Studie [89] wurde der Laser versus chirurgische und nicht chirurgische Verfahren sowie versus keine Behandlung untersucht. In der Studie NCT01598155 [90] erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe eine supra- und subgingivale Behandlung,

die Teilnehmer der Kontrollgruppe eine supragingivale Behandlung. Beide Studien wurden Anfang 2016 abgeschlossen.

Die abgeschlossenen Studien umfassen zwischen 59 und 284 Patienten. Da die eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1 insgesamt nur 114 Patienten umfassen und somit jede neue Studie mit Ergebnissen das Fazit potenziell ändern könnte, werden für den Abschlussbericht Autorenanfragen durchgeführt.

Fragestellung 2a – Laser

Es wurden bezüglich der Lasertherapie eine im Jahre 2015 abgeschlossene unveröffentlichte Studie sowie eine laufende Studie identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind. Die seit Mitte 2014 laufende chinesische Studie ChiCTR-TRC-14004822 [94] im Full-Mouth-Design untersucht an 50 eingeschlossenen Patienten die Anwendung eines ER,CR:YSGG-Lasers als Ergänzung zur SRP im Vergleich zur SRP als alleiniger Therapie. Die im Oktober 2014 abgeschlossene, multizentrische LANAP-Studie [89] aus den USA untersuchte mit 59 eingeschlossenen Patienten im Split-Mouth-Design eine sogenannte Laser Assisted New Attachment Procedure (LANAP) mit einem Nd:YAG-Laser im Vergleich zur modifizierten Widmanlappentechnik, zum SRP und zum koronalen Debridement. Da sich aus dem Ergebnisbericht im Studienregister jedoch nicht erschließen lässt, ob bei der Auswertung die Abhängigkeit von Daten berücksichtigt wurde, wird für den Abschlussbericht eine Autorenanfrage durchgeführt.

Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

Es wurden 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien und 1 laufende Studie bezüglich der photodynamischen Therapie sowie 1 laufende Studie zur Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Diodenlaser identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind.

Für die erste abgeschlossene Studie (NCT02030470 [95]) ist als geschätzter Abschlusstermin Juni 2015 angegeben, jedoch sind noch keine Studienergebnisse berichtet worden. Die Informationen zu den Behandlungsarmen sind unzureichend, die französische Studie wird als randomisierte, patientenverblindete Studie bezeichnet, jedoch wird bei der Beschreibung der Behandlungsarme nur der Begriff „photodynamische Therapie“ erwähnt, nähere Informationen fehlen, der Kontrollarm wird nicht beschrieben. Die zweite Studie aus Deutschland (NCT00196456 [96]) wurde 2005 abgeschlossen, aber der Studienregistereintrag wurde seitdem nicht aktualisiert. Auch hier sind keine weiteren Details angegeben, beispielsweise bezüglich Interventionen in den Behandlungsarmen.

Die laufende Studie mit Full-Mouth-Design aus Brasilien (RBR-5g79z8 [97]) untersuchte die ergänzende photodynamische Therapie im Vergleich zu SRP bei insgesamt 40 Patienten mit Downsyndrom. Die Rekrutierungsphase war Ende September 2014 abgeschlossen.

Die laufende Studie NCT02407379 [98] aus Italien im Split-Mouth-Design untersucht an 24 Patienten die Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Diodenlaser im Vergleich zu SRP mit einer Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren in Hinsicht auf den Endpunkt Attachmentlevel. Geschätzter Abschlusstermin der primären Datenerhebung ist für Oktober 2016 angedacht, geschätzter Termin für den Abschluss der Studie ist Mai 2019.

Die abgeschlossenen Studien umfassen 36 bzw. 60 Patienten. Da die eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2b insgesamt nur 48 Patienten umfassen und somit jede neue Studie mit Ergebnissen das Fazit potenziell ändern könnte, werden für den Abschlussbericht Autorenanfragen durchgeführt.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde eine laufende englische Studie bezüglich chirurgischer Maßnahmen identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist (NCT01642641 [99]). In der Studie wird das nicht chirurgische subgingivale Debridement (GMT) verglichen mit einer vereinfachten Form der papillenerhaltenden Lappenbildung sowie mit einer resezierenden parodontalen Lappenbildung einschließlich Rekonturierung des Knochens. Außerdem liefert die im Oktober 2014 abgeschlossene LANAP-Studie [89] aus den USA mit 59 Patienten im Split-Mouth-Design mit 4 Behandlungsarmen neben Auswertungen zur Lasertherapie Ergebnisse zum hier relevanten Vergleich mWLT versus GMT. Die Studie ist potenziell relevant, ohne nähere Angaben ist aber nicht ersichtlich, ob beispielsweise die Abhängigkeit von Daten berücksichtigt worden ist. Deshalb wird für den Abschlussbericht eine Autorenanfrage durchgeführt.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde bezüglich des Vergleichs GMT + Schmelzmatrixderivate versus GMT eine laufende Studie identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist (NCT02551770 [102]). Die Studie aus den USA schließt 50 Teilnehmer ein. Eine Studie dieser Größe könnte einen so großen Einfluss haben, dass sich das Fazit ändern könnte, da in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie im Split-Mouth-Design (Giannopoulou 2006 [64,69]) nur 16 Patienten eingeschlossen worden waren.

Des Weiteren wurde in den öffentlich zugänglichen Studienregistern bezüglich des Vergleichs GMT + Irrigation mit Antiseptika versus GMT eine 4-armige niederländische Studie im Full-Mouth-Design identifiziert, die potenziell relevant ist (ISRCTN36043780 [103]). Es wurde als ergänzendes Antiseptikum in dieser Studie eine 0,5 % Natriumhypochloritlösung verwendet. Mit 200 geplanten Teilnehmern, also 50 Teilnehmern pro Behandlungsarm, könnte die Studie einen so großen Einfluss haben, dass sie das Fazit verändern könnte, da die für die Nutzenbewertung eingeschlossene 3-armige Studie (Krück 2012) nur 51 Teilnehmer im Full-Mouth-Design randomisiert hatte. Die im Studienregister identifizierte Studie wurde im August 2013 beendet. Ergebnisse wurden bisher im Registereintrag nicht berichtet. Deshalb wird für den Abschlussbericht eine Autorenanfrage durchgeführt.

Schließlich wurde eine zurzeit laufende chinesische Studie identifiziert (NCT02523651 [104]), die die Einschlusskriterien für Fragestellung 2d erfüllt. Sie untersucht eine lokale Stammzelleninjektion im Bereich der parodontalen Defekte im Anschluss an die GMT versus GMT plus Placeboinjektion ohne Stammzellen in dem betroffenen Bereich.

Fragestellung 3a

In der Studienregisterrecherche wurden für die Fragestellung 3a 3 Studien [105-107] identifiziert, bei denen die Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da noch keine Vollpublikationen vorliegen. Laut der Registereinträge wurden alle 3 Studien bereits abgeschlossen.

Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit chronischer oder aggressiver Parodontitis wurden in der ABPARO-Studie [105] eingeschlossen. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurde die GMT in Kombination mit einer Gabe von Amoxicillin und Metronidazol für 7 Tage durchgeführt; in der Kontrollgruppe wurde eine GMT plus Placeboverabreichung durchgeführt. Das Attachmentlevel wurde als Endpunkt angegeben. Zur Studie liegen Ergebnisse vor, die nach dem Recherchedatum des vorliegenden Berichts publiziert wurden. Die Ergebnisse werden ggf. im Abschlussbericht berücksichtigt.

Das Attachmentlevel wurde ebenso in der in den USA durchgeführten Studie (NCT00066001 [106]) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten älter als 35 Jahre mit Parodontitis. Die Studie hatte 4 Untersuchungsarme. In dem für die Fragestellung 3a relevanten Untersuchungsarm wurde als Prüfintervention eine GMT in Kombination mit Metronidazol durchgeführt. Die Studie hatte eine Laufzeit von 2 Jahren und wurde 2009 abgeschlossen.

Die andere in den USA durchgeführte Studie (NCT00016835 [107]) schloss Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und vorhandener Parodontitis ein. Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten eine GMT in Kombination mit Metronidazol und Doxycyclin. Aus der Beschreibung der Endpunkte geht nicht hervor, ob der Endpunkt Parodontitislevel für den vorliegenden Bericht relevant ist. Das Studienende wurde für Oktober 2008 erwartet.

Da für beide Studien bisher keine Ergebnisse veröffentlicht wurden, werden für den Abschlussbericht Autorenanfragen durchgeführt.

Fragestellung 3b

Es konnten keine Studien zu der Fragestellung in den öffentlich zugänglichen Studienregistern identifiziert werden.

Fragestellung 3c

Es konnten keine Studien zu der Fragestellung in den öffentlich zugänglichen Studienregistern identifiziert werden.

Fragestellung 4

Es wurden 2 Studien in den öffentlichen Studienregistern identifiziert, die potenziell relevant sind: die laufende IQuaD-Studie [108] aus Großbritannien und eine abgeschlossene Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen (NCT00066001 [106]).

Zur laufenden IQuaD-Studie wurde eine Autorenanfrage gestellt (vgl. hierzu A3.1.2.5). In dieser Studie werden die Patienten in 6 Behandlungsarme randomisiert. Die Interventionsstrategien der Behandlungsarme setzten sich zusammen aus einer Kombination aus Mundhygieneinstruktionen (personalisierte Mundhygieneinstruktion versus Routineinstruktion) vor der GMT und verschiedener Frequenzen einer parodontalen Instrumentierung (PI) während der Nachsorge (keine PI, PI alle 6 Monate bzw. PI alle 12 Monate). Die Studie hat eine Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren mit jährlichen Auswertungszeitpunkten, die Veröffentlichung ist für das Jahr 2017 geplant.

Die im Dezember 2009 abgeschlossene 4-armige US-amerikanische Studie untersuchte u. a. alleiniges SRP versus SRP + wöchentliche professionelle supragingivale Zahnreinigung (PZR). Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 Jahre, jedoch ist nicht ganz klar, ob während der gesamten Nachbeobachtungszeit die PZR stattgefunden hat oder nur während der ersten 3 Monate nach Therapie. Deshalb wird für den Abschlussbericht eine Autorenanfrage durchgeführt.

A3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

Für den Vergleich der GMT mit keiner Behandlung konnten 3 Studien eingeschlossen werden.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 24 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 25 und die Interventionen in Tabelle 26.

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Gomes 2014	SM	25	Brasilien, 05/2008 – 10/2009	15 Monate (ca. 12 Monate nach Therapie)	CAL
Polansky 2003	SM	29	Österreich, k. A.	17 Monate (12 Monate nach Therapie)	Symptomatische Gingivitis/Blutung (PBI)
Zhou 2014	FM	60	China, 03/2007 – k. A.	12 Monate 2 Jahre	CAL Symptomatische Gingivitis/Blutung (BI)

a: Es werden nur die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für welche Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.

CAL: Attachmentlevel; BI: Bleeding Index (Blutungsindex); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); k. A.: keine Angabe; PBI: Papillary Bleeding Index (Blutungsindex); SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	AgP oder ChP (md bis fg)	Studienabbrecher n (%)
Gomes 2014					
SGS + SRP	25	47 (6 ^a)	72 / 28 ^b	ChP (k. A.)	5 (20)
SGS					
Polansky 2003					
SGS + SRP	29	55 [38; 75] ^d	72 / 28	ChP ^c (k. A.)	k. A.
SGS					
Zhou 2014					
SRP	20	64 (9)	20 / 80	ChP (k. A.)	0 (0)
Keine Behandlung	20	68 (8)	20 / 80	ChP (k. A.)	2 (10) ^e

a: Keine Angaben zum verwendeten Streuungsmaß; es wird davon ausgegangen, dass es sich um die SD handelt.

b: eigene Berechnung

c: Originalbezeichnung in der Studie: „adults Parodontitis“

d: [Min; Max]

e: nach 2 Jahren; nach 1 Jahr ein Patient (5 %)

AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; fg: fortgeschrittene Parodontitis; k. A.: keine Angabe; md: moderate Parodontitis; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich

Tabelle 26: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
Gomes 2014	SGS + SRP	SGS
Polansky 2003	Gruppe 1: Vorbehandlung: MHI; SGS inklusive Politur Therapie: Deep Scaling (entspricht SRP); Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen Nachsorge: MHI und Remotivation nach 3 und 6 Monaten	Gruppe 2: Vorbehandlung: MHI ;SGS inklusive Politur Therapie: Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen Nachsorge:MHI und Remotivation nach 3 und 6 Monaten
Zhou 2014 ^a	Gruppe 1: Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP (Handinstrumente + Ultraschall) Nachsorge: SRP nach 6, 12 und 24 Monaten	Gruppe 2: Vorbehandlung: MHI Therapie: keine Nachsorge: nach 6, 12 und 24 Monaten keine parodontale Behandlung
a: Die in der Studie berichtete Gruppe 3 (SGS + Mundhygieneanweisungen) entspricht nicht den Fragestellungen des Berichts und wird nicht dargestellt. MHI: Mundhygieneinstruktionen; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (mechanische Therapie)		

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Gomes 2014	ja	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Polansky 2003	unklar	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Zhou 2014	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

A3.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Es lagen verwertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Attachmentlevel und symptomatische Gingivitis/Blutung vor.

A3.2.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung

In Tabelle 28 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/Blutung (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Polansky 2003	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch ^a
Zhou 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^b

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene; das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene besteht außerdem aufgrund unklarer Verblindung des Endpunkterhebers sowie unklarer Umsetzung des ITT-Prinzips.
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung lagen Daten, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI [81]), mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Darüber hinaus lagen Daten, gemessen über den Blutungsindex (BI) [82], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Zhou 2014) für die Zeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor (vgl. Tabelle 29).

Abbildung 2 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der 12-Monats-Ergebnisse. Da in den Studien unterschiedliche Indizes zur Messung verwendet wurden und um die Relevanz des Effekts beurteilen zu können, wurde Hedges' g als Effektmaß herangezogen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,64 [-1,14; -0,14]; p = 0,013). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, ließ sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist [83]. Für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung wird in Zhou 2014 ein statistisch signifikanter und auch deutlich relevanter Effekt berichtet (Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,04; -0,66]; p < 0,001).

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung für den Zeitraum bis 2 Jahre nach Behandlung abgeleitet werden.

Tabelle 29: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung (Fragestellung 1)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Hedges' g [95 %- KI]; p-Wert
Polansky 2003^c					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
SGS + SRP	29	2,4 (1,1)	0,7 ^d (0,6)	-1,7 (k. A.)	k. A.
SGS	29	2,0 (1,1)	1,0 ^d (0,8)	-1,0 (k. A.)	
Zhou 2014^e					
<i>12 Monate (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	2,33 (0,54)	2,11 (0,40)	k. A.	k. A.
Keine Behandlung	20	2,35 (0,57)	2,57 (0,55)	k. A.	
<i>2 Jahre (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	2,33 (0,54)	1,64 (0,50)	k. A.	-1,35 [-2,04; -0,66]; < 0,001 ^f
Keine Behandlung	20	2,35 (0,57)	2,35 (0,53)	k. A.	

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.
 c: PBI nach Saxer et al. 1977 [81]; Score 0-4; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Blutung.
 d: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn
 e: BI nach Mazza et al. 1981 [82]; Score 0-5; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.
 f: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert
 BI: Blutungsindex; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PBI: Papillenblutungsindex; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)

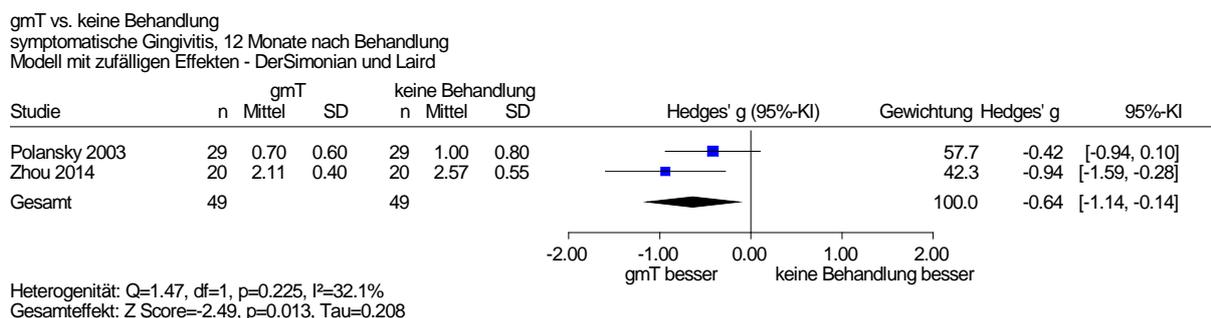


Abbildung 2: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung – Wert 12 Monate nach Behandlung; GMT versus keine Behandlung (Effektmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz); Fragestellung 1

A3.2.3.2 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

In Tabelle 30 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Gomes 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Zhou 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
 ITT: Intention to treat

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in den 2 Studien (Gomes 2014, Zhou 2014) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Werten 12 Monate bzw. 2 Jahre nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 31). Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung war nicht sinnvoll, da sich zwischen den Studienergebnissen bedeutsame Heterogenität zeigte ($p = 0,094$).

Aus den in Gomes 2014 berichteten Angaben pro Behandlungsgruppen ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: $-0,54 [-1,16; 0,08]$). Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine Studie im Split-Mouth-Design handelte. Eine korrekte Schätzung der Effektvarianz war aufgrund unbekannter Abhängigkeiten in den Daten nicht möglich. Gomes 2014 selbst gibt an, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag, allerdings ohne weitere Angaben zum Effekt und zu seiner Varianz.

In der Studie Zhou 2014 war nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen: Es wurde ein im Mittel 1,47 mm großer Unterschied im Attachmentlevel zugunsten der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung beobachtet (MD [95 %-KI]: -1,47 [-2,36; -0,58]). Dieser Effekt wird zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre bestätigt (MD [95 %-KI]: -1,57 [-2,45; -0,69]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 31). Der genaue Grund für die Heterogenität zwischen den Studienergebnissen nach 12 Monaten blieb unklar.

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1)

Studie Auswertungs- zeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p- Wert
Gomes 2014					
<i>15 Monate (12 Monate nach Therapie) (Auswertung aller Zähne eines bzw. zweier Quadranten)</i>					
SGS + SRP	Messstellen von 25 Patienten	3,34 (0,28 ^c)	2,48 (0,22 ^c)	k. A.	k. A.; < 0,05 ^d
SGS	Messstellen von 25 Patienten	3,50 (0,23 ^c)	3,02 (0,23 ^c)	k. A.	
Zhou 2014					
<i>12 Monate (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	4,58 (1,72)	4,02 (1,27)	k. A.	k. A.; < 0,001 ^e
Keine Behandlung	20	5,27 (1,69)	5,49 (1,59)	k. A.	
<i>2 Jahre (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	4,58 (1,72)	3,86 (1,07)	k. A.	-1,57 [-2,45; -0,69]; < 0,001 ^f
Keine Behandlung	20	5,27 (1,69)	5,43 (1,61)	k. A.	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn. c: SE; Huber-White's Sandwich-Schätzer zur Berücksichtigung von Abhängigkeiten d: Bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; Wald-Test e: Bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; aus Kovarianzanalyse mit Adjustierung bzgl. Werten zu Studienbeginn f: Bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)					

gmT vs. keine Behandlung
 Attachmentlevel, 12 Monate nach Behandlung
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

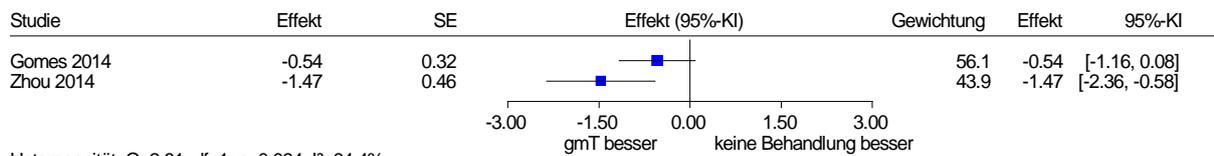


Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – Wert 12 Monate nach Behandlung in mm; GMT versus keine Behandlung (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 1

A3.2.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung für den Zeitraum bis 2 Jahre nach Behandlung.

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse, die denen für den Endpunkt symptomatische Gingivitis widersprachen. Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

A3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser

Es wurden 2 Vergleiche untersucht, für die insgesamt 5 Studien eingeschlossen werden konnten:

- Laser versus GMT (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010, Schwarz 2003) und
- GMT + Laser versus GMT (Lai 2009, Lopes 2010, Sanz-Sanchez 2015).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in der folgenden Tabelle 32 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 33 und die Interventionen in Tabelle 34.

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Rekrutierungs- zeitraum	Relevante Auswertungs- zeitpunkte	Endpunkte ^a
Laser versus GMT					
<i>Krohn-Dale 2012</i>	SM	15	Norwegen 11/2007 – 09/2008	12 Monate	CAL
<i>Schwarz 2003</i>	SM	20	Deutschland, k. A.	12 Monate 2 Jahre	Symptomatische Gingivitis/GI
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
<i>Lai 2009</i>	SM	16	Hongkong, k. A.	12 Monate	CAL
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>	FM	40	Spanien, 12/2008 – 12/2009	12 Monate	CAL
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT					
<i>Lopes 2010</i>	SM	21	Brasilien 2003 – 2005	12 Monate	CAL
a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)					

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Laser versus GMT					
<i>Krohn-Dale 2012^c</i>					
ER:YAG-Laser	15	58 (9) ^d	20 / 80	ChP	0 (0)
SRP					
<i>Schwarz 2003^c</i>					
ER:YAG-Laser	20	54 [28; 79] ^e	70 / 30	k. A.(fg)	0 (0)
SRP					
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
<i>Lai 2009^c</i>					
SGD + He-Ne-Laser	16 ^f	44 ^g [33; 57] ^e	87 / 13 ^g	ChP (md bis fg)	2 (13) ^{g, h}
SGD					
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>					
SRP +ER:YAG-Laser	19	49 [37; 71] ^e	63 / 37	ChP (1 bis md)	2 (11)
SRP	21	57 [39; 71] ^e	76 / 24	ChP (1 bis md)	1 (5)
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT					
<i>Lopes 2010^c</i>					
ER:YAG-Laser	21	43 [31; 55] ^e	67 / 33	ChP	2 (10)
SRP + ER:YAG-Laser					
SRP					
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben c: Abgaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design. d: eigene Berechnung aus individuellen Patientendaten e: [Min; Max] f: s. o., relevante Abweichung zwischen den randomisierten Patienten und denen, für die die Baseline-Angaben vorliegen g: Angaben beziehen sich auf die 14 ausgewerteten Patienten. h: Zusätzlich ging 1 / 28 Site in der Kontrollgruppe verloren, da Zahn nach Trauma extrahiert werden musste. AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; fg: fortgeschritten; GMT: geschlossene mechanische Therapie; l: leicht; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: subgingivales Debridement; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich					

Tabelle 34: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Intervention	Vergleich
Laser versus GMT		
<i>Krohn-Dale 2012</i>	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: supragingivale Reinigung; MHI Therapie: Er:YAG-Laser mit deaktivierter Feedback-Option, Behandlung bis Wurzel gereinigt und geglättet Nachsorge: MHI und erneute Behandlung entsprechend Gruppeneinteilung zu Monat 3, 6, und 9	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: zunächst Ultraschall-Debridement, dann Wurzelglättung durch Handinstrumentierung Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Schwarz 2003</i>	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: 4 Wochen vor Therapie MHI und supragingivale Zahnreinigung (PZR) sowie zu Baseline Therapie: ER:YAG-Laser-Behandlung, bis Wurzeloberflächen sauber und glatt erschienen Nachsorge: MHI + PZR nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP mit Handinstrumenten bis Wurzeloberflächen sauber und glatt erschienen Nachsorge: wie in Gruppe 1
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT		
<i>Lai 2009</i>	Gruppe 1: SGD + He-Ne-Laser Nicht chirurgische parodontale Therapie: MHI; supra- und subgingivales Debridement; Low-Power-Lasertherapie mittels He-Ne-Laser Nachsorge: Erfassung des oralen Hygieniezustandes; bei Bedarf Remotivation; SGD wo ST \geq 5 mm	Gruppe 2: SGD Nicht chirurgische parodontale Therapie sowie Nachsorge wie in Gruppe 1. Keine Lasertherapie
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>	Gruppe 1: SRP + ER: YAG-Laser Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP mit Ultraschall; eine Woche später ER:YAG-Laser Applikation in initial moderaten und tiefen Taschen mit aktiviertem Feedback System Nachsorge: Zahnpolitur; Patienten mit CAL von \geq 2 mm an \geq 4 Zähnen oder mit parodontalem Abszess verließen die Studie und erhielten „standard periodontal therapy“.	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, aber ohne Laser-Behandlung
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT		
<i>Lopes 2010^a</i>	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: Lasertherapie, bis Wurzeloberfläche gereinigt und geglättet erscheint Nachsorge: wie in Gruppe 2 Gruppe 3: SRP + ER:YAG-Laser Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: wie in Gruppe 2; im Anschluss 30 Sekunden lang Laserbehandlung Nachsorge: wie in Gruppe 2	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: 6 Monate vor Behandlung 15- oder 30-Tage-Programm zur supragingivalen Plaquekontrolle; MH; Zahnreinigung zu Baseline Therapie: SRP (Handinstrumente) Nachsorge: wöchentliche Zahnreinigung nach Therapie für 4 Wochen
a: Die Studie umfasste insgesamt 4 Studienarme, von denen nur die 3 genannten für diese Fragestellung relevant sind. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; MHI: Mundhygieneinstruktionen; PZR: professionelle Zahnreinigung; SGD: subgingivales Debridement; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe		

A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Laser versus GMT							
Krohn-Dale 2012	ja	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^b
Schwarz 2003	unklar ^a	unklar ^a	nein ^c	nein ^c	ja	ja	hoch ^d
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT							
Lai 2009	ja	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^e
Sanz-Sanchez 2015	ja	ja	nein ^f	nein ^f	ja	ja	hoch ^g
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT							
Lopes 2010	ja	unklar ^a	nein	ja ^h / nein ⁱ	ja	ja	hoch ^j
a: keine Angaben b: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung und fehlender Verblindung von Patienten und Behandlern c: Keine Angaben, aber aus dem Studiendesign geht hervor, dass sowohl Patienten wie auch Behandler wussten, ob ein Laser oder Handinstrumente jeweils zum Einsatz gekommen waren. d: wegen unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz, Unklarheit bezüglich Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie fehlender Verblindung von Patienten und Behandler e: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung und unklarer Verblindung von Patienten und Behandler f: Studie wurde als „single-masked“ bezeichnet, mit verbildetem Endpunkterheber. g: wegen fehlender Verblindung von Patienten und Behandler h: für den Vergleich Laser + SRP versus SRP i: für den Vergleich Laser versus SRP j: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, fehlender Verblindung von Patienten und für den Vergleich Laser versus SRP wegen fehlender Verblindung von Behandler GMT: geschlossene mechanische Therapie							

A3.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Es lagen verwertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten symptomatische Gingivitis/GI und Attachmentlevel vor.

A3.3.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index

Für den Vergleich der alleinigen Lasertherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Schwarz 2003) für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index

In der folgenden Tabelle 36 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI dargestellt.

Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Laser versus GMT						
Schwarz 2003	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
a: keine Angaben zu Patienten-LTFU						
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; LTFU: Lost to Follow-up						

Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index

Laser versus GMT

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse aus einer Studie (Schwarz 2003) für den Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI für die Auswertungszeitpunkte 12 und 2 Jahre nach Therapie. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

Tabelle 37: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Laser versus GMT					
Schwarz 2003^b					
12 Monate					
ER:YAG-Laser	20	1,9 (0,6)	0,4 (0,3)	k. A.	-0,10 [-0,29; 0,09]; 0,298 ^c
SRP	20	1,9 (0,6)	0,5 (0,3)	k. A.	
2 Jahre					
ER:YAG-Laser	20	1,9 (0,6)	1,0 (0,6)	k. A.	-0,10 [-0,48; 0,28]; 0,601 ^c
SRP	20	1,9 (0,6)	1,1 (0,6)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Gingivaler Index nach Löe und Silness [92] Score 0-3; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>c: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); wegen fehlender Angaben keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglich</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

A3.3.3.2 Endpunkt Attachmentlevel

Für beide Vergleiche lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit jeweils mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Attachmentlevel

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel
 (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Laser versus GMT						
Krohn-Dale 2012	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT						
Lai 2009	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch ^a
Sanz-Sanchez 2015	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch ^a
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT						
Lopes 2010	hoch	ja ^d / nein ^e	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: wegen relevant hohen Anteils von nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten (> 10 %) c: weil sich der Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte) d: für den Vergleich Laser + SRP versus SRP e: für den Vergleich Laser versus SRP GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Laser versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 2 Studien (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010) berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 39 und Abbildung 4). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

GMT + Laser versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden

konnten. In Sanz-Sanchez 2015 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,56 [0,50; 4,91]; $p = 0,444$).

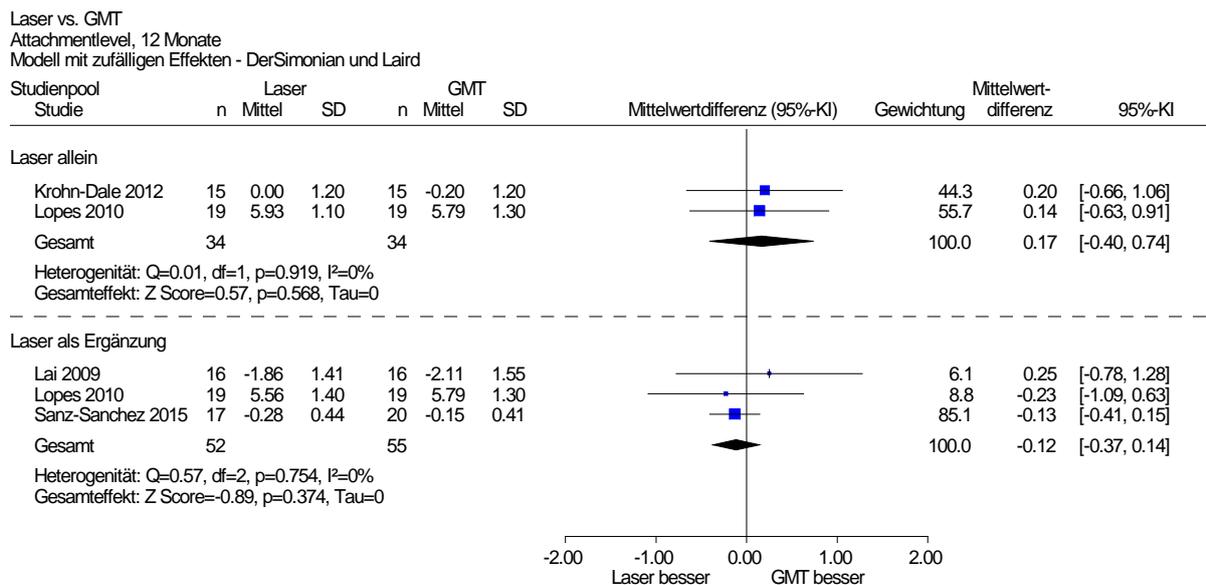
Eine entsprechende Analyse konnte auf Basis von Ergebnissen weiterer Studien nicht vorgenommen werden, weil entweder keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden oder die Studie im Split-Mouth-Design durchgeführt worden war und keine Informationen zu den daraus resultierenden Abhängigkeiten vorlagen.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 3 Studien (Lai 2009, Sanz-Sanchez 2015, Lopes 2010) berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 39 und Abbildung 4). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

Tabelle 39: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Laser versus GMT					
<i>Krohn-Dale 2012 (die je 2 tiefsten, nicht nebeneinanderliegenden Zahnfleischtaschen pro Quadrant eingeschlossen)</i> 12 Monate					
ER:YAG-Laser	15	12,0 (2,1)	12,0 (1,8)	0,0 (1,2)	k. A.[k. A.];
SRP	15	11,9 (2,7)	11,7 (2,8)	-0,2 (1,2)	0,533 ^c
<i>Lopes 2010 (pro Patient 4 nicht nebeneinanderliegende Sites mit Blutung auf Sondierung eingeschlossen, mit je 1 Site pro Behandlungsarm bzw. Quadrant)</i> 12 Monate					
ER:YAG-Laser	19	6,61 (1,1)	5,93 (1,1)	k. A.	k. A.
SRP	19	7,20 (1,3)	5,79 (1,3)	k. A.	
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
<i>Lai 2009 (jeweils nur 2 Sites – je 1 Site Frontzahn und 1 Site Prämolare – pro Behandlungsarm und Patient eingeschlossen)</i> 12 Monate					
SGD + He-Ne-Laser	16	k. A.	k. A.	-1,86 (1,41)	k. A.[k. A.];
SGD	16	k. A.	k. A.	-2,11 (1,55)	0,72 ^d
<i>Lopes 2010 (pro Patient 4 nicht nebeneinanderliegende Sites mit Blutung auf Sondierung eingeschlossen, mit je 1 Site pro Behandlungsarm bzw. Quadrant)</i> 12 Monate					
SRP + ER:YAG-Laser	19	6,71 (1,4)	5,56 (1,4)	k. A.	k. A.
SRP	19	7,20 (1,3)	5,79 (1,3)	k. A.	
<i>Sanz-Sanchez 2015 (für SRP in beiden Gruppen alle Sites eingeschlossen, für Lasertherapie nur Sites mit Sondierungstiefe ≥ 4,5 mm eingeschlossen, Auswertung über alle Sites)</i> 12 Monate					
SRP + Er:YAG-Laser	17	3,8 (0,74)	3,44 (0,63)	-0,28 (0,44)	k. A.
SRP	20	3,77 (0,46)	3,57 (0,58)	-0,15 (0,41)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: aus Varianzanalyse mit Messwiederholungen					
d: Bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Gruppen; es liegen auch Analysen aus einem GEE-Modell vor: -0,11 [-0,72; 0,51]; 0,737.					
GEE: Generalized Estimate Equation Analysis; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: subgingivales Debridement; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)					



Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Laser versus GMT und GMT + Laser versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2a – Laser

A3.3.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Laser versus GMT

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

GMT + Laser versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Responderanalyse vor, aus der sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT ergab.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

A3.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

Für den Interventionsbereich photodynamische Therapie innerhalb der Fragestellung 2 konnten 3 Studien zu 2 Vergleichen eingeschlossen werden, es sind dies die Vergleiche

- GMT + PDT versus GMT (Carvalho 2015, Lulic 2009) und
- GMT + Kombinationstherapie aus photodynamischem Laser (PAT) und PDT versus GMT (Giannelli 2012).

Die Studie Giannelli 2012 untersuchte eine Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser als Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT (PAT + PDT + GMT versus GMT). Sie unterschied sich daher klinisch von den anderen beiden Studien zur photodynamischen Therapie und wurde im vorliegenden Bericht deswegen getrennt betrachtet.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist jeweils in der folgenden Tabelle 40 und in Tabelle 41 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen jeweils in Tabelle 42 und Tabelle 43, und die Interventionen werden jeweils in Tabelle 44 und Tabelle 45 beschrieben.

A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Rekrutierung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Ergänzende photodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
<i>Carvalho 2015</i>	FM	38	Brasilien, 04/2010 – 08/2012	12 Monate	CAL
<i>Lulic 2009</i>	FM	10	Schweiz, 03/2005 – 07/2006	12 Monate	CAL
a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; PDT: photodynamische Therapie; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)					

Tabelle 41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Rekrutierung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT					
<i>Giannelli 2012</i>	SM	26	Italien, 01/2009 – 04/2010	12 Monate	CAL
<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAT: photoablative Therapie; PDT: photodynamische Therapie; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)</p>					

Tabelle 42: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Ergänzende photodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
<i>Carvalho 2015</i>					
SRP + PDT	19	48 (10) ^c	61 ^d / 39	ChP	1 (5)
SRP + Sham-PDT	19	52 (8) ^c	37 ^d / 63	ChP	3 (16)
<i>Lulic 2009</i>					
SRP + PDT	5	56 [44; 74] ^e	40 / 60	ChP ^f	0 (0)
SRP + Sham-PDT	5	52 [40; 57] ^e	20 / 80	ChP ^f	0 (0)
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung von Prozentangaben</p> <p>c: Keine Angaben zum verwendeten Streuungsmaß; es wird davon ausgegangen, dass es sich um die SD handelt.</p> <p>d: Prozentzahlen aus der Publikation übernommen</p> <p>e: [Min; Max]</p> <p>f: mit Resttaschen ≥ 5 mm</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; GMT: geschlossene mechanische Therapie; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PDT: photodynamische Therapie; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich</p>					

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT					
<i>Giannelli 2012^c</i>					
PAT + PDT + SRP					
vs. Sham-PAT + Sham-PDT + SRP	26	47 [25; 65] ^d	43 / 57	ChP	0 (0)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung von Prozentangaben c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design d: [Min; Max] AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; GMT: geschlossene mechanische Therapie; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PAT: photoablative Therapie; PDT: photodynamische Therapie; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich					

Tabelle 44: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Intervention	Vergleich
Ergänzende photodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT		
<i>Carvalho 2015</i>		
	Gruppe 1: SRP + PDT Vorbehandlung: MHI, SRP Therapie: PDT mit Methylenblau als Photosensitizer 45 Tage nach SRP; Wiederholung nach 3, 6 und 9 Monaten nach initialer Behandlung Nachsorge: MH-Remotivation; Plaque- und Zahnsteinentfernung	Gruppe 2: SRP + Sham-PDT Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Sham-Laser-Behandlung wie in Gruppe 1, aber Salzlösung statt Methylenblau zur Taschenspülung, Laser nicht eingeschaltet Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Lulic 2009</i>		
	Gruppe 1: SRP + PDT Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP an Sites mit ≥ 5 mm ST mit Handinstrumenten, gefolgt von PDT (Laser) inklusive Photosensitizer; Prozedur wurde wiederholt an Tag 0, 1, 2, 7 und 14. Nachsorge: MHI nach 1, 3, 6 und 12 Monaten sowie Prophylaxemaßnahmen (Zahnreinigung)	Gruppe 2: SRP + Sham-PDT Vorbehandlung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, jedoch war Laser in „light mode“, d. h. nicht kompatibel mit Photosensitizer (d. h., PDT war nicht wirksam)
GMT: geschlossene mechanische Therapie; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktionen; PDT: photodynamische Therapie; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe		

Tabelle 45: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	Intervention	Vergleich
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT		
<i>Giannelli 2012</i>		
	Gruppe 1: PA und PD Dioden-Laser + SRP Phase I MHI, supragingivale Prophylaxemaßnahmen Phase II PA Lasertherapie: Deepithelisierung durch Vaporisierung mit Hot-Tip-Diodenlaser unter Berührung der Gingiva, im Anschluss SRP Phase III (ca. 1. Woche später) PD Lasertherapie mit dem gleichen Laser, andere Einstellung Wiederholung der Behandlung bis zur Normalisierung der zytodiagnostischen Parameter (wöchentlich, 4 bis 10 Applikationen) Nachsorge: keine	Gruppe 2: Sham-Laser + SRP wie in Gruppe 1, jedoch mit ausgeschaltetem Laser Nachsorge: keine
GMT: geschlossene mechanische Therapie; MHI: Mundhygieneinstruktionen; PA: photoablativ; PD: photodynamisch; PA: photoablativ; PAT: photoablative Therapie; PD: photodynamisch; PDT = photodynamische Therapie; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)		

A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist jeweils in Tabelle 46 und
 Tabelle 47 dargestellt.

Tabelle 46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Ergänzende photodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT							
Carvalho 2015	ja	ja	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
Lulic 2009	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: keine Angaben b: wegen unklarer Verblindung von Patienten und Behandlern GMT: geschlossene mechanische Therapie; PDT: photodynamische Therapie							

Tabelle 47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT							
Giannelli 2012	unklar ^a	ja	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
a: keine Angaben b: wegen unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz und unklarer Verblindung von Behandlern GMT: geschlossene mechanische Therapie; PAT: photoablativ Therapie; PDT: photodynamische Therapie							

A3.4.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.4.3.1 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Attachmentlevel

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist jeweils in Tabelle 48 und in Tabelle 49 dargestellt.

Tabelle 48: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Carvalho 2015	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch ^b
Lulic 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: wegen relevant hohen Anteils von nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten (> 10 %), der sich zudem zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte) b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; PDT: photodynamische Therapie						

Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung , Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT						
Giannelli 2012	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; PAT: photoablative Therapie; PDT: photodynamische Therapie						

Ergebnisse zu Attachmentlevel

GMT + PDT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Lulic 2009 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,19 [0,16; 9,14]; p = 0,867).

Eine entsprechende Analyse konnte auf Basis von Ergebnissen der weiteren Studie nicht vorgenommen werden, weil keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden.

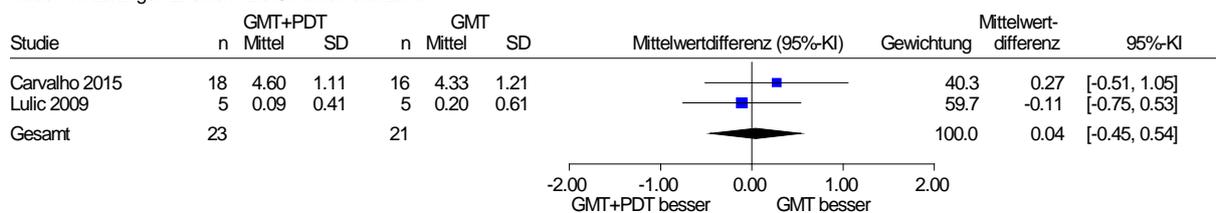
Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 2 Studien (Carvalho 2015, Lulic 2009) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn beziehungsweise auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 50 und Abbildung 5). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

Tabelle 50: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende photodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
<i>Carvalho 2015 (alle erkrankten Sites mit Taschentiefe ≥ 4 mm)</i> 12 Monate					
SRP + PDT	18	5,56 (0,83)	4,60 (1,11)	-0,96 (k. A.)	k. A.; 0,09 ^c
SRP + Sham-PDT	16	5,87 (1,39)	4,33 (1,21)	-1,54 (k. A.)	
<i>Lulic 2009 (alle erkrankten Sites mit Taschentiefe ≥ 5 mm)</i> 12 Monate					
SRP + PDT	5	6,70 (2,17)	6,79 (2,37)	0,09 (0,41)	k. A.; > 0,05 ^d
SRP + Sham-PDT	5	7,55 (1,73)	7,76 (1,66)	0,20 (0,61)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn. c: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; aus Varianzanalyse d: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Mann-Whitney-Test GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; PDT: photodynamische Therapie; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)					

GMT+PDT vs. GMT
 Attachmentlevel, 12 Monate
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $I^2=0\%$, $p=0.463$, $Q=0.54$, $df=1$
 Gesamteffekt: Z Score=0.17, $p=0.865$, Tau=0

Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; GMT + PDT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

GMT + PAT + PDT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Giannelli 2012) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 51). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt: Nach 12 Monaten wird unter der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 1,7 mm größerer Attachmentgewinn erzielt (MD [95 %-KI]: -1,7 [-1,81; -1,59]; $p < 0,001$).

Tabelle 51: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie Auswertungszeitpunkt und (Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungszeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT					
<i>Giannelli 2012 (anscheinend alle Zähne pro Quadrant eingeschlossen) 12 Monate</i>					
PAT + PDT + SRP	26	5,6 (0,2 ^c)	3,1 (0,2 ^c)	k. A.	-1,7 [-1,81; -1,59]; < 0,001 ^d
Sham-PAT + Sham-PDT + SRP	26	5,6 (0,2 ^c)	4,8 (0,2 ^c)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: SE</p> <p>d: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; t-Test; eigene Berechnung von 95 %-KI; keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAT: photoablative Therapie; PDT: photodynamische Therapie; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standardfehler; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

A3.4.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

GMT + PDT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Responderanalyse vor, aus der sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT ergab.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT.

GMT + PAT +PDT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Kombinationstherapie aus photoablativem und photodynamischem Laser im Vergleich zur GMT.

A3.5 Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Für den Interventionsbereich chirurgische Maßnahmen konnten Studien zu 3 Maßnahmen mit insgesamt 4 Vergleichen eingeschlossen werden, es sind dies die Vergleiche:

Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

Hiermit ist die offene mechanische Therapie unter Verwendung der modifizierten Widmanlappentechnik (mWLT) gemeint.

- mWLT versus GMT
(Becker 2001, Polansky 2003, Serino 2001, Wennström 1986)
- GMT + mWLT versus GMT
(Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981, Ramfjord 1987)

Chirurgische Taschenelimination (CTE)

- GMT + CTE versus GMT
(Knowles 1979, Ramfjord 1987)

Osteoplastik

- Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT
(Becker 2001)

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in der folgenden Tabelle 52 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 53 und die Interventionen in Tabelle 54.

Tabelle 52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
mWLT versus GMT					
<i>Polansky 2003</i>	SM	29	Österreich, k. A.	17 Monate (12 Monate nach Therapie)	Symptomatische Gingivitis/Blutung (PBI)
<i>Serino 2001</i>	FM	64	Schweden, 1979 – 1985 ^b	12 Monate	Zahnverlust CAL
<i>Wennström 1986</i>	SM	16	Schweden, 1979 – 1980 ^b	2 Jahre 5 Jahre	CAL
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT					
<i>Mdala 2012</i>	FM	231 ^c	USA/Schweden, 03/1999 – 01/2004	12 Monate 18 Monate 2 Jahre	CAL
<i>Pihlstrom 1981</i>	SM	17	USA; k. A.	12 Monate 2 Jahre 3 Jahre	CAL
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
<i>Becker 2001</i>	SM	16	USA, k. A.	12 Monate 5 Jahre	Symptomatische Gingivitis/GI CAL
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT					
<i>Ramfjord 1987</i>	SM	90	USA, k. A.	12 Monate 2 Jahre 3 Jahre 4 Jahre 5 Jahre	CAL
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT					
<i>Knowles 1979</i>	SM	82 ^d	USA, ab 07/1966 ^e	12 Monate 2 Jahre 3 Jahre	CAL
<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: Rekrutierungszeitraum</p> <p>c: Angabe aus der Publikation von Goodson et al. 2012 [54]. Laut Mdala et al. 2012 [57] waren es 229 Patienten. Diese Studie enthielt 8 Behandlungsarme, nur 2 davon sind für die Fragestellung 2 relevant, mit insgesamt 44 Patienten.</p> <p>d: Patienten mit abgeschlossener parodontaler Therapie, Anzahl randomisierter Patienten unklar</p> <p>e: Rekrutierungsbeginn</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CTE: chirurgische Taschenelimination; FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; PBI: Papillenblutungsindex; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
mWLT versus GMT					
<i>Polansky 2003^c</i>					
mWLT	29	55 [38; 75] ^e	72 / 28	ChP ^f	k. A.
Deep Scaling ^d					
<i>Serino 2001</i>					
mWLT	32	46 (7)	43 / 57	k. A. (fg)	11 (34) ^g
SRP	32	44 (9)	52 / 48	k. A. (fg)	16 (50) ^g
<i>Wennström 1986^e juvenile Gruppe</i>					
mWLT	11	17 (2 ^h)	45 / 55	AgP ⁱ	0 (0)
SRP					
<i>Wennström 1986^e postjuvenile Gruppe</i>					
mWLT	5	27 (2 ^h)	80 / 20	AgP ⁱ	0 (0)
SRP					
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT					
<i>Mdala 2012^j</i>					
SRP + mWLT	27	48 (8)	43 / 57	ChP (md bis fg)	6 (22) ^k
SRP	28	46 (12)	48 / 52	ChP (md bis fg)	5 (18) ^k
<i>Pihlstrom 1981</i>					
SRP + mWLT	17	43 [22; 59] ^e	76 / 24	k. A. (md bis fg)	k. A.
SRP					
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
<i>Becker 2001^c</i>					
mWLT	16	42 [30; 57] ^e	69 / 31	ChP ^f (md bis fg)	0 (0)
Osteoplastik (Osseous Surgery)					
SRP					
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT					
<i>Ramfjord 1987</i>					
mWLT	90	45 [24; 68] ^e	59 / 41	k. A. (md bis fg)	k. A.
CTE					
Subgingivale Kürettage					
SRP					

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT					
Knowles 1979					
SRP + mWLT					
SRP + CTE	82 ^m	40 (13)	k. A.	k. A.	18 (22) ⁿ
SRP ^l					
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte).</p> <p>b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design</p> <p>d: tiefes (subgingivales) Scaling</p> <p>e: [Min; Max]</p> <p>f: Angabe in der Publikation lautet Erwachsenenparodontitis, entspricht ChP nach neuer Klassifikation</p> <p>g: für den Zeitraum der 13-jährigen Nachbeobachtung</p> <p>h: eigene Berechnung von SD aus individuellen Patientendaten</p> <p>i: Angabe in Publikation lautet juvenile und postjuvenile Parodontitis, entspricht AgP nach neuer Klassifikation.</p> <p>j: zum Teil diskrepante Angaben in den beiden Publikationen Mdala et al. 2012 [57] und Goodson et al. 2012 [54]; sofern Informationen aus beiden Publikationen vorlagen, wurden Angaben aus Mdala verwendet.</p> <p>k: laut Goodson et al. 2012 [54]</p> <p>l: GMT hier SRP + subgingivale Kürettage</p> <p>m: Patienten mit abgeschlossener parodontaler Therapie, Anzahl randomisierter Patienten unklar</p> <p>n: ausgehend von den 82 Patienten, die die Behandlung abgeschlossen hatten</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; CTE: chirurgische Taschenelimination; fg: fortgeschritten; GMT: geschlossene mechanische Therapie; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis, SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich</p>					

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Intervention	Vergleich
mWLT versus GMT		
<i>Polansky 2003^a</i>	Gruppe 1: mWLT Vorbehandlung: MHI; supragingivales Scaling und Politur Therapie: mWLT; Deep Scaling unter Sicht, d. h. offene Kürettage und Wurzelglättung; Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen. Nachsorge: MHI; Remotivation nach 3 und 6 Monaten	Gruppe 2: Deep Scaling Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Deep Scaling (geschlossene Behandlung) durch Dentalhygienikerin; Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen. Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Serino 2001</i>	Gruppe 1: mWLT Vorbehandlung: MHI Therapie: in 4 bis 6 Sitzungen chirurgische Behandlung innerhalb von 2 Monaten mit mWLT; Spülen mit 0,2 % CHX-Lösung ab erster chirurgischer Behandlung 2-mal täglich für 2 Monate Nachsorge: 3- bis 4-mal im Jahr sorgfältige UPT; Plaque-Kontrolle; bei Bedarf MHI; Remotivation, erneute subgingivale Instrumentierung bei Zähnen mit Blutung auf leichte Sondierung und ST \geq 5 mm	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP in 4 bis 6 Sitzungen innerhalb von 2 Monaten; Spülen mit 0,2 % CHX-Lösung wie in Gruppe 1 Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Wennström 1986</i>	Gruppe 1: mWLT Therapie: mWLT; Anweisung zur Spülung mit CHX (0,2 %) 2-mal täglich für 60 Sekunden für die Dauer von 4 Wochen postoperativ Nachsorge: postoperativ PZR alle 4 Wochen für 6 Monate; im Anschluss PZR alle 3 Monate 2 Jahre postoperativ: Einstellen der Nachsorge und Übergabe der Patienten in die Obhut ihrer Hauszahnärzte	Gruppe 2: SRP Therapie: zum Zeitpunkt des Nahtentfernens in Gruppe 1 (1 Woche postoperativ) SRP (geschlossene Behandlung); 3 Wochen später 2. Sitzung SRP (geschlossene Behandlung) Nachsorge: wie in Gruppe 1

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT		
<i>Mdala 2012^b</i>	Gruppe 1: SRP + mWLT Vorbehandlung: MHI, Triclosanzahnpasta, elektrische Zahnbürste Therapie: wie in Gruppe 2; zusätzlich nach 3 Monaten mWLT bei Spülung mit 0,12 % CHX-Lösung 2-mal täglich während und für 2 Wochen nach chirurgischer Therapie Nachsorge: nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten: MH-Kontrolle und MHI; beim 12-Monats-Recall SRP an Zähnen mit ST \geq 5 mm und Blutung bei Sondierung	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP in 4 Wochen, währenddessen Spülung mit 0,12 % CHX- Lösung 2-mal täglich Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Pihlstrom 1981</i>	Gruppe 1: SRP + mWLT Vorbehandlung: wie in Gruppe 2, d. h. auch SRP durch Parodontologen Therapie: mWLT Nachsorge: wie in Gruppe 2	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: MHI; okklusale Füllungstherapie oder Beseitigen von Überständen; SRP durch Parodontologen im Training Therapie: keine weitere Therapie Nachsorge: Recall zur Prophylaxe, unterschiedlich häufig, meist 3- bis 4-mal im Jahr: Remotivation; MHI; bei Blutung oder Pus-Entleerung aus Zahnfleischtaschen erfolgte Root Planing,; bei Therapieversagen erfolgten lokale chirurgische Maßnahmen.
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT		
<i>Becker 2001</i>	Gruppe 1: mWLT Vorbehandlung :wie in Gruppe 2 Therapie: mWLT; SRP; Entfernung Granulationsgewebe Nachsorge: wie in Gruppe 2 Gruppe 3 Osseous Surgery (Osteotomie, Ostektomie oder Osteoplastik) Vorbehandlung: wie Gruppe 2 Therapie: interne Gingivektomie; Entfernung Granulationsgewebe; Osteotomie, Ostektomie oder Osteoplastik nach Bedarf Nachsorge: wie in Gruppe 2	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: 2 Sitzungen à 1 Stunde MHI und SRP (gesamter Mund) durch Dentalhygienikerin; Baseline-Erhebung 4 Wochen nach Vorbehandlung Therapie: 4-6 Wochen nach Baseline- Erhebung SRP für 1 Stunde / Sextant durch Parodontologen Nachsorge: 3-monatiges Recall; MH-Check und SRP, Zahnpolitur

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT		
<i>Ramfjord 1987</i>	Gruppe 1: CTE Initiale Hygienephase: MHI, SRP durch Dentalhygienikerin; okklusale Adjustierung; Notversorgung von Zähnen durch Parodontologen Therapie: chirurgische Taschenelimination Nachsorge: erste 3 bis 4 Wochen: wöchentliche Zahnpolitur; Recall für Prophylaxe (PZR) alle 3 Monate inklusive lokaler Fluoridapplikation; Rescaling durch Parodontologen bei Blutung bei leichter Kompression oder bei sehr starker Blutung nach Sondierung Gruppe 2: modifizierte WLT Initiale Hygienephase: wie in Gruppe 1 Therapie: modifizierte WLT Nachsorge: wie Gruppe 1	Gruppe 3: SRP Initiale Hygienephase: wie in Gruppe 1 Therapie: gründliche SRP durch Parodontologen Nachsorge: wie in Gruppe 1 Gruppe 4: subgingivale Kürettage Initiale Hygienephase: wie in Gruppe 1 Therapie: subgingivale Kürettage Nachsorge: wie in Gruppe 1
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT+ mWLT versus GMT + CTE versus GMT		
<i>Knowles 1979</i>	Gruppe 1: mWLT Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: mWLT und OFD Nachsorge: wie in Gruppe 2 Gruppe 3: CTE Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: CTE Nachsorge: wie in Gruppe 2	Gruppe 2: subgingivale Kürettage Vorbehandlung: MHI; SRP; okklusale Korrekturen Therapie: subgingivale Kürettage Nachsorge: Recall alle 3 Monate zur Prophylaxe
a: Die Studie umfasste insgesamt 3 Studienarme, von denen nur die beiden genannten für diese Fragestellung relevant sind. b: Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienarme, von denen nur die beiden genannten für diese Fragestellung relevant sind. CHX: Chlorhexidin; CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktionen; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; OFD: open flap debridement; PZR: professionelle Zahnreinigung; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe; UPT: unterstützende Parodontitistherapie		

A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 55 dargestellt.

Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
mWLT versus GMT							
Polansky 2003	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
Serino 2001	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	nein ^c	hoch ^d
Wennström 1986	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^e
mWLT als Ergänzung GMT + mWLT versus GMT							
Mdala 2012	ja	unklar ^a	nein	nein	nein ^f	ja	hoch ^g
Pihlstrom 1981	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^h
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osseous Surgery versus GMT							
Becker 2001	unklar ⁱ	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^e
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT							
Ramfjord 1987	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^h
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT+ CTE versus GMT							
Knowles 1979	ja	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	nein ^j	hoch ^k
a: keine Angabe b: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie unklarer Verblindung von Patienten und Behandlern c: Intransparenter Patientenfluss. Aufgrund der Prozentangaben in Serino et al. 2001 [61] wird angenommen, dass zum 1-Jahres-Zeitpunkt in jeder der Gruppen 4 Patienten fehlen. Für die Patienten, die bis zum 13-Jahres-Zeitpunkt die Studie abbrachen, gab es keine genaue Angaben zum Abbruchszeitpunkt. d: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz, unklarer Verblindung von Patienten und Behandlern und intransparenten Patientenflusses e: wegen unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz, unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie unklarer Verblindung von Patienten und Behandlern f: diskrepante Angaben in den Publikationen Mdala et al. 2012 [57] und Goodson et al. 2012 [54] g: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, fehlender Verblindung von Patienten und Behandlern sowie Diskrepanzen zwischen den Veröffentlichungen zu dieser Studie h: wegen unklarer Randomisierungssequenz, Unklarheit bezüglich Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie wegen fehlender Verblindung von Patienten und Behandlern i: Es wurde beschrieben, dass die Zuteilung der 3 Behandlungen auf den Ober- oder Unterkiefer per Münzwurf erfolgte, eine Angabe zur Zuteilung der Kieferhälften fehlt. j: intransparenter Patientenfluss k: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, unklarer Verblindung von Patienten und Behandlern sowie intransparenten Patientenflusses CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)							

A3.5.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.5.3.1 Endpunkt Zahnverlust

Für den Vergleich mWLT versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Serino 2001) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Zahnverlust

Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT versus GMT						
Serino 2001	hoch	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	hoch ^c
a: keine Angaben b: wegen fehlender Angaben zum Umgang mit Lost-to-Follow-up-Patienten in relevantem Umfang (> 10 %) c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht						

Ergebnisse zum Zahnverlust

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Zahnverlust lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Serino 2001) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (vgl. Tabelle 57). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 57: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt	N ^a	Anzahl Zähne Studienbeginn MW (SD)	Anzahl Zähne Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
<i>Serino 2001</i> <i>12 Monate</i>					
mWLT	28	18,7 (1,9)	18,2 (2,5)	k. A. (k. A.)	0,70
SRP	28	17,6 (2,5)	17,5 (2,6)	k. A. (k. A.)	[-0,67; 2,07]; 0,309 ^b
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t- Test) GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)					

Für die anderen Vergleiche lagen bezüglich des Endpunktes Zahnverlust keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen chirurgischen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

A3.5.3.2 Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index

Für die Vergleiche der alleinigen mWLT mit der GMT und der Osteoplastik mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Becker 2001) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

In Tabelle 58 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI dargestellt.

Tabelle 58: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT						
Becker 2001	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: keine Angaben b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Tabelle 59 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI. Zu diesem Endpunkt lagen Ergebnisse für die Zeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie aus einer mehrarmigen Studie (Becker 2001) vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Tabelle 59 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI. Es lagen Ergebnisse für die Zeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie aus einer mehrarmigen Studie (Becker 2001) vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 59: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Becker 2001^c 12 Monate					
mWLT	16	1,98 (k. A.)	0,68 (k. A.)	-1,29 (0,64)	-0,13 [-0,56; 0,30]; 0,545 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,75 (k. A.)	-1,16 (0,56)	
Becker 2001^c 5 Jahre					
mWLT	16	1,98 (k. A.)	0,54 (k. A.)	-1,43 (0,67)	-0,07 [-0,65; 0,51]; 0,806 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,56 (k. A.)	-1,36 (0,91)	
Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
Becker 2001^c 12 Monate					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	2,02 (k. A.)	0,61 (k. A.)	-1,40 (0,74)	-0,24 [-0,71; 0,23]; 0,309 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,75 (k. A.)	-1,16 (0,56)	
Becker 2001^c 5 Jahre					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	2,02 (k. A.)	0,43 (k. A.)	-1,58 (0,71)	-0,22 [-0,81; 0,37]; 0,452 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,56 (k. A.)	-1,36 (0,91)	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>c: Gingivaler Index nach Löe und Sillness 1963 [92]; Score 0-3: niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>d: bezieht sich auf Veränderung seit Studienbeginn; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); wegen fehlender Angaben keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglich</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

Für die anderen Vergleiche lagen bezüglich des Endpunktes symptomatische Gingivitis, gemessen über den GI, keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen chirurgischen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

A3.5.3.3 Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung

Für den Vergleich der alleinigen mWLT mit der GMT lagen Daten zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung, gemessen über den PBI [81], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Polansky 2003) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

In Tabelle 60 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung, gemessen über den PBI, dargestellt.

Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/Blutung (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT versus GMT						
Polansky 2003	hoch	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
a: keine Angaben b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Tabelle 61 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/Blutung, gemessen über den PBI.

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/ Blutung (PBI) lagen Ergebnisse für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus einer Studie (Polansky 2003) vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 61: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i> Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Polansky 2003^c <i>17 Monate (12 Monate nach Therapie)</i>					
mWLT ^d	29	2,2 (1,0)	0,8 ^e (0,7)	-1,4 (k. A.)	0,10 [-0,24; 0,44]; 0,561 ^g
Deep Scaling ^f	29	2,4 (1,1)	0,7 ^e (0,6)	-1,7 (k. A.)	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>c: Index nach Saxer et al. 1977 [81]; Score 0-4; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>d: offene Kürettage und Root Planing (Wurzelglättung)</p> <p>e: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn</p> <p>f: tiefes (subgingivales) Scaling</p> <p>g: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); wegen fehlender Angaben keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglich</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)</p>					

Für die anderen Vergleiche lagen bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis, gemessen über die Blutung, keine Daten vor.

Betrachtet man die beiden Operationalisierungen GI und Blutung zum Endpunkt symptomatische Gingivitis zusammen, lässt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der chirurgischen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT ableiten.

A3.5.3.4 Endpunkt Attachmentlevel

Für alle 4 Vergleiche lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus insgesamt 7 Studien vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Attachmentlevel

In der folgenden Tabelle 62 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT versus GMT						
Serino 2001	hoch	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	hoch ^c
Wennström 1986	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^c
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT						
Mdala 2012	hoch	ja	nein ^d	ja	ja	hoch ^c
Pihlstrom 1981	hoch	unklar ^a	nein ^e	ja	ja	hoch ^c
Chirurgische Maßnahmen mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT						
Becker 2001	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^c
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT + subgingivale Kürettage versus GMT						
Ramfjord 1987	hoch	unklar ^a	ja ^f / nein ^g	ja	ja	hoch ^c
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT						
Knowles 1979	hoch	unklar ^a	nein ^h	ja	ja	hoch ^c
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: wegen fehlender Angaben zum Umgang mit Lost-to-Follow-up-Patienten in relevantem Umfang (> 10 %)</p> <p>c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>d: wegen relevant hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %)</p> <p>e: wegen relevant hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %), zudem wurden 31 Zähne von 4 Patienten aus dem SRP-Behandlungsarm nachbehandelt und aus der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>f: für Auswertungszeitpunkt 12 Monate</p> <p>g: wegen relevant hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) für die Auswertungszeitpunkte von 2 Jahren und später</p> <p>h: Es fehlen Angaben zur Anzahl randomisierter Patienten in den Behandlungsgruppen. Zum 12-Monats-Zeitpunkt liegt ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vor. Zum 3-Jahres-Zeitpunkt ist ein relevant hoher Anteil von Patienten nicht in die Auswertung eingegangen (> 10 %). Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten sind nicht verwertbar, da entweder sich der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte) oder mehr als 30 % der randomisierten Patienten nicht in die Auswertung eingingen.</p> <p>CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>						

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie vor, deren Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Serino 2001 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 0,66 [0,25; 1,75]; $p = 0,398$).

Eine entsprechende Analyse konnte auf Basis von Ergebnissen der weiteren Studien nicht vorgenommen werden, weil die Studien im Split-Mouth-Design durchgeführt worden waren und keine Informationen zu den daraus resultierenden Abhängigkeiten vorlagen.

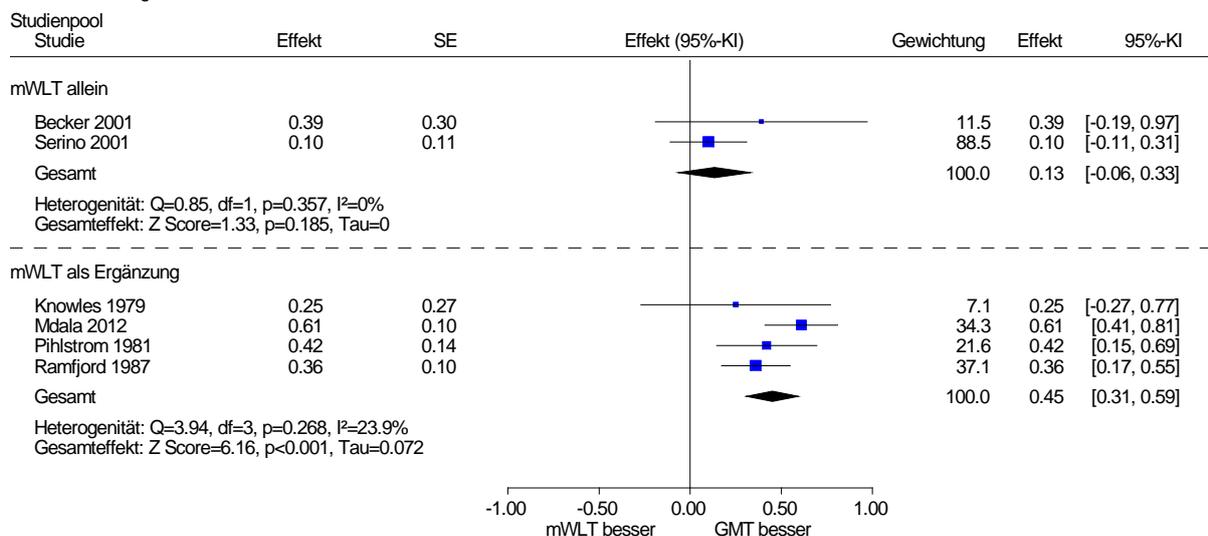
Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 3 Studien (Becker 2001, Serino 2001, Wennström 1986) für verschiedene Auswertungszeitpunkte berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 63). Abbildung 6 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Abbildung 7 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier jeweils 5 Jahre). Es zeigte sich in beiden Auswertungen jeweils kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

Tabelle 63: Ergebnisse zum Attachmentlevel: mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Becker 2001 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4-6 mm; keine Frontzähne)					
12 Monate					
mWLT	16	3,79 (k. A.)	3,71 (k. A.)	-0,10 ^c (1,07)	k. A.
Scaling	16	3,52 (k. A.)	3,03 (k. A.)	-0,49 (0,51)	
Becker 2001 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4-6 mm; keine Frontzähne)					
5 Jahre					
mWLT	16	3,79 (k. A.)	3,49 (k. A.)	-0,30 (1,16)	k. A.
Scaling	16	3,52 (k. A.)	3,22 (k. A.)	-0,28 ^c (0,65)	
Serino 2001 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4-5 mm; nur Frontzähne und Prämolaren eingeschlossen)					
12 Monate					
mWLT	28	k. A.	k. A.	-0,21 (0,4)	k. A. [k. A.]; > 0,05 ^d
SRP	28	k. A.	k. A.	-0,31 (0,4)	
Wennström 1986 (alle erkrankten Sites eingeschlossen)					
juvenile Gruppe					
5 Jahre					
mWLT	11	k. A.	k. A.	-1,18 (0,80)	k. A.
SRP	11	k. A.	k. A.	-1,01 (0,74)	
Wennström 1986 (alle erkrankten Sites eingeschlossen)					
post-juvenile Gruppe					
5 Jahre					
mWLT	5	k. A.	k. A.	-1,88 (0,59)	k. A.
SRP	5	k. A.	k. A.	-1,72 (0,44)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: unerklärte Diskrepanz in der Mittelwertdifferenz zu den Angaben für Studienbeginn und Auswertungszeitpunkt					
d: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn, t-Test					
CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

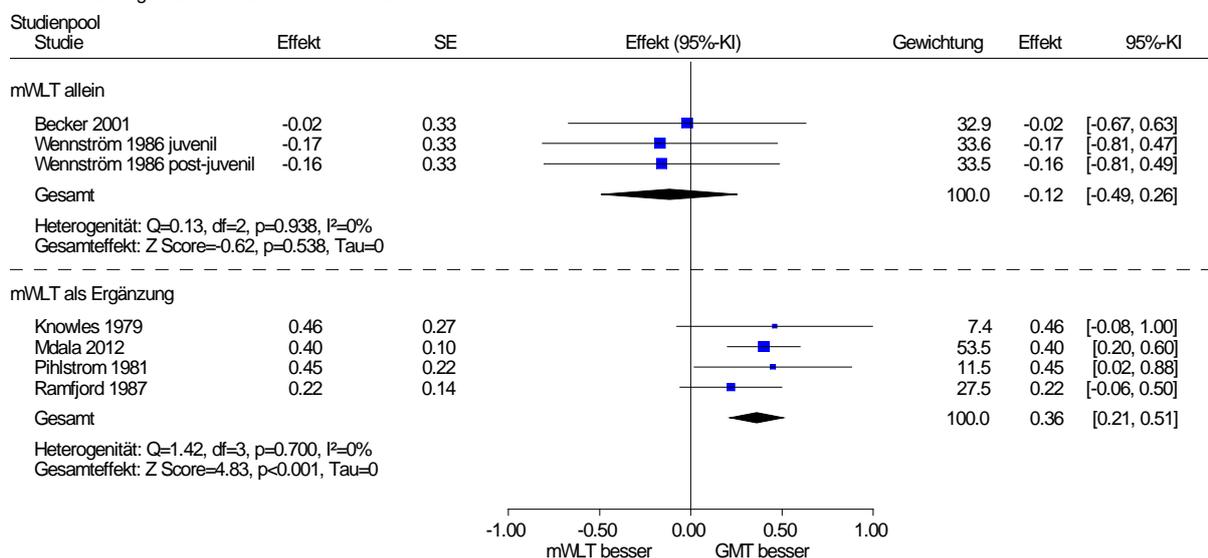
mWLT vs. GMT
Attachmentlevel, 12 Monate
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Effekt basiert auf Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; mWLT versus GMT und GMT + mWLT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

mWLT vs. GMT
Attachmentlevel, 2-5 Jahre
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Effekt basiert auf Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2 bis 5 Jahre nach Behandlung; mWLT versus GMT und GMT + mWLT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

GMT + mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 4 Studien (Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981, Ramfjord 1987) für verschiedene Auswertungszeitpunkte berichteten Mittelwertdifferenzen, die entweder auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden, auf den Werten nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 64). Abbildung 6 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Abbildung 7 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier 2, 3 oder 5 Jahre). Nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Es wurde ein im Mittel 0,45 mm großer Unterschied im Attachmentlevel zuungunsten der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT beobachtet (MD [95 %-KI]: 0,45 [0,31; 0,59]; $p < 0,001$). Dieser Effekt wurde bei Betrachtung der Ergebnisse nach 2 bis 5 Jahren bestätigt: Der Unterschied betrug im Mittel 0,36 mm (MD [95 %-KI]: 0,36 [0,21; 0,51]; $p < 0,001$).

Tabelle 64: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT vs. GMT					
<i>Knowles 1979 (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
<i>12 Monate</i>					
SRP + mWLT	38	k. A.	k. A.	-0,43 (1,31)	k. A.
SRP ^c	49	k. A.	k. A.	-0,68 (1,12)	
<i>Knowles 1979 (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
<i>3 Jahre</i>					
SRP + mWLT	29	k. A.	k. A.	0,02 (1,17)	k. A.
SRP ^c	39	k. A.	k. A.	-0,44 (1,04)	
<i>Mdala 2012 (nur Sites mit einer Sondierungstiefe ≥ 5 mm eingeschlossen)</i>					
<i>12 Monate</i>					
SRP + WLT	Sites von 21 Patienten	6,4 (2,2)	k. A.	k. A.	0,61 [0,40; 0,80] ^d ;
SRP	Sites von 23 Patienten	6,7 (2,8)	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Mdala 2012 (nur Sites mit einer Sondierungstiefe ≥ 5 mm eingeschlossen)					
2 Jahre					
SRP + mWLT	Sites von 21 Patienten	6,4 (2,2)	k. A.	k. A.	0,40 [0,20; 0,60] ^d ; k. A.
SRP	Sites von 23 Patienten	6,7 (2,8)	k. A.	k. A.	
Pihlstrom 1981 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
12 Monate					
SRP + mWLT	14	3,84 (k. A.)	3,76 (k. A.)	k. A. ^e	0,42 (0,14 ^f); 0,01 ^g
SRP	14	3,71 (k. A.)	3,34 (k. A.)	k. A. ^e	
Pihlstrom 1981 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
3 Jahre					
SRP + mWLT	12	3,84 (k. A.)	3,95 (k. A.)	k. A. ^e	0,45 (0,22 ^f); 0,07 ^g
SRP	12	3,71 (k. A.)	3,50 (k. A.)	k. A. ^e	
Ramfjord 1987 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
12 Monate					
SRP + mWLT	89	k. A.	k. A.	0,11 (0,67)	k. A.
SRP	89	k. A.	k. A.	-0,25 (0,61)	
Ramfjord 1987 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
5 Jahre					
SRP + mWLT	72	k. A.	k. A.	0,54 (0,97)	k. A.
SRP	72	k. A.	k. A.	0,32 (0,72)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: SRP + subgingivale Kürettage					
d: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; aus hierarchischer linearer Regressionsanalyse auf Messstellen-Ebene zum Vergleich von insgesamt 8 Behandlungen unter Verwendung von Messungen an 5 Zeitpunkten; adjustiert bezüglich Charakteristika zu Studienbeginn					
e: Es liegen keine numerischen Angaben vor; Angaben aus Abbildungen wurden nicht extrahiert.					
f: SE					
g: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; t-Test					
GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

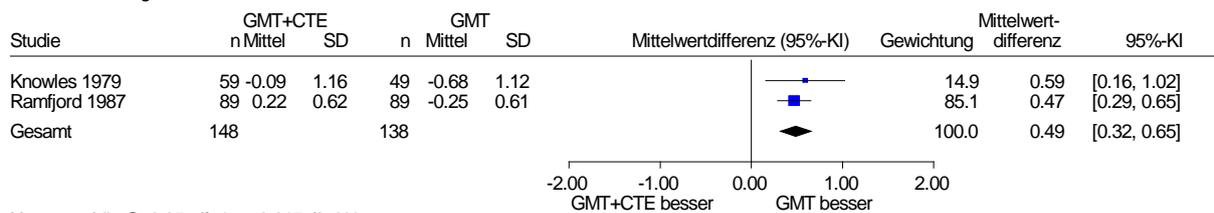
Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurden die in 2 Studien (Knowles 1979, Ramfjord 1987) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 65). Abbildung 8 zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung, Abbildung 9 die der Ergebnisse für den jeweils letzten Auswertungszeitpunkt, für den verwertbare Daten vorlagen und der 18 Monate oder später nach Behandlung lag (hier 3 bzw. 5 Jahre). Nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Es wurde ein im Mittel 0,49 mm großer Unterschied im Attachmentlevel zuungunsten der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT beobachtet (MD [95 %-KI]: 0,49 [0,32; 0,65]; $p < 0,001$). Dieser Effekt wurde bei Betrachtung der Ergebnisse nach 3 bzw. 5 Jahren bestätigt: Der Unterschied betrug im Mittel 0,42 mm (MD [95 %-KI]: 0,42 [0,20; 0,63]; $p < 0,001$).

Tabelle 65: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + chirurgische Taschenelimination versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mmb MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + CTE versus GMT					
Knowles 1979 (alle Zähne eingeschlossen)					
12 Monate					
SRP + CTE	59	k. A.	k. A.	-0,09 (1,16)	k. A.
SRP ^c	49	k. A.	k. A.	-0,68 (1,12)	k. A.
Knowles 1979 (alle Zähne eingeschlossen)					
3 Jahre					
SRP + CTE	55	k. A.	k. A.	0,06 (1,14)	k. A.
SRP ^c	39	k. A.	k. A.	-0,44 (1,04)	
Ramfjord 1987 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
12 Monate					
SRP + CTE	89	k. A.	k. A.	0,22 (0,62)	k. A.
SRP ^c	89	k. A.	k. A.	-0,25 (0,61)	
Ramfjord 1987 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)					
5 Jahre					
SRP + CTE	72	k. A.	k. A.	0,71 (0,76)	k. A.
SRP	72	k. A.	k. A.	0,32 (0,72)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: SRP + subgingivale Kürettage					
CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

GMT+CTE vs. GMT
 Attachmentlevel, 12 Monate
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

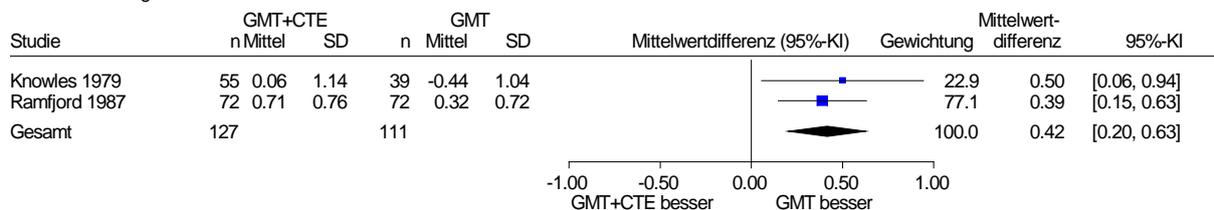


Heterogenität: $Q=0.25$, $df=1$, $p=0.615$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=5.74, $p<0.001$, Tau=0

Veränderung seit Studienbeginn in mm

Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – 12 Monate nach Behandlung; GMT + CTE versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

GMT+CTE vs. GMT
 Attachmentlevel, 3 bzw. 5 Jahre
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.670$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.83, $p<0.001$, Tau=0

Veränderung seit Studienbeginn in mm

Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel – 3 bzw. 5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); GMT + CTE versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Becker 2001) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Veränderungen 12 Monate und 5 Jahre nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 66). Es zeigte sich zu beiden Auswertungszeitpunkten jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 66: Ergebnisse zum Attachmentlevel: Osteoplastik versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Osteoplastik versus GMT					
Becker 2001 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm; keine Frontzähne)					
12 Monate					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	3,83 (k. A.)	3,44 (k. A.)	-0,38 (0,84)	0,11
Scaling	16	3,52 (k. A.)	3,03 (k. A.)	-0,49 (0,51)	[-0,39; 0,61]; 0,658 ^c
Becker 2001 (Sites mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm; keine Frontzähne)					
5 Jahre					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	3,83 (k. A.)	3,63 (k. A.)	-0,20 (0,99)	0,08
Scaling	16	3,52 (k. A.)	3,22 (k. A.)	-0,28 (0,65)	[-0,52; 0,68]; 0,789 ^c
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: bezieht sich auf Veränderung seit Studienbeginn; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); wegen fehlender Angaben keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglich</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

A3.5.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Für die Endpunkte Zahnverlust und symptomatische Gingivitis konnte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Responderanalyse vor, aus der sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT ergab.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT.

GMT + mWLT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT.

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

A3.6 Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

In Fragestellung 2d werden nicht antibiotische Prüfinterventionen im Vergleich zur GMT betrachtet, welche weder zur Lasertherapie noch zur photodynamischen Therapie noch zu den chirurgischen Maßnahmen zu zählen sind. Insgesamt wurden 5 Studien zu 5 unterschiedlichen Maßnahmen als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Folgende Vergleiche wurden untersucht:

- GMT+ EMD versus GMT:
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung zur GMT versus GMT (Giannopoulou 2006 [64,69])
- GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung:
individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (individually tailored oral health educational programme – ITOHEP) als Ergänzung zur GMT, basierend auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und bestehend auf 7 Komponenten, wie in Tabelle 69 beschrieben (Jönsson 2014 [65-67])
- GMT + Irrigation mit Antiseptikum versus GMT + Kontrolllösung (NaCl):
Nach SRP werden die Taschen mit einer Chlorhexidinlösung oder Povidon-Jod-Lösung gespült (Krück 2012 [68])
- Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT (Müller 2014 [70])
- GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT:
Nach SRP wird die Tasche zunächst mit einem CHX-Gel behandelt und anschließend eine Mundspülung mit CHX-Gel für 2 Monate durchgeführt (Santos 2013 [71])

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in der folgenden Tabelle 67 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 68 und die Interventionen in Tabelle 69.

A3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT					
Giannopoulos 2006	SM	16	Schweiz 01/2000 – 12/2000 ^b	12 Monate	CAL
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
Jönsson 2014	FM	113	Schweden 03/2006 – 03/2007 ^b	12 Monate	Symptomatische Gingivitis/GI QoL
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
Krück 2012	FM	51	Deutschland 2006 – 2009 ^c	12 Monate	CAL
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
Müller 2014	SM	50	Schweiz 09/2011 – 11/2012	12 Monate	CAL
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
Santos 2013	FM	38	Brasilien 07/2008 – 05/2010 ^b	12 Monate	CAL
a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten. b: Rekrutierungszeitraum c: Beendigung der Studienteilnahme lag in diesem Zeitraum. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); GI: Gingivaler Index; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); N: Anzahl randomisierter Patienten; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

Tabelle 68: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	Parodontitis- erkrankung AgP, ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
EMD als Ergänzung: GMT+ EMD vs. GMT					
<i>Giannopoulou 2006^c</i>					
SRP + EMD	16	k. A. [25; 65] ^d	38 / 62	k. A. (md bis fg)	2 (13)
SRP					
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
<i>Jönsson 2014^e</i>					
SRP + ITOHEP	57	52 (8)	56 / 44	ChP (md bis fg)	4 (7) ^f
SRP + Standard- unterweisung	56	50 (10)	50 / 50	ChP (md bis fg)	1 (2) ^f
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
<i>Krück 2012</i>					
SRP + CHX- Spülung	17	52 (11)	71 / 29	ChP (md)	0 (0)
SRP + Povidon- Jod-Spülung	17	50 (10)	53 / 47	ChP (md)	0 (0)
SRP + Placebo- Spülung (NaCl)	17	51 (13)	47 / 53	ChP (md)	0 (0)
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
<i>Müller 2014^c</i>					
Air-Polishing (Erythritol + 0,3 % CHX)	50	59 (k. A.)	58 / 42 ^e	k. A.	1 (2)
SRP (Ultraschall)					
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
<i>Santos 2013</i>					
SRP + CHX- Gel + CHX- Mundspülung	19	50 (10)	79 / 21	ChP	2 (11)
SRP + Placebo	19	54 (11)	68 / 32	ChP	3 (16)
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte).</p> <p>b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design.</p> <p>d: [Min; Max]</p> <p>e: Angaben stammen aus der Publikation Jönsson 2009 [67].</p> <p>f: Prozentwertangaben stammen aus dem Text der Publikation.</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; CHX: Chlorhexidin; ChP: chronische Parodontitis; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); fg: fortgeschritten; FM-SRP: Full-Mouth Disinfection; md: moderat; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; LTFU: Lost to Follow-up; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich; vs: versus</p>					

Tabelle 69: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Intervention	Vergleich
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT		
<i>Giannopoulou 2006^a</i>	<p>Gruppe 1: SRP + Schmelzmatrixderivat (EMD) + Placebotabletten Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen eines Schmelzmatrixderivates; Verabreichung von Placebotabletten mit Einnahmevergabung wie bei Gruppe 2 Nachsorge: MH-Überprüfung und Remotivation; supragingivale Zahnsteinentfernung und Zahnpolitur; kein subgingivales Debridement während Recall-Terminen (10 Tage, 2, 6, 12 Monate)</p> <p>Gruppe 2: SRP + EMD + systemische Antibiotikabehandlung Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen eines Schmelzmatrixderivates (EMD); Verabreichung von Antibiotika, hierbei Anweisung: Einnahme von 250 mg Metronidazol + 375 mg Amoxicillin 3-mal täglich für 7 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: SRP + Placebo-EMD + Placebotabletten Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen einer Placebosubstanz (Trägersubstanz ohne EMD); Verabreichung von Placebotabletten mit Einnahmevergabung wie bei Gruppe 2 Nachsorge: wie in Gruppe 1</p> <p>Gruppe 4: SRP + Placebo-EMD + systemische Antibiotikabehandlung Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen einer Placebosubstanz (Trägersubstanz ohne EMD); Verabreichung von Antibiotika mit Einnahmevergabung wie in Gruppe 2 Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung		
<i>Jönsson 2014</i>	<p>Gruppe 1: GMT plus ITOHEP Therapie: nicht chirurgische Behandlung wie in Gruppe 2; statt Standard-MHI ITOHEP mit 7 separaten, aufeinander aufbauenden Komponenten, basierend auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse von Wissen, Erwartungen und Motivation ▪ Analyse des MH-Verhaltens ▪ Üben der manuellen Geschicklichkeit für MH-Maßnahmen; Einüben der Nutzung von je einem MH-Hilfsmittel pro Sitzung ▪ Individuelle Strategieentwicklung + Zielsetzung für das MH-Verhalten ▪ Fortgesetztes Selbstmonitoring: Einführung eines MH-Tagebuches ▪ Generalisation des Verhaltens nach Einüben aller MH-Hilfsmittel; Auswahl der einzelnen Hilfsmittel, abgestimmt auf individuellen Bedarf ▪ Aufrechterhalten des MH-Verhaltens; Prävention von Rückfällen; Problemlösungsstrategien <p>Nachsorge: wie in Gruppe 2 + Komponente 7 des ITOHEP</p>	<p>Gruppe 2: GMT plus „Standardunterweisung“ (Standard-MHI) Therapie: nicht chirurgische Behandlung der Wurzeloberflächen (GMT) in 4 bis 6 Sitzungen; MHI: Angabe und Einführen von Hilfsmitteln; bei Bedarf Remotivation Nachsorge: alle 3 Monate; Überprüfen des MH-Status; Zahnreinigung und –politur; Interdentalreinigung; bei Bedarf Scaling</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT		
Krück 2012	<p>Gruppe 1: GMT + Antiseptikum Therapie: SRP des gesamten Mundes mit 10 ml 0,12 %-CHX-Spülung pro Quadrant, hierbei SRP durch alternierend Handinstrumente und Ultraschall; MHI Nachsorge: UPT alle 3 Monate, nicht näher definiert</p> <p>Gruppe 2: GMT + Antiseptikum Therapie: wie in Gruppe 1, Unterschied: Spülung mit 10 ml 7,5 % Povidon-Jod-Lösung pro Quadrant Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: GMT + Kontrolllösung Therapie: wie in Gruppe 1 + 2; Spülung mit 10 ml 0,9 %-NaCl-Lösung pro Quadrant als Kontrolllösung Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT		
Müller 2014	<p>Gruppe 1: mehrfaches Air-Polishing mit Erythritol und 0,3 % CHX Vorbehandlung: umfassende parodontale Behandlung mind. 3 Monate vor Therapie Therapie: Supragingivale Zahnreinigung; 10-minütige MHI; subgingivales Debridement durch Air-Polishing mit Erythritol und 0,3 % CHX mit Einwegdüse für thermoplastisches Elastomer Nachsorge: nach 3, 6 und 9 Monaten: MH-Remotivation; supragingivale Zahnreinigung; bei Taschen > 4 mm subgingivales Debridement durch gleiche Methode wie bei Studienbeginn (Air-Polishing)</p>	<p>Gruppe 2: mehrfaches subgingivales Debridement mit Ultraschall (GMT) Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: wie in Gruppe 1, aber subgingivales Debridement mittels Ultraschallscaler Nachsorge: wie in Gruppe 1; bei Taschen > 4 mm subgingivales Debridement durch gleiche Methode wie bei Studienbeginn (GMT)</p>
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT		
Santos 2013	<p>Gruppe 1: GMT + CHX-Behandlung Vorbehandlung: MHI; supragingivale Plaque- und Zahnsteinentfernung (PZR); Exodontie; provisorische Restaurationen; Entfernen überstehender Füllungsänder Therapie: SRP des gesamten Mundes in 2 Sitzungen in 24 h (Küretten, Ultraschall); Mundspülung mit 0,12 % CHX-Lösung für 1 Minute; Spülung aller behandelten Taschen mit 1 % CHX-Gel 3-mal innerhalb von 10 Minuten; Bürsten des Zungenrückens für 1 Minute mit demselben CHX-Gel; Anweisung: Mundspülung mit der CHX-Lösung und Gurgeln 2-mal täglich für 60 Tage (4 Flaschen sukzessive mitgegeben) Nachsorge nach 3, 6 und 9 Monaten, einschließlich Plaquekontrolle und Air-Powder mit abrasivem Natriumcarbonat; bei Bedarf subgingivales Debridement; MHI</p>	<p>Gruppe 2: GMT + Placebobehandlung Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: gleiches Vorgehen wie in Gruppe 1, jedoch Placebo-Gel und Placebo-Mundspülung mit den gleichen Substanzen und Geschmacksstoffen wie bei Gruppe 1, mit Ausnahme des Wirkstoffs CHX Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<p>a: Gruppen 1 + 2 (Intervention) sowie Gruppen 3 + 4 (Kontrolle) wurden bezüglich der Therapie mit dem Schmelzmatrixderivat jeweils zusammengefasst ausgewertet. CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktionen; PZR: professionelle Zahnreinigung; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); UPT: unterstützende Parodontitistherapie; vs.: versus</p>		

A3.6.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 70 dargestellt.

Tabelle 70: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT							
<i>Giannopoulou 2006</i>	unklar ^a	ja	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch ^c
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung							
<i>Jönsson 2014</i>	ja	ja	nein ^d	nein ^e	ja	ja	hoch ^f
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT							
<i>Krück 2012</i>	unklar ^a	unklar ^a	nein ^g	nein ^g	ja	ja	hoch ^h
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT							
<i>Müller 2014</i>	ja	ja	nein ⁱ	nein ⁱ	ja	ja	hoch ^j
Chlorhexidin als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT							
<i>Santos 2013</i>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: keine Angaben b: unzureichende Angaben c: wegen unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz und unklarer Verblindung des Behandlers d: Verblindung des Patienten nicht möglich, da Intervention individualisiertes Schulungsprogramm war e: Verblindung des Behandlers nicht möglich, da er den Patienten in unterschiedlicher Weise schult f: wegen fehlender Verblindung von Patient und Behandler g: Es wird angegeben, dass keine Verblindung stattgefunden hat: „This was a pilot randomized, unblended clinical trial.“ h: wegen unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung, unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie fehlender Verblindung von Patienten und Behandlern i: Die Angabe „single-center examiner-masked RCT“ lässt darauf schließen, dass weder Patient noch Behandler verblindet waren. j: wegen fehlender Verblindung von Patienten und Behandlern CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivatives (Schmelzmatrixderivat); ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus							

A3.6.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.6.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis/gingivaler Index

Für den Vergleich des ergänzenden ITOHEP-Schulungsprogramms mit der ergänzenden Standardunterweisung lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI Daten, gemessen

über den globalen gingivalen Index und den proximalen gingivalen Index, mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis/gingivaler Index

In der folgenden Tabelle 71 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI dargestellt.

Tabelle 71: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: SRP + ITOHEP vs. SRP + Standardunterweisung						
<i>Jönsson 2014</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)						

Ergebnisse zu symptomatischer Gingivitis/gingivaler Index

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis/GI [92] lagen Daten, gemessen über den globalen gingivalen Index und den proximalen gingivalen Index, mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (vgl. Tabelle 72). Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens. Für die Beurteilung der Relevanz des jeweiligen Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -1,24 [-1,64; -0,83] bzw. -1,47 [-1,88; -1,05]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall jeweils vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Tabelle 72: Ergebnisse zu symptomatischer Gingivitis/gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: SRP + ITOHEP vs. SRP + Standardunterweisung					
<i>Jönsson 2014</i> <i>12 Monate</i>					
Globaler gingivaler Index^b					
SRP + ITOHEP	57	0,92 (0,28)	0,21 (0,16)	k. A.	-0,27 [-0,35; -0,19]; < 0,001 -1,24 [-1,64; -0,83] ^c
SRP + Standard- unterweisung	56	0,92 (0,23)	0,50 (0,17)	k. A.	
Proximaler gingivaler Index^b					
SRP + ITOHEP	57	1,14 (0,27)	0,28 (0,20)	k. A.	-0,40 [-0,50; -0,30]; < 0,001 -1,47 [-1,88; -1,05] ^c
SRP + Standard- unterweisung	56	1,13 (0,23)	0,69 (0,20)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Gingivaler Index nach Löe [92] Score 0-4; niedrige Werte bedeuten einen geringeren Grad der gingivalen Entzündung, hohe Werte einen höheren Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>c: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; 95 %-KI berechnet aus Angaben zu 99,2 %-KI; p-Wert resultiert aus t-Test; eigene Berechnung von Hedges' g mit 95 %-KI aus Angaben zur MD</p> <p>GI: Gingivaler Index; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

Für die anderen Vergleiche lagen bezüglich des Endpunktes symptomatische Gingivitis keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

A3.6.3.2 Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Vergleich des ergänzenden ITOHEP-Schulungsprogramms mit der ergänzenden Standardunterweisung lagen zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten, gemessen über den Oral health-related Quality of Life-UK Score (OHQoL-UK Score) [100], den General Oral Health Assessment Index (GOHAI) [101] und das Global Rating of Oral Health Instrument, ein 1-Item-Instrument [65], mit mäßiger qualitativer Ergebnis-sicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der folgenden Tabelle 73 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 73: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:
 (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung						
<i>Jönsson 2014</i>	hoch	nein ^a	nein ^b	ja	ja	hoch ^c
a: wegen fehlender Verblindung von Patienten bei subjektiver Endpunkterhebung b: wegen relevant hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (>10 %), der sich zudem zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte) c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)						

Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Daten, gemessen über den OHQoL-UK Score [100], den GOHAI [101] und das Global Rating of Oral Health Instrument [65], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus einer Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor (vgl. Tabelle 74).

OHQoL-UK ist ein 16-Item-Fragebogen zur Hauptfrage „Welchen Effekt haben Ihre Zähne, Ihr Zahnfleisch, Ihr Mund oder Ihre Prothesen auf Ihr ...?“ mit einer 5-stufigen Likert-Skala (mit 1 = sehr schlechter Effekt, 3 = kein Effekt, 5 = sehr guter Effekt) bezüglich Essen, Erscheinung, allgemeiner Gesundheit, Entspannung oder Schlaf, sozialer Interaktionen, romantischer Beziehungen, Lächeln oder Lachen, Selbstvertrauen, Sorglosigkeit, Stimmung, Arbeit, Finanzen, Persönlichkeit, Komfort sowie Mundgeruch.

Der GOHAI ist ein 12-Item-Fragebogen mit einer 5-stufigen Likert-Skala, der auf mundgesundheitsbezogene Probleme fokussiert und die Frage stellt „Wie oft haben Sie ...?“ (mit 1 = immer bis 5 = niemals) bezüglich Einschränkung in der Art oder Menge der Essensaufnahme, Schwierigkeiten beim Beißen oder Kauen, Schluckschwierigkeiten, Unbehagen beim Essen, eingeschränkten Kontaktes zu anderen, Kummer über das eigene

Aussehen, Gebrauch von Schmerzmedikamenten, besorgt sein, nervös oder befangen sein, Unbehagen beim Essen in der Anwesenheit von anderen, empfindlicher Zähne oder empfindlichen Zahnfleisches beim Essen.

Das Global Rating of Oral Health geschah ebenfalls mithilfe einer 5-stufigen Likert-Skala mit Einschätzungen von „sehr gut“ über „weder gut noch schlecht“ zu „sehr schlecht“ zur Frage, wie der Patient seine Mundgesundheit eingeschätzt hatte.

Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 74: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT+ ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
<i>Jönsson 2014</i>					
<i>12 Monate</i>					
<i>OHQoL-UK Score^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	54,0 (12,7)	57,6 (11,2)	3,6 [0,1; 7,0]	-0,60 [-5,75; 4,55]; 0,817 ^d
SRP + Standard- unterweisung	47	52,4 (10,9)	56,5 (10,6)	4,2 [0,1; 7,4]	
<i>GOHAI Score^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	43,4 (8,8)	45,2 (7,5)	1,8 [0,3; 3,3]	0,30 [-2,45; 3,05]; 0,829 ^d
SRP + Standard- unterweisung	47	44,8 (5,3)	46,3 (6,5)	1,5 [-0,5; 3,8]	
<i>Global Rating of Oral Health^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	2,8 (0,8)	3,9 (0,9)	1,1 [k. A. ^e]	0,30 [-0,08; 0,68]; 0,125 ^f
SRP + Standard- unterweisung	47	2,9 (0,8)	3,6 (0,9)	0,5 [0,3; 0,8]	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung in der (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität. c: Hohe Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität, niedrige Werte eine geringere Lebensqualität [65,100,101]. d: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) e: wegen Unplausibilität keine Darstellung des in der Publikation angegebenen KI f: bezieht sich auf den Wert zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) GOHAI: General Oral Health Assessment Index; ITOHEP: Individually Tailored Oral Health Educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten, die für die Auswertung herangezogen worden waren; OHQoL: Oral health-related quality-of-life (mundgesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); UK: United Kingdom					

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 2d lagen bezüglich des Endpunktes (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

A3.6.3.3 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Attachmentlevel

In der folgenden Tabelle 75 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 75: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT						
<i>Giannopoulou 2006</i>	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch ^b
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT+ Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT						
<i>Krück 2012</i>	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT						
<i>Müller 2014</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^b
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT						
<i>Santos 2013</i>	niedrig	nein ^c	ja	ja	ja	hoch ^d
a: wegen relevant hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. c: Es wird erwähnt, dass die Endpunkterheber gegebenenfalls durch die Verfärbungen auf Zunge und Zähnen durch längeren Gebrauch von CHX ersehen konnten, ob die Patienten CHX oder eine Placebolösung erhalten hatten. d: wegen fehlender Verblindung des Endpunkterhebers CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivatives (Schmelzmatrixderivat); ITT: Intention to treat; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)						

Ergebnisse zu Attachmentlevel

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit Schmelzmatrixderivaten im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Giannopoulou 2006) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 76). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Irrigation mit Antiseptika in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Krück 2012) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 76). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Air-Polishing-Methode mit CHX-Erythritolpulver im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Müller 2014) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 76). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie (Santos 2013) vor, deren Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In Santos 2013 waren ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. Es wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,90 [0,29, 12,68]; p = 0,507).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit CHX-Gel und -Mundspülung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurde die in derselben Studie (Santos 2013) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 76). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 76: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt und (Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT					
<i>Giannopoulou 2006 (eine Messstelle pro Quadrant)</i>					
<i>12 Monate</i>					
SRP + EMD	15	8,6 (2,9)	6,1 (3,4)	k. A.	-0,30 [-1,93; 2,53];
SRP	15	7,6 (2,0)	5,8 (2,5)	k. A.	0,785 ^c
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
<i>Krück 2012 (alle Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)</i>					
<i>12 Monate</i>					
SRP + CHX	17	5,25 (0,86)	3,97 (0,57)	k. A.	
SRP + PVD-Jod	17	5,25 (0,71)	3,77 (0,72)	k. A.	
SRP + Irrigation ^d	34	5,25 (0,78)	3,87 (0,65)	k. A.	-0,42 [-0,98; 0,14];
SRP + NaCl	17	5,44 (1,08)	4,29 (1,36)	k. A.	0,140 ^e
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
<i>Müller 2014 (Site mit größter Taschentiefe an einem vitalen Zahn gilt als Studien-Site)</i>					
<i>12 Monate</i>					
Air-Polishing	49	6,2 (0,98) ^f	5,5 (1,41) ^f	k. A.	0,30 [-0,30; 0,90];
SRP	49	6,3 (1,17) ^f	5,2 (1,56) ^f	k. A.	0,320 ^c
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
<i>Santos 2013 (alle Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm) 12 Monate</i>					
SRP + CHX-Gel + CHX-Mundspülung	19	k. A.	k. A.	-0,8 (0,5)	0,10 [-0,30; 0,50];
SRP + Placebo	18	k. A.	k. A.	-0,9 (0,7)	0,619 ^g
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); wegen fehlender Angaben keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen möglich</p> <p>d: eigene Berechnung; Zusammenfassung der Interventionsarme SRP + CHX und SRP + Povidon-Jod</p> <p>e: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>f: eigene Berechnung aus Angaben zu Taschentiefe und Rezessionen (CAL = Taschentiefe + Rezession) unter Annahme der Unabhängigkeit</p> <p>g: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivat (Schmelzmatrixderivat); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; PVD-Jod: Povidon-Jod; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

Für den Vergleich GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung lagen keine Daten vor, sodass für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens abgeleitet werden konnte.

A3.6.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit Schmelzmatrixderivaten im Vergleich zur GMT.

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT abgeleitet werden.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse, die denen für den Endpunkt symptomatische Gingivitis widersprachen. Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Irrigation mit Antiseptika in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Air-Polishing-Methode mit CHX-Erythritolpulver im Vergleich zur GMT.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Responderanalyse vor, aus der sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit CHX-Gel und CHX-Mundspülung im Vergleich zur GMT ergab.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Behandlung mit CHX-Gel und -Mundspülung im Vergleich zur GMT.

A3.7 Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Für Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen konnten insgesamt 6 Studien zu den folgenden 3 Vergleichen eingeschlossen werden:

- systemische Antibiotikabehandlung versus GMT (López 2006),
- GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT (Guentsch 2008, Preus 2013; Sigusch 2001; Silva-Senem 2012),
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT (Dannewitz 2009).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 77 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 78 und die Interventionen in Tabelle 79.

A3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
López 2006	FM	22	Chile, k. A.	12 Monate	CAL
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Guentsch 2008	FM	102 ^b	Deutschland, 10/2004 – k. A.	12 Monate	Zahnextraktion CAL
Preus 2013	FM	184	Norwegen, 03/2008 – 09/2010	12 Monate	CAL
Sigusch 2001	FM	48	Deutschland, k. A.	2 Jahre	CAL
Silva-Senem 2012	FM	35	Brasilien, 03/2008 – k. A.	12 Monate	CAL
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
Dannewitz 2009	FM	39	Deutschland, k. A.	12 Monate	CAL
a: Es werden nur die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten. b: 3-armige Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung waren die Arme mit den Behandlungen zum Vergleich SRP + Doxycyclin versus SRP relevant. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patient als Randomisierungseinheit); k. A.: keine Angabe, SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)					

Tabelle 78: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a)

Studie Behandlung	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP oder ChP (md bis fg)	Studien- abbrecher, n (% ^b)
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
López 2006					
SGS + AMX+MET	11	48 (10)	72 / 28	ChP	0 (0)
SGS + SRP + Placebo	11	45 (6)	63 / 37	ChP	0 (0)
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Guentsch 2008					
SRP + DOX	37	50 (9)	47 / 53	ChP (fg)	1 (3)
SRP	28		52 / 48 ^c	ChP (fg)	7 (25)
Preus 2013					
SRP an 1 Tag + MET	46	54 (8)	43 / 57	k. A. (md bis fg)	2 (4)
SRP an 1 Tag + Placebo	45	55 (8)	62 / 38	k. A. (md bis fg)	0 (0)
SRP binnen 21 Tagen + MET	46	57 (8)	43 / 57	k. A. (md bis fg)	1 (2)
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	47	55 (9)	51 / 49	k. A. (md bis fg)	1 (2)
Sigusch 2001					
SRP + eWg + DOX	12	32 (k. A.)	58 / 42	AgP	k. A.
SRP + eWg + MET	15				
SRP + eWg + Clindamycin	11				
SRP + eWg + Placebo	10				
Silva-Senem 2012					
SRP + AMX+MET	18	33,1 (5,1) ^d	56 / 44 ^d	AgP	0 (0)
SRP + Placebo	17	32,1 (3,9) ^d	77 / 23 ^d	AgP	0 (0)
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
Dannewitz 2009					
SRP + DOX-Gel	19	53 (10)	47 / 53	k. A. (md bis fg)	4 (21)
SRP	20	50 (8)	70 / 30	k. A. (md bis fg)	1 (5)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte). b: eigene Berechnung von Prozentangaben c: Abweichungen von der randomisierten Population > 10 Prozentpunkte d: Zahlen stammen aus der Publikation Varela et al. 2011 [127]. AgP: aggressive Parodontitis; AMX: Amoxicillin; ChP: chronische Parodontitis; DOX: Doxycyclin; DOX-Gel: Doxycyclingel; eWg: erweiterte Wurzelglättung; fg: fortgeschrittene Parodontitis; md: moderate Parodontitis; m: männlich; MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich					

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (Fragestellung 3a)

Studie	Intervention	Vergleich
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung		
López 2006	Gruppe 1: Therapie: SGS + 21 Tabletten 250 mg Metronidazol + 21 Tabletten 500 mg Amoxicillin (Einnahme jeder Tablette alle 8 Stunden für eine Dauer von 7 Tagen)	Gruppe 2: Therapie: SGS + SRP; 21 Tabletten Placebo A + 21 Tabletten Placebo B (Einnahme jeder Tablette alle 8 Stunden für eine Dauer von 7 Tagen)
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung		
Guentsch 2008 ^a	Gruppe 1: Therapie: SRP + 200 mg Doxycyclin am ersten Tag, gefolgt von 100 mg pro Tag für insgesamt 9 Tage	Gruppe 2: Therapie: SRP
Preus 2013	Gruppe 1: Therapie: MHI + SRP durchgeführt an einem Tag + 400 mg Metronidazol 3-mal täglich für 10 Tage Gruppe 2: Therapie: MHI + SRP in 2 Sitzungen je 65 Minuten mit einem Zeitabstand von 21 Tagen + 400 mg Metronidazol 3-mal täglich für 10 Tage	Gruppe 3: Therapie: MHI + SRP durchgeführt an einem Tag + Placebo Gruppe 4: Therapie: MHI + SRP in 2 Sitzungen je 65 Minuten mit einem Zeitabstand von 21 Tagen + Placebo
Sigusch 2001	Gruppe 1: Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 200 mg Doxycyclin einmal täglich für 8 Tage Nachsorge: Nachbeobachtungskontrolle alle 4 bis 6 Wochen für einen Zeitraum von 6 Monaten, dann nach 12 und 24 Monaten Gruppe 2: Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 500 mg Metronidazol 2-mal täglich für 8 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1 Gruppe 3: Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 150 mg Clindamycin 4-mal täglich für 8 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1	Gruppe 4: Therapie: MHI + SRP + Placebo Nachsorge: wie in Gruppe 1
Silva-Senem 2012	Gruppe 1: MHI + Zahnreinigung SRP (Ultraschall) + Zugabe 0,2 % CHX-Gel in die Tasche + 500 mg Amoxicillin + 250 mg Metronidazol jeweils einmal täglich für 10 Tage, während des Follow-ups SRP-Therapie	Gruppe 2: MHI + Zahnreinigung SRP (Ultraschall) + Zugabe 0,2 % CHX-Gel in die Tasche + Placebo-Tabletten

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung		
Dannewitz 2009	Gruppe 1: Therapie: Antiinfektiöse Therapie + SRP + 14 % Doxycyclingel	Gruppe 2: Therapie: Antiinfektiöse Therapie + SRP
a: In der Studie wurden 2 Prüflnterventionen untersucht. Die Ergebnisse der zweiten Prüflnterventionsgruppe (SRP + Moxifloxacin) wurden nicht im Bericht eingeschlossen, da Moxifloxacin für diese Indikation keine Zulassung in Deutschland hat. CHX: Chlorhexidin; MHI: Mundhygieneinstruktionen; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)		

A3.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 80 dargestellt.

Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung							
López 2006	unklar	unklar	ja ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung							
Guentsch 2008	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Preus 2013	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
Sigusch 2001	unklar	unklar	unklar	ja ^a	ja	ja	hoch
Silva-Senem 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung							
Dannewitz 2009	unklar	ja	unklar	nein	ja	ja	hoch
a: Keine Verblindung bezüglich der mechanischen Therapie. Verblindung bezüglich der Medikation gegeben. b: Die Scaling-und-Root-Planing (SRP)-Behandlung erfolgt nur im Kontrollarm; daher ist dem Behandler die Gruppenzugehörigkeit des Patienten nach Durchführung bzw. Unterlassung der SRP-Behandlung bekannt.							

A3.7.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.7.3.1 Endpunkt Zahnverlust

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

In der Studie Guentsch 2008 wurde berichtet, dass in beiden Behandlungsgruppen keiner der untersuchten Zähne innerhalb der 12 Monate bis zum Auswertungszeitpunkt gezogen werden musste. Somit konnte für den Endpunkt Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 3a lagen bezüglich des Endpunkts Zahnverlust keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung und der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

A3.7.3.2 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunktes Attachmentlevel ist in Tabelle 81 dargestellt.

Tabelle 81: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung						
López 2006	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
Guentsch 2008	hoch	unklar	nein ^c	ja	ja	hoch ^d
Preus 2013	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^e
Sigusch 2001	hoch	ja	unklar ^f	ja	ja	hoch ^d
Silva-Senem 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung						
Dannewitz 2009	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch ^d
a: Laut Angaben in der Studie war der Erheber bezüglich der Medikation verblindet. Bezüglich der Behandlung wurden keine Angaben gemacht. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene; das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene besteht darüber hinaus aufgrund unklarer Verblindung des Endpunkterhebers. c: relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsgruppen d: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene; das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene besteht darüber hinaus aufgrund einer möglicherweise inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. f: Es liegen keine Angaben zu Studienabbruchern bzw. zur Anzahl ausgewerteter Patienten vor. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Attachmentlevel

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lag eine Studie mit Angaben zu Respondern vor (vgl. Tabelle 82). Die Ergebnisse der Studie López 2006 waren von mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 5,71 [0,52; 62,66]; p = 0,136).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurde die in derselben Studie (López 2006) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 83). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 82: Ergebnisse zum Attachmentlevel, Responderanalyse (Fragestellung 3a)

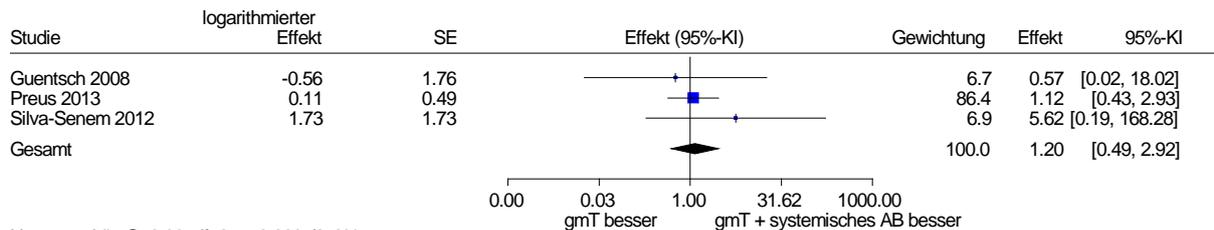
Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung			
López 2006			
12 Monate (Auswertung vermutlich gesamter Mund)			
SGS + AMX + MET	11	10 ^a (90,9 ^b)	5,71 [0,52; 62,66]; 0,136 ^c
SGS + SRP + Placebo	11	7 ^a (63,6 ^b)	
a: aus Angaben in Abbildung 3 b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [128]) AMX: Amoxicillin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)			

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen 3 Studien vor, deren Ergebnisse mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten. In den Studien Guentsch 2008, Preus 2013 und Silva-Senem 2012 wurde die Veränderung des Attachmentlevels seit Studienbeginn 12 Monate nach Behandlung berichtet. Auf Basis dieser Angaben wurde pro Studie eine Responderanalyse gemäß Suissa [93] vorgenommen. Das Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung ist in Abbildung 10 zu sehen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (OR [95 %-KI]: 1,20 [0,49; 2,92]; p = 0,694).

Eine entsprechende Responderanalyse konnte auf Basis von Ergebnissen der Studie Sigusch 2001 nicht vorgenommen werden, weil keine Angaben zur Varianz der Veränderung seit Studienbeginn pro Behandlungsarm gemacht wurden.

gmT + systemisches Antibiotikum vs. gmT
 Attachmentlevel, Responderanalyse
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.99$, $df=2$, $p=0.609$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.39$, $p=0.694$, $\tau=0$

OR und SE wurden pro Studie aus den berichteten Angaben zur Veränderung des Attachmentlevels im Vergleich zu Studienbeginn gemäß Suissa [93] geschätzt

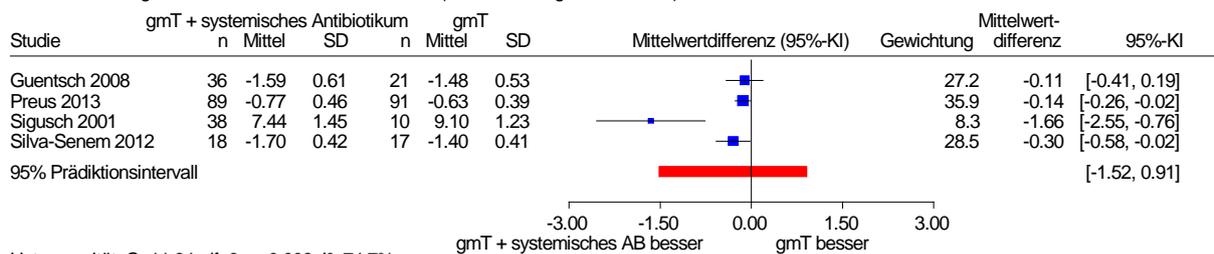
Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung – Responderanalyse GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: OR); Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Es wurde überprüft, ob sich die Ergebnisse je nach verabreichtem Antibiotikum (DOX, MET, AMX + MET) oder für verschiedene Alterskategorien (jüngere Patienten: Silva-Senem 2012; ältere Patienten: Guentsch 2008, Preus 2013) unterschieden. Es konnte jeweils keine Effektmodifikation festgestellt werden (Wirkstoff: $p = 0,765$; Alter: $p = 0,527$).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend zur Responderanalyse wurden die in 4 Studien (Guentsch 2008, Preus 2013, Sigusch 2001, Silva-Senem 2012) berichteten Mittelwertdifferenzen, die auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder, falls nicht vorhanden wie bei Sigusch 2001, auf den Werten 12 Monate bzw. 24 Monate nach Behandlung basierten, gemeinsam betrachtet (vgl. Tabelle 83 und Abbildung 11). Dabei wurden im Falle der Studie Preus 2013 jeweils beide MET-Gruppen und beide Placebogruppen und im Falle von Sigusch 2001 die 3 Antibiotika-Gruppen (DOX, MET, CLIN) zusammengefasst. Die Ergebnisse der 4 Studien zeigten bedeutsame Heterogenität ($p = 0,008$), sodass eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll war.

gmT + systemisches Antibiotikum vs. gmT
 Attachmentlevel
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

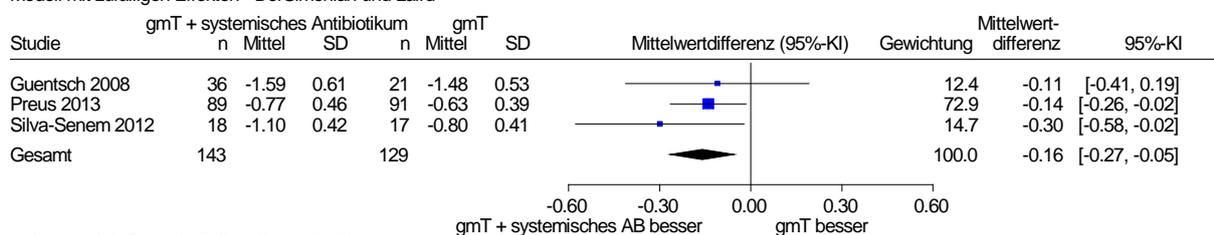


Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 bzw. 24 Monate nach Behandlung; GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); gemeinsame Betrachtung der verschiedenen Antibiotika; Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie Sigusch 2001 durchgeführt (vgl. Abbildung 12). Aus der Meta-Analyse der verbleibenden 3 Studien resultierte ein statistisch signifikanter Gesamteffekt: Nach 12 Monaten wurde unter der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 0,16 mm größerer Attachmentgewinn erzielt (MD [95 %-KI]: $-0,16$ [$-0,27$; $-0,05$]; $p = 0,003$).

gmT + systemisches Antibiotikum vs. gmT
 Attachmentlevel
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Veränderung seit Studienbeginn oder Wert zum Auswertungszeitpunkt in mm

Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel; GMT + systemisches Antibiotikum (AB) versus GMT (+ Placebo) (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); gemeinsame Betrachtung aller Antibiotika-Arten; Sensitivitätsanalyse – ohne Sigusch 2001; Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Der Grund für die abweichenden Ergebnisse der Studie Sigusch 2001 war nicht eindeutig zu bestimmen. Es lagen mehrere Faktoren vor, in denen sich die Studie von den anderen unterschied. Beispielsweise waren abweichend von den anderen Studien in Sigusch 2001 ausschließlich Nichtraucher eingeschlossen worden, die Ergebnisse wurden 2 Jahre nach Behandlung erhoben und die Sockeltherapie bestand aus SRP und einer zusätzlich vorgenommenen erweiterten Wurzelglättung. Zudem blieb die Menge der „untersuchten“

Messstellen vage; eindeutig war nur, dass nur Messstellen mit mitteltiefen und tiefen Taschen in die Auswertung eingingen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt: Nach 2 Jahren unter einer GMT mit erweiterter Wurzelglättung und ergänzender Antibiotikabehandlung wurde im Vergleich zu einer alleinigen GMT mit erweiterter Wurzelglättung ein im Mittel um 1,66 mm größerer Attachmentgewinn erzielt (MD [95 %-KI]: -1,66 [-2,55; -0,76] (siehe Abbildung 11).

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Studien mit Ergebnissen einer Responderanalyse oder solchen, die zur Durchführung einer Responderanalyse genutzt werden konnten, vor.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergänzend wurde die in einer Studie (Dannewitz 2009) berichtete Mittelwertdifferenz, die auf den Werten 12 Monate nach Behandlung basierte, betrachtet (vgl. Tabelle 83). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 83: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Guentsch 2008					
<i>12 Monate (Auswertung vermutlich gesamter Mund)</i>					
SRP + DOX	36	5,64 (0,91)	3,90 (0,86)	-1,59 (0,61) ^c	k. A.; < 0,05 ^d
SRP	21	5,15 (0,55)	3,61 (0,57)	-1,48 (0,53) ^c	
Preus 2013					
<i>12 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP an 1 Tag + MET	44	2,04 (1,11)	1,21 (0,70)	-0,72 [0,60; 0,85] ^e	k. A.
SRP an 1 Tag + Placebo	45	1,67 (0,95)	1,06 (0,71)	-0,61 [0,51; 0,72] ^e	
SRP binnen 21 Tagen + MET	45	2,06 (1,11)	1,21 (0,73)	-0,81 [0,67; 0,96] ^e	k. A.
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	46	1,91 (1,07)	1,29 (0,80)	-0,64 [0,52; 0,76] ^e	
Sigusch 2001					
<i>24 Monate (Auswertung „untersuchter“ Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 9 mm)</i>					
SRP + eWg + DOX	12 ^f	10,1 (1,21)	8,7 (1,02)	k. A.	k. A.
SRP + eWg + MET	15 ^f	9,8 (1,62)	6,4 (1,12)		
SRP + eWg + Clindamycin	11 ^f	10,4 (1,04)	7,5 (1,17)		
SRP + eWg + Placebo	10 ^f	9,6 (0,86)	9,1 (1,23)		

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungszeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Silva-Senem 2012					
<i>12 Monate (Auswertung aller Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm außer von Weisheitszähnen)</i>					
SRP + AMX+MET	18	k. A.	k. A.	-1,7 (0,1 ^g)	k. A.; > 0,05 ^h
SRP + Placebo	17	k. A.	k. A.	-1,4 (0,1 ^g)	
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
López 2006ⁱ					
<i>12 Monate (Auswertung vermutlich gesamter Mund)</i>					
SGS + AMX+MET	11	10,07 (1,30)	9,77 (0,34 ^g)	-0,3 (k. A.) ^j	0,00 [-0,89; 0,89]; > 0,999 ^k
SGS + SRP + Placebo	11	9,94 (0,95)	9,77 (0,26 ^g)	-0,17 (k. A.) ^j	
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
Dannewitz 2009					
<i>12 Monate (Auswertung auf Furkationsbasis)</i>					
SRP + Doxycyclingel	15	5,96 (2,41)	4,69 (2,20)	k. A.	0,02 [-1,50; 1,54]; 0,979 ^k
SRP	19	5,56 (2,20)	4,67 (2,12)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: Diskrepanzen in mittlerer Veränderung zu Studienbeginn zwischen Tabelle 1 und Abbildung 1B; für weitere Berechnungen werden die Angaben aus Abbildung 1B verwendet.</p> <p>d: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; aus Varianzanalyse mit Messwiederholungen</p> <p>e: 95 %-KI</p> <p>f: Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patienten stammen nicht aus Ergebnistabelle.</p> <p>g: SE</p> <p>h: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Mann-Whitney-Test</p> <p>i: In der Studie wird das relative Attachmentlevel angegeben. Das ist kein kumulierter Full-Mouth-Wert. Hier wird als Bezugsgröße die Schneidekante / Kauffläche genommen.</p> <p>j: Es liegen keine numerischen Angaben vor; Angaben aus Abbildungen wurden nicht extrahiert.</p> <p>k: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>AMX: Amoxicillin; DOX: Doxycyclin; eWg: erweiterte Wurzelglättung; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP:Scaling und Root Planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

A3.7.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lag eine Responderanalyse vor, aus der sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT ergab.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Zahnverlust ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen Responderanalysen aus 3 Studien vor, die metaanalytisch zusammengefasst wurden. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen keine Responderanalysen vor.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

A3.8 Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen.

A3.9 Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen.

A3.10 Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen.

A3.11 Allgemeine Anmerkungen

A3.11.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Sofern Subgruppenanalysen zu vorab definierten Subgruppenmerkmalen möglich waren, wurden diese für in der Nutzenbewertung herangezogene Ergebnisse durchgeführt. Bei den für den Endpunkt Attachmentlevel ergänzend dargestellten Ergebnissen wurde darauf verzichtet.

Für die überwiegende Anzahl der Fragestellungen bzw. der darunter untersuchten Vergleiche lagen Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte nur aus jeweils einer Studie vor. Da in keiner Studie Subgruppenergebnisse berichtet worden waren, konnten folglich keine entsprechenden Analysen durchgeführt werden.

Unter Fragestellung 3a konnten für den Endpunkt Attachmentlevel Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind im entsprechenden Abschnitt A3.7.3.2 beschrieben.

A3.11.2 Sensitivitätsanalysen

Unter Fragestellung 3a wurde eine Sensitivitätsanalyse beim Endpunkt Attachmentlevel durchgeführt. Eine Erläuterung findet sich im entsprechenden Abschnitt A3.7.3.2.

Für weitere Sensitivitätsanalysen bestand kein Grund, oder die Datenlage ließ keine zu.

A3.11.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse berichtet. Dies hatte unterschiedliche Gründe: Entweder wurden nur nicht schwerwiegende oder nicht schwere UE berichtet, die als nicht patientenrelevant eingestuft wurden, oder es war unklar, wie viele Patienten in die Auswertung eingegangen waren. In den meisten Fällen traten laut Autoren keine UE auf. Da jedoch in keiner Studie Angaben zur Erhebung oder Kategorisierung der Ereignisse gemacht wurden, wurden diese Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Es gibt derzeit keine Übersichtsarbeit, die alle Fragestellungen dieser Nutzenbewertung vereint. Daher soll im Folgenden kurz auf einige qualitativ hochwertige und / oder aktuelle systematische Übersichtsarbeiten (SÜs) zu den einzelnen Fragestellungen eingegangen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung werden hierbei in den Kontext anderer Übersichtsarbeiten zu den jeweiligen Fragestellungen gesetzt.

Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

Es wurden 2 SÜs identifiziert, die die GMT bei Patienten mit chronischer Parodontitis mit keiner (subgingivalen) parodontalen Behandlung verglichen (Smiley 2015a [129] und van der Weijden 2002 [130]). Beide SÜs bezogen jedoch auch Studien mit kürzerer Nachbeobachtungszeit ein und wiesen keine separate Auswertung für den Zeitpunkt 12 Monate oder einen späteren Zeitpunkt nach Behandlung auf.

Die Übersichtsarbeit Smiley 2015a untersuchte den Endpunkt Attachmentlevel. Auf Basis der zugehörigen Ergebnisse wurde ein Vorteil für die GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Die SÜ van der Weijden 2002 schloss auch nicht randomisierte kontrollierte Studien und nicht kontrollierte Studien ein. Für den für die vorliegende Fragestellung relevanten Vergleich wurden 2 kontrollierte Primärstudien eingeschlossen, die GMT mit keiner subgingivalen parodontalen Therapie verglichen. Basierend auf 2 Studien wurde für den Endpunkt Attachmentlevel ein Vorteil der GMT abgeleitet.

Im Unterschied zur Nutzenbewertung wurden in beiden SÜs für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden diese Ergebnisse aus 2 Studien nur ergänzend dargestellt, hierbei ergab sich für eine Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt. Für die andere Studie, die GMT + SGS vs. SGS untersuchte, ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Responderanalysen lagen für die Nutzenbewertung nicht vor. Es wurde dennoch ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet. Dieser basierte jedoch auf den Ergebnissen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis aus 2 Studien.

Fragestellung 2a – Laser

2 Übersichtsarbeiten zu ER:YAG-Lasern wurden als relevant für diese Fragestellung erachtet, die den Vergleich Laser vs. GMT (Sgolastra 2012a [131], Zhao 2014 [132]) sowie den Vergleich GMT + Laser vs. GMT (Zhao 2014 [132]) untersuchten.

Für den Vergleich Laser versus GMT ergab sich bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel kein Vorteil für die Lasertherapie.

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel nur Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 3 Monate nach Therapie vor, die auch für die ergänzende Lasertherapie jeweils keinen Vorteil zeigten.

Für die ergänzende Behandlung mit 3 verschiedenen Laserarten ergab sich in der SÜ Smiley 2015a ebenfalls kein Vorteil für die Lasertherapie.

Analog zu den Ergebnissen der 3 SÜs wurde im Rahmen der Nutzenbewertung weder für die alleinige noch für die ergänzende Lasertherapie im Vergleich zur GMT ein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

Es wurden für den Vergleich PDT + GMT vs. GMT bei Patienten mit chronischer Parodontitis 2 Übersichtsarbeiten identifiziert (Smiley 2015a und Sgolastra 2013 [133]).

In der SÜ Smiley 2015a wurde basierend auf den Ergebnissen aus 10 Studien zum Endpunkt Attachmentlevel ein Vorteil für die ergänzende PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet. Jedoch waren auch Studien mit einer Laufzeit < 6 Monaten eingeschlossen worden; eine separate Auswertung für den Zeitpunkt 12 Monate oder einen späteren Zeitpunkt nach Behandlung wurde nicht vorgenommen.

In der SÜ Sgolastra 2013 wurde ebenfalls basierend auf Ergebnissen zum Attachmentlevel ein Vorteil für die ergänzende PDT 3 Monate nach Therapie abgeleitet. Das Ergebnis wurde nach 6 Monaten nicht bestätigt, Ergebnisse nach einem Jahr wurden nicht berichtet.

Im Unterschied zur Nutzenbewertung wurden in beiden SÜs für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden diese Ergebnisse nur ergänzend dargestellt; die Meta-Analyse von Ergebnissen aus 2 Studien zeigte unabhängig davon keinen statistisch signifikanten Effekt. Es lag eine Responderanalyse zu einer Studie vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Weil auch keine Ergebnisse für andere patientenrelevante Endpunkte vorlagen, wurde somit kein höherer Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Zu dieser Fragestellung wurden 2 SÜs zu Patienten mit chronischer Parodontitis identifiziert, die sich mit dem Vergleich chirurgische Maßnahmen versus GMT beschäftigen (Mailoa 2015 [134]; offene mechanische Therapie [open flap debridement] versus GMT und Heitz-Mayfield 2005 [135]; mWLT versus GMT bzw. Osteoplastik versus GMT).

Die SÜs leiteten basierend auf Mittelwertdifferenzanalysen bei initial moderat tiefen Taschen für den Endpunkt Attachmentlevel Nachteile für den Einsatz von chirurgischen Maßnahmen ab.

Im Unterschied dazu konnte in der vorliegenden Nutzenbewertung weder beim Vergleich alleinige mWLT versus GMT noch beim Vergleich Osteoplastik versus GMT ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der mWLT bzw. Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Der Grund für die abweichenden Aussagen ist nicht in der Tatsache begründet, dass in der Nutzenbewertung keine Ergebnisse basierend auf Mittelwertdifferenzen für die Nutzenableitung herangezogen wurden, denn in den ergänzend dargestellten Mittelwertdifferenzen ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte. Möglicherweise wurden in den SÜs Studien eingeschlossen, die in der Nutzenbewertung E6 verletzt hätten.

Für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT konnte keine SÜ identifiziert werden. In der Nutzenbewertung zeigte sich für den Endpunkt Attachmentlevel in den ergänzend dargestellten Auswertungen basierend auf Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikant größerer Attachmentgewinn nach GMT im Vergleich zur ergänzenden mWLT (GMT + mWLT). Weil aber keine etablierte Irrelevanzschwelle vorlag, konnte die klinische Relevanz nicht bewertet und damit ein Nutzen nicht abgeleitet werden.

Zu der CTE konnten keine SÜs identifiziert werden.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Zum Vergleich GMT + Irrigation mit Antiseptika versus GMT konnten 3 SÜs identifiziert werden. Die SÜ Hanes 2003 [136], die u. a. die ergänzende Behandlung mit CHX-Spülung untersuchte, schloss auch Non-RCTs ein. Die SÜ Hallmon 2003 [137], die auch Non-RCTs einschloss, untersuchte u. a. den Effekt einer ergänzenden subgingivalen Irrigation mit Antiseptika (Chlorhexidin, Natriumhypochlorit/Zitronensäure) im Vergleich zur GMT und konnte ebenfalls keinen Vorteil einer zusätzlichen Spülung mit Antiseptika feststellen. In beiden SÜs wurde basierend auf Ergebnissen für den Endpunkt Attachmentlevel kein Vor- oder Nachteil für die ergänzende Irrigation mit Antiseptika im Vergleich zur GMT abgeleitet. In der Nutzenbewertung wurde analog hierzu ebenfalls kein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Die SÜ Matesanz-Pérez 2013 [138] untersuchte die ergänzende Anwendung von CHX-Xanthan-Gel und leitete für den Endpunkt Attachmentlevel einen Vorteil der ergänzenden Therapie mit CHX-Xanthan-Gel ab. Damit unterschied sich das Ergebnis zu dem der Nutzenbewertung. Bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel ergab die Responderanalyse keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT und die ergänzend dargestellte Mittelwertdifferenzanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten

Effekt auf. Der Grund für die Abweichung zu dem Ergebnis der SÜ könnte darin begründet liegen, dass die SÜs Studien mit 3 bzw. 6 Monaten Nachbeobachtungsdauer eingeschlossen hatten.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Für den Vergleich systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden in Bono 2010 [139] Ergebnisse berichtet. Sie fand für den Endpunkt Attachmentlevel keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Die SÜ weist einige Unterschiede zur Nutzenbewertung in Bezug auf die Einschlusskriterien auf. Sie machte z. B. keine Aussage zur Nachbeobachtungsdauer der Primärstudien, und in einer Studie fehlte die Angabe zur Dosierung der Antibiotika. Auch wurde in einigen Studien die Medikation für eine in Deutschland nicht zugelassene Dauer verabreicht. Daneben wurden in der SÜ im Unterschied zur Nutzenbewertung für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Trotz der methodischen Abweichungen wurde analog zur Aussage der SÜ in der Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden mehrere SÜs identifiziert. Allen war gemeinsam, dass sie mindestens eines der Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung verletzen. So wurden Studien eingeschlossen, die das Antibiotikum Azithromycin untersuchten (Smiley 2015a), Angaji 2010 [140]), das in Deutschland derzeit keine Zulassung für einen therapeutischen Einsatz im Mundraum hat. Auch schlossen einige SÜs Non-RCTs ein (Garcia Canas 2015 [141], Haffajee 2003 [142], Zandbergen 2013 [143]). Eine weitere SÜ (Sgolastra 2012b [144]) schloss Studien ein, die die in Deutschland zugelassene Anwendungsdauer von Antibiotika um bis zu 40 % überschritten. Zudem waren mehrheitlich Studien mit einer Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten eingeschlossen.

Haffajee 2003, Smiley 2015a und Sgolastra 2012b leiteten bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel einen Vorteil der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT ab. In Angaji 2010, Garcia Canas 2015 und Zandbergen 2013 wurden aufgrund von Heterogenität keine Meta-Analysen durchgeführt.

Neben den genannten Abweichungen wurden in den SÜs im Unterschied zur Nutzenbewertung für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden diese Ergebnisse nur ergänzend dargestellt; die Meta-Analyse von Ergebnissen aus 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung. Es lag eine Responderanalyse vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Weil auch für andere Endpunkte keine Vorteile gefunden wurden, wurde somit kein höherer

Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Zum Vergleich GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT wurden 2 SÜs gefunden, Hanes 2003 [136] und Matesanz-Pérez 2013 [138]. Beide SÜs untersuchten die ergänzende Anwendung gängiger lokaler antimikrobieller Substanzen, von denen in Deutschland jedoch mittlerweile nur noch das Doxycyclingel als Antibiotikum und das CHX-Gel als Antiseptikum für die Parodontitistherapie zugelassen sind. Matesanz-Pérez 2013 hatte nur RCTs eingeschlossen. Für den Endpunkt Attachmentlevel wurde kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Hanes 2003 leitete für Attachmentlevel einen Vorteil für die ergänzende lokale Gabe von Doxycyclingel im Vergleich zur alleinigen GMT ab, basierend auf einer Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von 2 RCTs. Damit unterschied sich das Ergebnis von Hanes 2003 von dem der Nutzenbewertung. Bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel lagen für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten für eine Responderanalyse vor, sodass kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte. Die ergänzend dargestellte Mittelwertdifferenzanalyse basierend auf einer Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Der Grund für die Abweichung zu dem Ergebnis der SÜ Hanes 2003 könnte darin begründet liegen, dass Hanes 2003 Studien mit 6 Monaten Nachbeobachtungsdauer eingeschlossen hatte.

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung und Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es wurden keine SÜs zu diesen Fragestellungen gefunden, auch für die vorliegende Nutzenbewertung konnten keine relevanten Primärstudien identifiziert werden.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Zu dieser Fragestellung existiert aktuell keine SÜ. Es wurden 2 SÜs identifiziert, die sich mit der parodontalen Nachsorge befassten (Gaunt 2008 [145], Heasman 2002 [146]), sie verglichen jedoch unterschiedliche Aspekte der Nachsorge miteinander. Gaunt 2008 untersuchte die Nachsorge in einer parodontologischen Praxis im Vergleich zur Nachsorge in einer allgemein Zahnärztlich tätigen Praxis. Heasman 2002 verglich die professionelle Zahnreinigung mit dem subgingivalen Debridement als Nachsorgemaßnahmen. Es gab in beiden SÜs keine Kontrollgruppe ohne strukturierte Nachsorge, wie in der Fragestellung dieser Nutzenbewertung gefordert. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf einen Mangel an geeigneten Primärstudien zu dem Thema. Auch für diesen Bericht konnte hierzu keine Studie identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllt hätte.

Zusammenfassung

Derzeit ist keine SÜ bekannt, die eine oder mehrere Fragestellungen der Nutzenbewertung beantwortet und dabei alle ihre Einschlusskriterien erfüllt hätte. Dies war auf methodische Besonderheiten, wie das Einschließen von Studien mit nur kurzer Nachbeobachtungszeit oder

den Einschluss von Non-RCTs, zurückzuführen, aber auch auf inhaltliche Differenzen, wie die Auswertung von in Deutschland nicht zugelassenen Medikamenten bzw. deren Konzentration und Anwendungsdauer. Des Weiteren wurden die Abhängigkeiten zwischen den Daten in vielen SÜs nicht berücksichtigt, und auch die geforderten Responderanalysen für den Endpunkt Attachmentlevel lagen häufig nicht vor.

Im Unterschied zur Nutzenbewertung wurden in den SÜs für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen. Für eine Nutzenableitung im Rahmen dieser Bewertung wäre eine validierte oder etablierte Irrelevanzschwelle erforderlich gewesen, die aber nicht vorlag. Angaben zur klinischen Relevanz wurden zwar in der SÜ Smiley 2015 gemacht. Hier wurde festgestellt, dass die Literatur diesbezüglich inkonsistent sei und dass einige Autoren einen Attachmentgewinn von 0,2 mm als relevant bewerten. Bezüglich der klinischen Relevanz bei einem Attachmentgewinn von 0,2 mm blieb allerdings unklar, ob damit ein Responsekriterium (auf Patientenebene) oder eine Irrelevanz- bzw. Relevanzschwelle (auf Ebene des Gruppenunterschieds) gemeint war. Falls ein Responsekriterium gemeint war, wick dieses von der für die Nutzenbewertung festgelegten 0 mm ab. Darüber hinaus wäre dieses für ein Individuum definierte Kriterium nicht ohne weiteres als Irrelevanz- oder Relevanzschwelle auf den Unterschied zwischen 2 Behandlungsgruppen zu übertragen. Falls eine Irrelevanzschwelle gemeint war, fehlten Angaben zur Validierung bzw. Etablierung.

Es wurde trotz dieser Unklarheiten in der SÜ Smiley 2015 ein Gruppenunterschied (gemessen über die Mittelwertdifferenz) als klinisch relevant eingestuft, wenn der Gesamteffekt statistisch signifikant war und mindestens 0,2 mm betrug. Es erscheint jedoch nicht sinnvoll, eine Irrelevanzschwelle auf den Punktschätzer anzuwenden. Vielmehr wäre das zugehörige Konfidenzintervall mit ihr zu vergleichen.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Für den Fachbereich der Parodontologie existiert in Deutschland derzeit keine gültige Leitlinie zur Therapie. Zum Thema „Adjuvante Antibiotikabehandlung“ gibt es jedoch aus dem Jahr 2003 eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie [35,147]. Die Empfehlung lautet, Antibiotika in der Behandlung von Parodontopathien ausschließlich unterstützend und nicht anstelle eines Debridements einzusetzen. Die Indikation für den Einsatz von Antibiotika soll dabei auf einige parodontale Erkrankungsformen beschränkt werden, da bei leichten und mittelschweren chronischen Parodontopathien systemisch gesunder Patienten häufig kein Nutzen durch zusätzliche Antibiotikabehandlung zu beobachten sei. Optimaler Zeitpunkt für die Antibiotikabehandlung sei im Anschluss an das Debridement, hierbei wird die vorherige mikrobielle Analyse der subgingivalen Plaque empfohlen. Die systemische Antibiotikabehandlung wird der lokalen Antibiotikabehandlung vorgezogen, da dann alle parodontalen Taschen und andere bakterielle Nischen der Mundhöhle erreicht würden. Zur lokalen Antibiotikabehandlung werden Antibiotika mit

geeigneter Trägersubstanz empfohlen, um eine kontrollierte Abgabe des Wirkstoffs über den geforderten Applikationszeitraum sicherzustellen.

Sowohl für die alleinige als auch die ergänzende systemische Antibiotikabehandlung wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet. Die Beurteilung der Stellungnahme der Fachgesellschaften wird somit nicht gestützt, jedoch wurde im Bericht nicht hinsichtlich parodontaler Erkrankungsformen oder systemischer Erkrankungen unterschieden. Auch für die ergänzende lokale Antibiotikabehandlung wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Als sinnvoll wird in der Stellungnahme weiterhin die begleitende antiseptische Therapie in Form der supragingivalen Irrigation mit CHX empfohlen. Bezüglich der Anwendung von CHX konnte im Bericht eine Studie eingeschlossen werden, die den Effekt der Anwendung eines CHX-Gels und einer CHX-Mundspülung nach GMT im Vergleich zur alleinigen GMT untersucht hatte (Santos 2013). Auch hier ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT, sodass auch hier die Empfehlung nicht gestützt werden kann.

Eine Stellungnahme der AAP [148] von 2004 zur ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung deckt sich im Wesentlichen mit der deutschen Therapieempfehlung. Sie hob die Bedeutung der unterstützenden (mechanischen) parodontalen Nachsorgetherapie hervor, die für eine dauerhafte mechanische Bakterienreduktion sorgen soll. Da zum Themenfeld dieser strukturierten Nachsorge keine Primärstudien vorlagen, konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT ohne strukturierte Nachsorge abgeleitet werden.

Basierend auf den Ergebnissen der SÜ von Smiley 2015a wurden vom gleichen Autorenteam Leitlinien zur nicht chirurgischen Behandlung chronischer Parodontopathien mit und ohne ergänzende Maßnahmen entwickelt (Smiley 2015b [149]). Die methodischen Abweichungen der SÜ wurden in Abschnitt A4.1 bereits diskutiert. Analog zu der vorliegenden Nutzenbewertung spricht sich auch die Leitlinie für die GMT als initiale Therapie bei chronischer Parodontopathie aus. Für die ergänzende Lasertherapie berichtete die Leitlinie von Smiley 2015b analog zu diesem Bericht keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der GMT. Für die Intervention PDT + GMT wurde für Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Parodontitis ein „moderater Nutzen“ („moderate net benefit“) im Vergleich zur GMT berichtet, mit „schwacher Empfehlungsstärke“ („strength of clinical recommendation: weak“). Die vorliegende Nutzenbewertung kam hier nicht zu einem Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der GMT + PDT-Behandlungsgruppe. Bezüglich der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung sprachen die Autoren der Leitlinie einen „geringen Nutzen“ bezogen auf den Attachmentgewinn aus, mit „schwacher Empfehlungsstärke“ aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen und Resistenzenbildung („balance between small benefit and potential for adverse effects“). Für die Nutzenbewertung standen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse keine verwertbaren Daten zur Verfügung. Ganz

allgemein sind die Übersichtsarbeit Smiley 2015a bzw. die daraus erwachsene Handlungsempfehlung Smiley 2015b und die Nutzenbewertung aufgrund gravierender Unterschiede in der Methodik nicht direkt vergleichbar (vgl. Abschnitt A4.1).

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung ergaben sich einige methodische Besonderheiten und Herausforderungen (siehe hierzu auch Abschnitt A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik).

Allgemein lässt sich feststellen, dass die Dokumentationsqualität vieler Studien unzureichend war. Dies galt vor allen Dingen für die Beschreibung der statistischen Auswertung. So mussten allein 28 Studien auf Volltextebene ausgeschlossen werden, weil das Einschlusskriterium E6 („Abhängigkeiten berücksichtigt“) nicht als erfüllt angesehen werden konnte (siehe Abbildung 1). Entweder blieb unklar, auf welcher Ebene – Patientenebene, Zahnebene oder Messstellenebene – eine Auswertung vorgenommen worden war oder die Beschreibung der statistischen Methoden in den Publikationen ließ bei eindeutiger Auswertung auf Zahn- oder Messstellenebene nicht erkennen, dass dabei die Abhängigkeit der Daten, die aus der Verwendung von mehr als einer Messstelle oder mehr als einem Zahn je Randomisierungseinheit entsteht, berücksichtigt worden waren. In beiden Fällen konnten die Studien für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Nur wenn eindeutig die Abhängigkeit von Daten berücksichtigt worden war, fanden die Studien Eingang in die Nutzenbewertung. Dies schränkte trotz großer initialer Trefferzahl die Anzahl der letztendlich eingeschlossenen Studien stark ein.

Für die einzelnen Fragestellungen wurden Studien metaanalytisch zusammengefasst, wenn sie denselben Vergleich untersucht hatten. Es wurden hierbei Studien, in denen alle Zähne bzw. Messstellen der Randomisierungseinheit (Patient oder Quadrant) in die Auswertung eingingen, gepoolt mit solchen Studien, in denen nur die erkrankten Zähne bzw. Messstellen der Randomisierungseinheit in die Auswertung eingegangen waren. Da es bei parodontal gesunden Zähnen kaum zu einem Attachmentgewinn nach Therapie kommen kann, da vor Therapie kein oder kein wesentlicher Attachmentverlust vorhanden gewesen war, führen die Ergebnisse der Studien, die nicht nur erkrankte, sondern alle Zähne untersucht hatten, potenziell zu einer Verkleinerung des Behandlungseffekts und damit gegebenenfalls auch des Gesamteffekts aus einer entsprechenden Meta-Analyse. Einige Therapien haben darüber hinaus möglicherweise noch einen negativen Effekt auf parodontal gesunde Zähne. Ergebnisse einiger SÜs deuten darauf hin, dass beispielsweise bei der offenen mechanischen Therapie (open flap debridement) eine Behandlung von ursprünglich parodontal gesunden Zähnen nicht nur zu keinem Attachmentgewinn, sondern sogar zu einem Attachmentverlust an ebendiesen Zähnen führen kann [134,150]. Dieser potenzielle Attachmentverlust an ursprünglich parodontal gesunden Zähnen ist entgegengerichtet zum möglichen Attachmentgewinn nach derselben Therapie bei parodontal erkrankten Zähnen und kann somit die oben

beschriebene Verkleinerung des Effekts noch verstärken. Durch das für die Nutzenbewertung gewählte Vorgehen wird der Behandlungseffekt somit möglicherweise unterschätzt.

Wie in Abschnitt A2.2 erwähnt, wurden gegebenenfalls Effekte durch eigene Berechnungen bestimmt. Hierfür wurden Angaben zur Veränderung seit Studienbeginn oder die Werte nach Behandlung pro Behandlungsarm herangezogen. Im Falle einer Studie im Split-Mouth-Design war aufgrund von unbekanntem Abhängigkeiten zwischen den Messungen für verschiedene Behandlungsarme an einem Patienten eine korrekte Schätzung der Effektvarianz nicht möglich. Jedoch wurde von einer positiven Korrelation ausgegangen, die bei Nichtberücksichtigung in den eigenen Berechnungen mit einer Überschätzung der Effektvarianz einhergeht. Aufgrund der geringeren Präzision wurde dadurch der Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden erschwert.

Für den Endpunkt Attachmentlevel wurden Responderanalysen gefordert, aber nur ein Teil der eingeschlossenen Studien lieferte hierfür die notwendigen Daten. In die ergänzend durchgeführten (metaanalytischen) Auswertungen basierend auf Mittelwertdifferenzen konnten jeweils mehr Studien einbezogen werden, jedoch waren diese Ergebnisse nicht für eine Nutzenableitung verwertbar (siehe hierzu Kapitel 5).

Es wurde bei den Fragestellungen unterschieden, ob eine Intervention als alleinige Therapie im Vergleich zur GMT untersucht worden war (Intervention X versus GMT) oder ob diese Therapie als Ergänzung zur GMT eingesetzt wurde (GMT + Intervention X versus GMT). Diese beiden Vergleiche wurden getrennt betrachtet und die zugehörigen Ergebnisse nicht metaanalytisch zusammengefasst. Einige der Therapiearten allein (beispielsweise Antibiotikatherapien, PDT) mögen beispielsweise zwar die bakterielle Infektion erfolgreich behandeln, aber führen nicht zu einer Entfernung der Konkrementen, die eine Reinfektion begünstigen, sodass die ergänzende GMT möglicherweise nicht unwesentlich zum Behandlungserfolg beiträgt und daher den Behandlungseffekt wesentlich beeinflusst. Daher war die metaanalytische Zusammenfassung von Ergebnissen aus Studien, in denen eine alleinige Therapie mit der GMT verglichen wurde, mit Studien derselben Therapie als Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT nicht sinnvoll.

Klinisch unterschieden sich die eingeschlossenen Studien eines Vergleichs häufig bezüglich der Vorbehandlung oder der Nachsorge. In manchen fand z. B. eine professionelle Zahnreinigung (PZR) statt, in anderen nicht, die Nachsorge konnte eine subgingivale Nachbehandlung mit einschließen, was aber nicht in allen Fällen zutraf. Auch diese Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst, solange sie bezüglich der eigentlichen parodontalen Therapie – bzw. bezüglich des Vergleiches – übereinstimmten. Da hier sowohl die Prüfinterventionsgruppe als auch die Kontrollgruppe die gleiche Vor- oder Nachbehandlung erhalten hatten und diese daher Teil der Sockeltherapie waren, war dies möglich. Allerdings ist es möglich, dass die Vor- bzw. Nachbehandlungen einen Einfluss auf den Therapieerfolg und damit auf den Effekt gehabt haben. Aufgrund mangelnder Primärstudien konnte jedoch nicht untersucht werden, ob eine PZR als Vorbehandlung oder eine Nachsorge einschließlich

subgingivaler Therapie einen Einfluss auf den Behandlungseffekt nehmen konnte und wie groß dieser Einfluss wäre.

Für die Fragestellung 1 wurden Studien zum Vergleich GMT versus keine Behandlung eingeschlossen sowie Studien zum Vergleich SGS + GMT versus SGS. Es wurde im letzteren Falle davon ausgegangen, dass das SGS nicht als eigentliche Parodontitistherapie zu werten ist, da es sich auf den supragingivalen Bereich beschränkt. Jedoch unterschieden sich die Ergebnisse in Abhängigkeit davon, ob in der Kontrollgruppe eine supragingivale Behandlung vorgenommen worden war oder nicht. Dies könnte einen Hinweis darauf darstellen, dass schon die supragingivale Behandlung einen antiparodontitischen Effekt hat.

Für die Untersuchung der Lasertherapie waren die Ergebnisse aus Studien mit unterschiedlichen Lasertypen zusammengefasst betrachtet worden (Fragestellung 2a), hier bildete nur die photodynamische Lasertherapie eine gesonderte Gruppe (Fragestellung 2b). Unterschiedliche Laser haben eine unterschiedliche Wirkweise und können daher auch unterschiedlich unerwünschte Effekte auslösen, wie zum Beispiel Schädigung der Wurzeloberfläche durch hartsubstanzabtragende Laser. Es wurden hinsichtlich der ergänzenden Darstellung der Ergebnisse basierend auf Mittelwertdifferenzen Studien aller Lasertypen metaanalytisch zusammengefasst und nur bezüglich der Art der Anwendung – Laser allein oder als Ergänzung zur GMT – getrennt untersucht. Bis auf eine hatten die Studien den ER:YAG-Laser untersucht, die Studie Lai 2009 untersuchte einen He-Ne-Laser in Ergänzung zur GMT. Es zeigte sich jedoch bei keiner der eingeschlossenen Laserstudien ein statistisch signifikanter Effekt, ungeachtet der Art des verwendeten Lasers. Die verschiedenen chirurgischen Verfahren mWLT, CTE und Osteoplastik wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst, da unterschiedliche chirurgische Methoden – beispielsweise mit oder ohne Gingivektomie bzw. mit oder ohne Knochenrekonturierung – gegebenenfalls direkt Einfluss nehmen auf die zukünftige Entwicklung des Attachmentlevels.

A5 Literatur

1. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol 1999; 4(1): 32-38.
2. Bundesausschuss der Zahnärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinien) vom 04. Juni 2003 und vom 24. September 2003 in der ab 18. Juni 2006 gültigen Fassung Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17. Juni 2006, Seite 4466 [online]. 24.09.2003 [Zugriff: 12.06.2015]. URL: <http://www.kzby.de/behandlungs-rili-060618.download.18de5c5f3b907f780818b07dcb9e4903.pdf>.
3. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol 2007; 78(7 Suppl): 1387-1399.
4. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie. Die Klassifikation der Parodontalerkrankungen: eine Systematik mit ihren Möglichkeiten und Grenzen. Berlin: Quintessenz Verlag; 2013.
5. Eickholz P. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis; unterstützende Parodontitistherapie (UPT); Teil 1: Ziele und Inhalte. Parodontologie 2007; 18(2): 165-170.
6. Mombelli A, Schmid J, Walter C, Wetzler A. Parodontologie. Swiss Dent J 2014; 124(2): 261-267.
7. Müller HP. Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie. Stuttgart: Thieme; 2012.
8. Brauckhoff G, Kocher T, Holtfreter B, Bernhardt O, Splietz C, Biffar R et al. Mundgesundheit. Berlin: Robert Koch-Institut; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 47).
9. Jepsen S, Kerschull M, Deschner J. Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2011; 54(9): 1089-1096.
10. Ramseier CA, Saxer UP, Walter C. Rauchen. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 49-54.
11. Deschner J. Diabetes mellitus. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 103-108.
12. Meisel P, Kocher T. Osteoporose. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 67-74.
13. Meisel P. Arzneimittel. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 93-99.
14. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4(1): 1-6.

15. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology: an update. *J Can Dent Assoc* 2000; 66(11): 594-597.
16. Bäumer A, El Sayed N, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P, Pretzl B. Patient-related risk factors for tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2011; 38(4): 347-354.
17. Bäumer A, Pretzl B, Cosgarea R, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P et al. Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors. *J Clin Periodontol* 2011; 38(7): 644-651.
18. Graetz C, Dörfer CE, Kahl M, Kocher T, Fawzy El-Sayed K, Wiebe JF et al. Retention of questionable and hopeless teeth in compliant patients treated for aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38(8): 707-714.
19. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2006. (Materialienreihe; Band 31).
20. Schutzhold S, Kocher T, Biffar R, Hoffmann T, Schmidt CO, Micheelis W et al. Changes in prevalence of periodontitis in two German population-based studies. *J Clin Periodontol* 2015; 42(2): 121-130.
21. Statistisches Bundesamt. Zahnärztliche Behandlung von Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung, Abrechnungsfälle/Leistungsfälle (Anzahl und je 1.000 Versicherte); Gliederungsmerkmale: Jahre, zahnärztliche Leistungen, Kassenart, Versichertengruppe [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.01.2015 [Zugriff: 28.01.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
22. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2012; 83(12): 1449-1454.
23. Micheelis W, Hoffmann T, Holtfreter B, Kocher T, Schroeder E. Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislast in Deutschland. Versuch einer Bilanzierung. *Dtsch Zahnärztl Z* 2008; 63(7): 464-472.
24. Eickholz P. Gesteuerte Geweberegeneration (GTR) zur Therapie von Furkationsdefekten. *Parodontologie* 2013; 24(4): 391-401.
25. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001724.
26. Eickholz P. Regenerative Therapie von Knochentaschen: ein Verfahren für die allgemein Zahnärztliche Praxis? *Parodontologie* 2014; 25(2): 1-9.
27. Grusovin MG, Esposito M. The efficacy of enamel matrix derivative (Emdogain) for the treatment of deep infrabony periodontal defects: a placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2(1): 43-54.

28. Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, Tanrikulu-Kucuk S et al. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol* 2011; 82(3): 481-488.
29. De Micheli G, De Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci* 2011; 26(1): 43-48.
30. Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 29-44.
31. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25(4): 605-613.
32. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 4-14.
33. Moene R, Decaillet F, Andersen E, Mombelli A. Subgingival plaque removal using a new air-polishing device. *J Periodontol* 2010; 81(1): 79-88.
34. Eickholz P. Parodontale Therapie mit lokalen Antibiotika. *Zahnärztliche Mitteilung* 2010; 100(12A): 54-62.
35. Beikler T, Karch H, Flemmig TF. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie [online]. 30.01.2003 [Zugriff: 12.06.2015]. URL: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontitistherapie.pdf.
36. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W et al. Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33(9): 639-647.
37. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 491-566.
38. Gomes SC, Romagna R, Rossi V, Corvello PC, Angst PD. Supragingival treatment as an aid to reduce subgingival needs: a 450-day investigation. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-7.
39. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.
40. Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014; 64(4): 702-708.
41. Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 353-363.

42. Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(6): 564-572.
43. Krohn-Dale I, Boe OE, Enersen M, Leknes KN. Er:YAG laser in the treatment of periodontal sites with recurring chronic inflammation: a 12-month randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 745-752.
44. Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 287-293.
45. Lopes BM, Theodoro LH, Melo RF, Thompson GM, Marcantonio RA. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium:YAG laser and scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(5): 682-691.
46. Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Matos R, Herrera D, Sanz M. Clinical efficacy of subgingival debridement with adjunctive erbium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(4): 527-535.
47. Schwarz F, Sculean A, Berakdar M, Georg T, Reich E, Becker J. Periodontal treatment with an Er:YAG laser or scaling and root planing: a 2-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2003; 74(5): 590-596.
48. Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Periodontal treatment with an Er: YAG laser compared to scaling and root planing: a controlled clinical study. *J Periodontol* 2001; 72(3): 361-367.
49. Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF, Hirata MH, Hirata RD, Pannuti CM et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(5): 440-447.
50. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 962-970.
51. Lulic M, Leiggenger Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8): 661-666.
52. Becker W, Becker BE, Caffesse R, Kerry G, Ochsenbein C, Morrison E et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified Widman procedures: results after 5 years. *J Periodontol* 2001; 72(12): 1675-1684.

53. Becker W, Becker BE, Oxsenbein C, Kerry G, Caffesse R, Morrison EC. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: results after one year. *J Periodontol* 1988; 59(6): 351-365.
54. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H et al. Control of periodontal infections; a randomized controlled trial; I: the primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol* 2012; 39(6): 526-536.
55. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol* 1981; 52(11): 655-662.
56. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level: eight years. *J Periodontol* 1979; 50(5): 225-233.
57. Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, De Blasio BF, Thoresen M, Olsen I et al. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 17535.
58. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-years study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52(5): 227-242.
59. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14(8): 445-452.
60. Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Burgett FG, Shick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975; 46(9): 522-526.
61. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28(10): 910-916.
62. Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* 1998; 69(12): 1364-1372.
63. Wennström A, Wennström J, Lindhe J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis: a 5-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13(9): 869-882.
64. Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. *J Periodontol* 2006; 77(4): 707-713.
65. Jönsson B, Öhrn K. Evaluation of the effect of non-surgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: estimation of minimal important differences 1 year after treatment. *J Clin Periodontol* 2014; 41(3): 275-282.

66. Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Evaluation of an individually tailored oral health educational programme on periodontal health. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 912-919.
67. Jönsson B, Öhrn K, Oscarson N, Lindberg P. The effectiveness of an individually tailored oral health educational programme on oral hygiene behaviour in patients with periodontal disease: a blinded randomized-controlled clinical trial (one-year follow-up). *J Clin Periodontol* 2009; 36(12): 1025-1034.
68. Krück C, Eick S, Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical and microbiologic results 12 months after scaling and root planing with different irrigation solutions in patients with moderate chronic periodontitis: a pilot randomized trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 312-320.
69. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 225-230.
70. Müller N, Moene R, Cancela JA, Mombelli A. Subgingival air-polishing with erythritol during periodontal maintenance: randomized clinical trial of twelve months. *J Clin Periodontol* 2014; 41(9): 883-889.
71. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Goncalves TE, Figueiredo LC, Faveri M et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 155-162.
72. Dannewitz B, Lippert K, Lang NP, Tonetti MS, Eickholz P. Supportive periodontal therapy of furcation sites: non-surgical instrumentation with or without topical doxycycline. *J Clin Periodontol* 2009; 36(6): 514-522.
73. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1894-1903.
74. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 267-278.
75. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33(9): 648-660.
76. Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjermo P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. *J Periodontol* 2013; 84(8): 1075-1086.

77. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(3): 275-283.
78. Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 242-251.
79. Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70(7): 761-771.
80. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmoussis I et al. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2012; 39(5): 475-482.
81. Saxer UP, Turconi B, Elsasser C. Patient motivation with the papillary bleeding index. *J Prev Dent* 1977; 4(4): 20-22.
82. Mazza JE, Newman MG, Sims TN. Clinical and antimicrobial effect of stannous fluoride on periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981; 8(3): 203-212.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
84. Eastman Dental Institute and Hospital. Periodontitis and type 2 diabetes mellitus [online]. In: ISRCTN Registry. 27.08.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN83229304>.
85. University of Birmingham. Outcomes of Periodontal Therapy in Rheumatoid Arthritis (OPERA) [online]. In: ISRCTN Registry. 06.06.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN52833273>.
86. University College London. Periodontitis vascular dysfunction [online]. In: ISRCTN Registry. 25.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN39062047>.
87. Peking University, Guangdong Provincial Stomatological Hospital. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical, immunological responses and metabolic control in type 2 diabetic patients: a randomized study [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 03.07.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8476>.
88. Stomatology of Wuhan University. A study of the relationship between periodontitis and systematic diseases and therapeutic protocols [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 10.05.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9167>.

89. Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.09.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282229>.
90. Federal University of Rio Grande do Sul. Effect of supragingival control versus supra- and subgingival control in the periodontal health during the maintenance: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.12.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598155>.
91. Okayama University Hospital. Comparison of the effects of oral hygiene instruction and periodontal treatment on patients with type 2 diabetes mellitus [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 29.08.2016 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015478.
92. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy; I: prevalence and severity. Acta Odontol Scand 1963; 21(6): 533-551.
93. Suissa S. Binary methods for continuous outcomes: a parametric alternative. J Clin Epidemiol 1991; 44(3): 241-248.
94. Peking University School and Hospital of Stomatology. The application and evaluation of Er, Cr: YSGG laser in the nonsurgical treatment of periodontitis [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 02.05.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=4751>.
95. University Hospital Strasbourg. Evaluation of photodynamic treatment FOTOSAN efficacy in periodontology: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.06.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030470>.
96. University Medicine Greifswald. Photodynamic lasertherapy (PDT) in periodontal treatment (in vivo): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196456>.
97. Faculdade de Odontologia de Bauru. Antimicrobial photodynamic therapy for periodontal disease treatment in patients with Down syndrome [online]. In: Brazilian Clinical Trials Registry. 11.07.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.ensaiosclnicos.gov.br/rg/RBR-5g79z8/>.
98. Odontostomatologic Laser Therapy Center. Diode laser and SRP in chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.03.2016 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407379>.
99. University College London. Different surgical modalities in the treatment of periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642641>.
100. McGrath C, Bedi R. An evaluation of a new measure of oral health related quality of life: OHQoL-UK(W). Community Dent Health 2001; 18(3): 138-143.

101. Hägglin C, Berggren U, Lundgren J. A Swedish version of the GOHAI index: psychometric properties and validation. *Swed Dent J* 2005; 29(3): 113-124.
102. Institut Straumann. Emdogain minimally invasive surgical technique: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2016 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551770>.
103. Academic Centre for Dentistry Amsterdam. The effect of treatment of periodontitis on markers of cardiovascular diseases [online]. In: *ISRCTN Registry*. 01.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36043780>.
104. Wang S. Periodontal regeneration of chronic periodontal disease patients receiving stem cells injection therapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.10.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523651>.
105. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization (ABPARO-Studie); full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.03.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707369>.
106. Forsyth Institute. Microbial associations in periodontal health and disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.11.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066001>.
107. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Treating periodontal infection: effects on glycemic control in people with type 2 diabetes; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.10.2007 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016835>.
108. University of Dundee. Improving the quality of dentistry (IQuaD): study comparing oral hygiene advice and periodontal instrumentation for the prevention and management of periodontal disease in dentate adults attending dental primary care [online]. In: *ISRCTN Registry*. 30.10.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN56465715>.
109. Eickholz P, Nickles K. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis: Klassifikation der Parodontalerkrankungen. *Parodontologie* 2013; 24(1): 99-106.
110. Gilbert GH, Shelton BJ, Chavers LS, Bradford EH Jr. Predicting tooth loss during a population-based study: role of attachment level in the presence of other dental conditions. *J Periodontol* 2002; 73(12): 1427-1436.
111. Eickholz P. *Parodontologie von A bis Z: Grundlagen für die Praxis*. Berlin: Quintessenz Verlag; 2012.
112. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.

113. Blümle A, Türp J, Antes G. Retrieval bias in the German dental literature [online]. In: 17th Cochrane Colloquium; 11.-14.10.2009; Singapur. 2009 [Zugriff: 13.08.2010]. URL: http://www2.cochrane.org/colloquium/2009/virtual_posters/posters/P44.pdf.
114. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
115. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
116. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
117. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
118. Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
119. Complutense University of Madrid. Efficacy of adjunctive Er:YAG laser for the treatment of chronic periodontitis [online]. In: *ISRCTN Registry*. 22.07.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN07764690>.
120. University of Sao Paulo. Adjunctive photodynamic therapy in treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.10.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034501>.
121. Forsyth Institute. Control of periodontal infections: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098448>.
122. University of Guarulhos. Full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062047>.
123. University of Chile. Effects of periodontal therapy on systemic inflammation: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.03.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046435>.
124. University of Oslo. The treatment of periodontal diseases: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318928>.
125. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonisation [online]. In: *ISRCTN Registry*. 18.03.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN64254080>.

126. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005854-61.
127. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011; 82(8): 1121-1130.
128. Martin Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
129. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 508-524.e5.
130. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 55-71.
131. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2012; 27(3): 661-673.
132. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 41(11): 1069-1079.
133. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(5): 514-526.
134. Mailoa J, Lin GH, Khoshkam V, MacEachern M, Chan HL, Wang HL. Long term effect of four surgical periodontal therapies and one non-surgical therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(10): 150-1158.
135. Heitz-Mayfield LJ. How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontol* 2000 2005; 37(1): 72-87.
136. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 79-98.
137. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 99-114.

138. Matesanz-Pérez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 227-241.
139. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2010; 23(3): 196-203.
140. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1518-1528.
141. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(3): 150-163.
142. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 115-181.
143. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(3): 332-351.
144. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(10): 1257-1269.
145. Gaunt F, Devine M, Pennington M, Vernazza C, Gwynnett E, Steen N et al. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 67-82.
146. Heasman PA, McCracken GI, Steen N. Supportive periodontal care: the effect of periodic subgingival debridement compared with supragingival prophylaxis with respect to clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 163-172.
147. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie: wissenschaftliche Stellungnahme [online]. [Zugriff: 03.09.2016].
URL:
[http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie.pdf](http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontitistherapie.pdf).
148. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75(11): 1553-1565.
149. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 525-535.

150. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 92-102.

151. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

152. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL:

http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Fragestellung 1

Gomes 2014

Gomes SC, Romagna R, Rossi V, Corvello PC, Angst PD. Supragingival treatment as an aid to reduce subgingival needs: a 450-day investigation. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-7.

Kaldahl 1996

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.

Kapellas 2014

Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014; 64(4): 702-708.

Polansky 2003

Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 353-363.

Zhou 2014

Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(6): 564-572.

Fragestellung 2a – Laser

Krohn-Dale 2012

Krohn-Dale I, Boe OE, Enersen M, Leknes KN. Er:YAG laser in the treatment of periodontal sites with recurring chronic inflammation: a 12-month randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 745-752.

Lai 2009

Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 287-293.

Lopes 2010

Lopes BM, Theodoro LH, Melo RF, Thompson GM, Marcantonio RA. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium:YAG laser and scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(5): 682-691.

Sanz-Sanchez 2015

Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Matos R, Herrera D, Sanz M. Clinical efficacy of subgingival debridement with adjunctive erbium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(4): 527-535.

Complutense University of Madrid. Efficacy of adjunctive Er:YAG laser for the treatment of chronic periodontitis [online]. In: ISRCTN Registry. 22.07.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN07764690>.

Schwarz 2003

Schwarz F, Sculean A, Berakdar M, Georg T, Reich E, Becker J. Periodontal treatment with an Er:YAG laser or scaling and root planing: a 2-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2003; 74(5): 590-596

Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Periodontal treatment with an Er: YAG laser compared to scaling and root planing: a controlled clinical study. *J Periodontol* 2001; 72(3): 361-367.

Fragestellung 2b – photodynamische Therapie

Carvalho 2015

Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF, Hirata MH, Hirata RD, Pannuti CM et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(5): 440-447.

University of Sao Paulo. Adjunctive photodynamic therapy in treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034501>.

Giannelli 2012

Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 962-970.

Lulic 2009

Lulic M, Leiggener Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8): 661-666.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Becker 2001

Becker W, Becker BE, Caffesse R, Kerry G, Ochsenbein C, Morrison E et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified Widman procedures: results after 5 years. *J Periodontol* 2001; 72(12): 1675-1684.

Becker W, Becker BE, Ochsenbein C, Kerry G, Caffesse R, Morrison EC. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: results after one year. *J Periodontol* 1988; 59(6): 351-365.

Kaldahl 1996

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.

Knowles 1979

Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level: eight years. *J Periodontol* 1979; 50(5): 225-233.

Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Burgett FG, Shick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975; 46(9): 522-526.

Mdala 2012

Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H et al. Control of periodontal infections; a randomized controlled trial; I: the primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol* 2012; 39(6): 526-536.

Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, De Blasio BF, Thoresen M, Olsen I et al. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 17535.

Forsyth Institute. Control of periodontal infections: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098448>.

Pihlstrom 1981

Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-years study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52(5): 227-242.

Polansky 2003

Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 353-363.

Ramfjord 1987

Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol* 1981; 52(11): 655-662.

Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14(8): 445-452.

Serino 2001

Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. J Clin Periodontol 2001; 28(10): 910-916.

Shiloah 1998

Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The prevalence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Bacteroides forsythus in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. J Periodontol 1998; 69(12): 1364-1372.

Wennström 1986

Wennström A, Wennström J, Lindhe J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis: a 5-year longitudinal study. J Clin Periodontol 1986; 13(9): 869-882.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Giannopoulou 2006

Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. J Periodontol 2006; 77(4): 707-713.

Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. J Clin Periodontol 2005; 32(3): 225-230.

Jönsson 2014

Jönsson B, Öhrn K. Evaluation of the effect of non-surgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: estimation of minimal important differences 1 year after treatment. J Clin Periodontol 2014; 41(3): 275-282.

Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Evaluation of an individually tailored oral health educational programme on periodontal health. J Clin Periodontol 2010; 37(10): 912-919.

Jönsson B, Öhrn K, Oscarson N, Lindberg P. The effectiveness of an individually tailored oral health educational programme on oral hygiene behaviour in patients with periodontal disease: a blinded randomized-controlled clinical trial (one-year follow-up). J Clin Periodontol 2009; 36(12): 1025-1034.

Krück 2012

Krück C, Eick S, Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical and microbiologic results 12 months after scaling and root planing with different irrigation solutions in patients with moderate chronic periodontitis: a pilot randomized trial. J Periodontol 2012; 83(3): 312-320.

Müller 2014

Müller N, Moene R, Cancela JA, Mombelli A. Subgingival air-polishing with erythritol during periodontal maintenance: randomized clinical trial of twelve months. J Clin Periodontol 2014; 41(9): 883-889.

Santos 2013

Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Goncalves TE, Figueiredo LC, Favari M et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2013; 40(2): 155-162.

University of Guarulhos. Full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062047>.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Dannewitz 2009

Dannewitz B, Lippert K, Lang NP, Tonetti MS, Eickholz P. Supportive periodontal therapy of furcation sites: non-surgical instrumentation with or without topical doxycycline. J Clin Periodontol 2009; 36(6): 514-522.

Giannopoulou 2006

Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. J Periodontol 2006; 77(4): 707-713.

Guentsch 2008

Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. J Periodontol 2008; 79(10): 1894-1903.

López 2006

López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2006; 33(9): 648-660.

López 2012

López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. J Periodontol 2012; 83(3): 267-278.

University of Chile. Effects of periodontal therapy on systemic inflammation: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046435>.

Preus 2013

Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjermo P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. J Periodontol 2013; 84(8): 1075-1086.

University of Oslo. The treatment of periodontal diseases: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318928>.

Sigusch 2001

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(3): 275-283.

Silva-Senem 2012

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 242-251.

Söder 1999

Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70(7): 761-771.

Tonetti 2012

Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmoussis I et al. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2012; 39(5): 475-482.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1518-1528.
2. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25(4): 605-613.
3. Bonito AJ, Lohr KN, Lux L, Sutton S, Jackman A, Whitener L et al. Effectiveness of antimicrobial adjuncts to scaling and root-planing therapy for periodontitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004; (88): 1-4.
4. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1227-1236.
5. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2010; 23(3): 196-203.
6. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004622.

7. Fiorini T, Musskopf ML, Oppermann RV, Susin C. Is there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review. *J Periodontol* 2014; 85(1): 83-91.
8. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(3): 150-163.
9. Gaunt F, Devine M, Pennington M, Vernazza C, Gwynnett E, Steen N et al. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 67-82.
10. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 115-181.
11. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 99-114.
12. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 79-98.
13. Heasman PA, McCracken GI, Steen N. Supportive periodontal care: the effect of periodic subgingival debridement compared with supragingival prophylaxis with respect to clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 163-172.
14. Heitz-Mayfield LJ. How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontol* 2000 2005; 37(1): 72-87.
15. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 92-102.
16. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 136-159.
17. Javed F, Qadri T, Ahmed HB, Al-Hezaimi K, Corbet FE, Romanos GE. Is photodynamic therapy with adjunctive non-surgical periodontal therapy effective in the treatment of periodontal disease under immunocompromised conditions? *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23(10): 731-736.
18. Kulkarni V, Bhatavadekar NB, Uttamani JR. The effect of nutrition on periodontal disease: a systematic review. *J Calif Dent Assoc* 2014; 42(5): 302-311.
19. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD009197.
20. Mailoa J, Lin GH, Khoshkam V, MacEachern M, Chan HL, Wang HL. Long term effect of four surgical periodontal therapies and one non-surgical therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(10): 150-1158.

21. Matesanz-Pérez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 227-241.
22. Rabelo CC, Feres M, Goncalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015; 42(7): 647-657.
23. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 12-37.
24. Roncati M, Gariffo A. Systematic review of the adjunctive use of diode and Nd:YAG lasers for nonsurgical periodontal instrumentation. *Photomed Laser Surg* 2014; 32(4): 186-197.
25. Sahrman P, Puhon MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2010; 45(2): 153-164.
26. Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 29-44.
27. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(10): 1257-1269.
28. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011; 82(11): 1570-1581.
29. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Marzo G, Monaco A. Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2013; 28(2): 669-682.
30. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(6): 731-743.
31. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2012; 27(3): 661-673.
32. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(5): 514-526.

33. Sgolastra F, Severino M, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2013; 28(5): 1393-1402.
34. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2014; 49(1): 10-19.
35. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013; 84(7): 958-973.
36. Shanbhag S, Dahiya M, Croucher R. The impact of periodontal therapy on oral health-related quality of life in adults: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 725-735.
37. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 508-524.e5.
38. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 70-79.
39. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 55-71.
40. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(3): 332-351.
41. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Periodontol* 2014; 41(11): 1069-1079.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E1

1. Bali C, Gurdet C, Hauer G, Handler I, Fischer R. Studie zur Überprüfung des Effektes einer professionellen Zahnreinigung und einer Schulung in Zahnhygiene bei Typ 1-Diabetikern. *Acta Med Austriaca* 1999; 26(5): 159-162.
2. Beirne P, Clarkson JE, Worthington HV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004346.
3. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2015; 42(3): 236-246.

4. Braun A, Jepsen S, Krause F. Subjective intensity of pain during ultrasonic supragingival calculus removal. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 668-672.
5. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; 4(5): 502-509.
6. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34(5): 497-506.
7. Hujoel PP, Powell LV, Kiyak HA. The effects of simple interventions on tooth mortality: findings in one trial and implications for future studies. *J Dent Res* 1997; 76(4): 867-874.
8. Javed F, Al Amri MD, Al-Kheraif AA, Qadri T, Ahmed A, Ghanem A et al. Efficacy of non-surgical periodontal therapy with adjunct Nd:YAG laser therapy in the treatment of periodontal inflammation among patients with and without type 2 diabetes mellitus: a short-term pilot study. *J Photochem Photobiol B* 2015; 149: 230-234.
9. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001; 111(6): 452-456.
10. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl 11): 2144-2153.
11. Pini Prato G, Rotundo R, Franceschi D, Cairo F, Cortellini P, Nieri M. Fourteen-year outcomes of coronally advanced flap for root coverage: follow-up from a randomized trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(8): 715-720.
12. Ramirez V, Marro P, Lopez R. Effect of mechanical debridement on distal periodontal aspects of second molars after the extraction of third molars: a systematic review. *J Periodontol* 2012; 83(5): 595-601.
13. Schmidt JC, Walter C, Amato M, Weiger R. Treatment of periodontal-endodontic lesions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2014; 41(8): 779-790.
14. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 421-427.
15. Tsalikis L, Sakellari D, Dagalis P, Boura P, Konstantinidis A. Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(10): 972-980.
16. Van der Weijden F, Slot DE. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol* 2000 2011; 55: 104-123.
17. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Beirne PV. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD004625.

E2

1. Alves R, Machion L, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum WA. Clinical attachment loss produced by curettes and periodontal files. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6(3): 76-80.
2. Andrade PF, Garlet GP, Silva JS, Fernandes PG, Milanezi C, Novaes AB Jr et al. Adjunct effect of the antimicrobial photodynamic therapy to an association of non-surgical and surgical periodontal treatment in modulation of gene expression: a human study. *J Photochem Photobiol B* 2013; 126: 119-125.
3. Beirne P, Worthington HV, Clarkson JE. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004625.
4. Bogren A, Teles RP, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *J Periodontol* 2008; 79(5): 827-835.
5. Buduneli E, Tünger A, Evrenosoglu E, Bilgic A. Comparative clinical and microbiological effects of subgingival metronidazole application in adult periodontitis: 12-months results. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3(4): 81-86.
6. Buset SL, Zitzmann NU, Weiger R, Walter C. Non-surgical periodontal therapy supplemented with systemically administered azithromycin: a systematic review of RCTs. *Clin Oral Investig* 2015; 19(8): 1763-1775.
7. Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM et al. Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(6): 607-615.
8. Chung JE, Koh SA, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y et al. Effect of eutectic mixture of local anesthetics on pain perception during scaling by ultrasonic or hand instruments: a masked randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011; 82(2): 259-266.
9. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res* 1998; 12(2): 27-31.
10. Drisko CL, Cobb CM, Killooy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 692-699.
11. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(1): 106-115.
12. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Savolainen P, Baylas H. Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 chain levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(10): 1387-1396. □2

13. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Berdeli A, Cnarcik S. Adjunctive low-dose doxycycline therapy effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid tissue plasminogen activator levels in chronic periodontitis. *Inflamm Res* 2006; 55(12): 550-558.
14. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2011; 82(3): 452-461.
15. Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(12): 1149-1158.
16. Flemmig TF, Milián E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 380-387.
17. Gürkan A, Emingil G, Cnarcik S, Berdeli A. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- α in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2008; 6(2): 84-92.
18. Haas AN, De Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8): 696-704.
19. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* 2007; 34(3): 243-253.
20. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, Robertson PB. Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review. *Periodontol* 2000 2005; 37: 29-34.
21. Kay E, Locker D. A systematic review of the effectiveness of health promotion aimed at improving oral health. *Community Dent Health* 1998; 15(3): 132-144.
22. Kerdvongbundit V, Wikesjö UME. Effect of triclosan on healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2003; 30(12): 1024-1030.
23. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1113-1122.
24. Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH Jr, Casati MZ, Sallum AW et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *J Periodontol* 2006; 77(4): 606-613.
25. Martorelli de Lima AF, Cury CC, Palioto DB, Duro AM, Da Silva RC, Wolff LF. Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31(8): 648-653.

26. McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J et al. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J Clin Periodontol* 2006; 33(2): 141-150.
27. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 955-961.
28. Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Caton JG et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 708-715.
29. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(9): 890-899.
30. Miremadi SR, De Bruyn H, Steyaert H, Princen K, Sabzevar MM, Cosyn J. A randomized controlled trial on immediate surgery versus root planing in patients with advanced periodontal disease: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(2): 164-171.
31. Muniz FWMG, De Oliveira CC, De Sousa Carvalho R, Moreira MMSM, De Moraes MEA, Martins RS. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705(1-3): 135-139.
32. Nassar PO, Walker CS, Salvador CS, Felipetti FA, Orrico SR, Nassar CA. Lipid profile of people with diabetes mellitus type 2 and periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(1): 35-39.
33. Needleman I, Suvan J, Moles DR, Pimlott J. A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6): 229-282.
34. Patton LL, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of complication risks for HIV-positive patients undergoing invasive dental procedures. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(2): 195-203.
35. Pihlstrom BL, Oliphant TH, McHugh RB. Molar and nonmolar teeth compared over 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol* 1984; 55(9): 499-504.
36. Pihlstrom BL, Wolff LF, Bakdash MB, Schaffer EM, Jensen JR Jr, Aeppli DM et al. Salt and peroxide compared with conventional oral hygiene; I: clinical results. *J Periodontol* 1987; 58(5): 291-300.
37. Qadri T, Bohdanecka P, Tuner J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study. *Lasers Med Sci* 2007; 22(4): 245-251.

38. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee HM, Meinberg TA et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 768-775.
39. Renz A, Ide M, Newton T, Robinson P, Smith D. Psychological interventions to improve adherence to oral hygiene instructions in adults with periodontal diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005097.
40. Ribeiro FV, Hirata DY, Reis AF, Santos VR, Miranda TS, Faveri M et al. Open-flap versus flapless esthetic crown lengthening: 12-month clinical outcomes of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2014; 85(4): 536-544.
41. Rosling B. Periodontally treated dentitions: their maintenance and prognosis. *Int Dent J* 1983; 33(2): 147-151.
42. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(9): 838-846.
43. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 102-109.
44. Sigusch BW, Güntsch A, Pfitzner A, Glockmann E. Enhanced root planing and systemic metronidazole administration improve clinical and microbiological outcomes in a two-step treatment procedure. *J Periodontol* 2005; 76(6): 991-997.
45. Sigusch BW, Pfitzner A, Nietzsche T, Glockmann E. Periodontal dressing (Vocopac) influences outcomes in a two-step treatment procedure. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 401-405.
46. Slot DE, Koster TJG, Paraskevas S, Van der Weijden GA. The effect of the vector scaler system on human teeth: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2008; 6(3): 154-165.
47. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients: long-term results. *J Clin Periodontol* 1997; 24(12): 914-919.
48. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan Ipci S, Cakar G, Kadir T et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2015; 42(4): 363-372.
49. Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Steenberghe TJM, Mantel MS, De Graaff J, Van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23(8): 707-716.
50. Tomasi C, Leyland AH, Wennstrom JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 682-690.

51. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 72-81.
52. Van Steenberghe D, Rosling B, Söder PO, Landry RG, Van der Velden U, Timmerman MFT et al. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(6): 657-667.
53. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, Van der Weijden GA, Timmerman MF, Van der Velden U. Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis: a randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; 26(7): 461-468.
54. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1406-1413.
55. Zee KY, Lee DH, Corbet EF. Repeated oral hygiene instructions alone, or in combination with metronidazole dental gel with or without subgingival scaling in adult periodontitis patients: a one-year clinical study. *J Int Acad Periodontol* 2006; 8(4): 125-135.

E3

1. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9(3): 70-76.
2. Rajesh JB, Nandakumar K, Varma HK, Komath M. Calcium phosphate cement as a "barrier-graft" for the treatment of human periodontal intraosseous defects. *Indian J Dent Res* 2009; 20(4): 471-479.
3. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005; 76(1): 129-133.
4. Santos VR, Lima JA, De Mendonca AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2009; 80(8): 1237-1245.

E4

1. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22(4): 271-275.
2. Alwaeli HA, Al-Khateeb SN, Al-Sadi A. Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2015; 30(2): 801-807.

3. Boutin A, Demers S, Roberge S, Roy-Morency A, Chandad F, Bujold E. Treatment of periodontal disease and prevention of preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2013; 30(7): 537-544.
4. Caposio P, Torta AI, Romano F, Aimetti M, Romagnoli R, Marchiaro G et al. Molecular approaches to the identification and treatment monitoring of periodontal pathogens. *New Microbiol* 2003; 26(1): 121-124.
5. Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Carvalho-Filho J, Roman-Torres CV, Costa FO. A double-blind randomized clinical trial of subgingival minocycline for chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2008; 50(3): 259-265.
6. Darhous MS, Aboul Dahab OM, Abdel Rahman R. A chairside microbiological evaluation using the BANA test after a single subgingival irrigation with 1.64% SnF2 solution combined with subgingival scaling. *Egypt Dent J* 1995; 41(3): 1257-1262.
7. Dilsiz A, Sevinc S. KTP laser therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72(8): 681-686.
8. Ehmke B, Beikler T, Riep B, Flemmig T, Gobel U, Moter A. Intraoral dissemination of treponemes after periodontal therapy. *Clin Oral Investig* 2004; 8(4): 219-225.
9. Ehmke B, Schmidt H, Beikler T, Kopp C, Karch H, Klaiber B et al. Clonal infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* following periodontal therapy. *J Dent Res* 1999; 78(9): 1518-1524.
10. Flemmig TF, Hetzel M, Topoll H, Gerss J, Haeberlein I, Petersilka G. Subgingival debridement efficacy of glycine powder air polishing. *J Periodontol* 2007; 78(6): 1002-1010.
11. Fogacci MF, Vettore MV, Thome Leao AT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 153-165.
12. Foroutan T, Amid R, Karimi MR. Comparison of manual tools, ultrasonic and erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser on the debridement effect of the surface of the root of teeth suffering from periodontitis. *J Lasers Med Sci* 2013; 4(4): 199-205.
13. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23(2): 148-157.
14. Herrera JA, Velez-Medina S, Molano RM, Medina V, Botero JE, Parra B et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colomb Med* 2009; 40(2): 177-184.
15. Janket SJ. Scaling and root-planing (SRP) may improve glycemic control and lipid profile in patients with chronic periodontitis (CP) and type 2 diabetes (DM2) in a specific subgroup: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Evid Based Dent Pract* 2014; 14(1): 31-33.

16. Junemann S, Prior K, Szczepanowski R, Harks I, Ehmke B, Goesmann A et al. Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing. *PLoS One* 2012; 7(8): e41606.
17. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(2): 113-122.
18. Koppikar RS, Agrawal SV. The effect of sub-antimicrobial dose-doxycycline periodontal therapy on serum inflammatory biomarker C-reactive protein levels in post-menopausal women: a 2-year, double-blinded, randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2013; 4(1): 71-73.
19. Lim LP, Davies WI. Comparison of various modalities of "simple" periodontal therapy on oral cleanliness and bleeding. *J Clin Periodontol* 1996; 23(6): 595-600.
20. Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 700-707.
21. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): 195-208.
22. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN et al. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2009; 80(11): 1731-1741.
23. Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Antic S, Jovanovic G, Petrovic A et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci* 2013; 28(1): 19-24.
24. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 39-46.
25. Pesevska S, Nakova M, Gjorgoski I, Angelov N, Ivanovski K, Nares S et al. Effect of laser on TNF-alpha expression in inflamed human gingival tissue. *Lasers Med Sci* 2012; 27(2): 377-381.
26. Pinheiro SL, Donega JM, Seabra LM, Adabo MD, Lopes T, Do Carmo TH et al. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. *Lasers Med Sci* 2010; 25(1): 87-91.
27. Preus HR, Dahlen G, Gjermo P, Baelum V. Microbiologic observations after four treatment strategies among patients with periodontitis maintaining a high standard of oral hygiene: secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(7): 856-865.

28. Rodrigues RM, Goncalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol* 2004; 31(6): 420-427.
29. Saxen L, Asikainen S, Kanervo A, Kari K, Jousimies-Somer H. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1990; 35(Suppl): S227-S229.
30. Schwarz F, Bieling K, Venghaus S, Sculean A, Jepsen S, Becker J. Influence of fluorescence-controlled Er:YAG laser radiation, the Vector system and hand instruments on periodontally diseased root surfaces in vivo. *J Clin Periodontol* 2006; 33(3): 200-208.
31. Shaddox ML, Andia DC, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA, Gollwitzer J et al. Microbiologic changes following administration of locally delivered doxycycline in smokers: a 15-month follow-up. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2143-2149.
32. Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(4): 366-376.
33. Socransky SS, Haffajee AD, Teles R, Wennstrom JL, Lindhe J, Bogren A et al. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota over a 2-year monitoring period; I: overall effect and kinetics of change. *J Clin Periodontol* 2013; 40(8): 771-780.
34. Tarullo A, Tattoli M, Cagiano R. Persistent eradication of *Helicobacter pylori* after systemic politherapy associated with periodontal pockets treatment with metronidazole and calcium sulphate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5(4): 127-129.
35. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000; 71(9): 1472-1483.
36. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(28): 1-7.
37. Wolff LF, Pihlstrom BL, Bakdash MB, Schaffer EM, Jensen JR, Aeppli DM et al. Salt and peroxide compared with conventional oral hygiene; II: microbial results. *J Periodontol* 1987; 58(5): 301-307.

E5

1. Atridox to be used in study to investigate link between heart disease and chronic periodontitis. *Dent Today* 2002; 21(9): 32.
2. The benefits of adjunct chemo-mechanical therapy in the treatment of periodontal disease. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(10): 606-608.
3. Full-mouth disinfection improves severe periodontitis. *Dent Today* 2000; 19(3): 129.

4. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000* 2004; 36: 121-145.
5. Antczak-Bouckoms A. Meta-analysis of clinical trials in periodontal research. *Periodontol 2000* 1993; 2: 140-149.
6. Antczak-Bouckoms A, Joshipura K, Burdick E, Tulloch JF. Meta-analysis of surgical versus non-surgical methods of treatment for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20(4): 259-268.
7. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2004; 36: 59-97.
8. Ashley RA. Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 335-346.
9. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults: results after 6 years. *J Clin Periodontol* 1981; 8(3): 239-248.
10. Barnes CM. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(2): 118.
11. Belal MH, Watanabe H, Ichinose S, Ishikawa I. A time-dependent effect of PDGF-BB on adhesion and growth of cultured fibroblasts to root surfaces. *Oral Dis* 2006; 12(6): 543-552.
12. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2): 112-124.
13. Ciancio SG. Perio study findings clarified. *Tex Dent J* 1998; 115(12): 7.
14. Clarkson JE, Ramsay CR, Averley P, Bonetti D, Boyers D, Campbell L et al. IQaD dental trial: improving the quality of dentistry; a multicentre randomised controlled trial comparing oral hygiene advice and periodontal instrumentation for the prevention and management of periodontal disease in dentate adults attending dental primary care. *BMC Oral Health* 2013; 13: 58.
15. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol* 2006; 77(4): 545-564.
16. Cosyn J, Sabzevar MM. A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(11): 1805-1813.
17. Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE. Effects of Er:YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. *J Periodontol* 2007; 78(7): 1195-1200.
18. Draenert ME, Jakob M, Kunzelmann KH, Hickel R. The prevalence of tooth hypersensitivity following periodontal therapy with special reference to root scaling: a systematic review of the literature. *Am J Dent* 2013; 26(1): 21-27.

19. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* 2005; 76(5): 749-759.
20. Elter JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. *J Periodontal Res* 1997; 32(6): 487-496.
21. Faggion CM Jr, Cullinan MP, Atieh M, Wasiak J. An overview of systematic reviews of the use of systemic antimicrobials for the treatment of periodontitis. *Br Dent J* 2014; 217(8): 443-451.
22. Feres M, Faveri M, Figueiredo LC, Teles R, Flemmig T, Williams R et al. Group B: non-surgical periodontal therapy; mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities; initiator paper. *J Int Acad Periodontol* 2015; 17(1 Suppl): 21-30.
23. Franco EJ, Pogue RE, Sakamoto LH, Cavalcante LL, Carvalho DR, De Andrade RV. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11(1): 41-47.
24. Fried BS. Short report on antimicrobials in periodontal maintenance. *J Dent Hyg* 2002; 76(1): 5-6.
25. Furuichi Y, Rosling B, Volpe AR, Lindhe J. The effect of a triclosan/copolymer dentifrice on healing after non-surgical treatment of recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26(2): 63-66.
26. Gall E. Die therapeutische Beeinflussung der Parodontitis durch Spiramycin. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1970; 80(7): 797-815.
27. Garrett S. Local delivery of doxycycline for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20(5): 437-446.
28. Gottehrer NR, Martin JL. The standard of care for nonsurgical periodontal treatment for reducing the dental risk for cardiac disease. *Dent Today* 2007; 26(11): 100, 102, 104.
29. Greenstein G, Lamster I. Efficacy of subantimicrobial dosing with doxycyclin: point/counterpoint. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(4): 457-466.
30. Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(1): 125-140.
31. Guentsch A, Preshaw PM. The use of a linear oscillating device in periodontal treatment: a review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(6): 514-524.
32. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martinez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(Suppl 1): 50-60.
33. Hoang TQ. The use of triclosan in supportive treatment of gingivitis and periodontitis. *J West Soc Periodontal Periodontal Abstr* 2000; 48(4): 101-108.

34. Holen S. Re: current understanding of the role of microscopic monitoring, baking soda, and hydrogen peroxide in the treatment of periodontal disease (position paper) (1998;69:951-954). *J Periodontol* 1999; 70(4): 455-456.
35. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol* 2002; 29(11): 975-986.
36. Huynh-Ba G, Kuonen P, Hofer D, Schmid J, Lang NP, Salvi GE. The effect of periodontal therapy on the survival rate and incidence of complications of multirooted teeth with furcation involvement after an observation period of at least 5 years: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 164-176.
37. Isidor F, Karring T. Long-term effect of surgical and non-surgical periodontal treatment: a 5-year clinical study. *J Periodontal Res* 1986; 21(5): 462-472.
38. Jenkins WM, Said SH, Radvar M, Kinane DF. Effect of subgingival scaling during supportive therapy. *J Clin Periodontol* 2000; 27(8): 590-596.
39. Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000 2011; 55: 167-188.
40. Jiang H, Xiong X, Su Y, Zhang Y, Wu H, Jiang Z et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 228.
41. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; 13(10): 944-949.
42. Kalsi R, Vandana KL, Prakash S. Effect of local drug delivery in chronic periodontitis patients: a meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(4): 304-309.
43. Killoy WJ. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis: clinical results. *J Clin Periodontol* 1998; 25(11 Pt 2): 953-958.
44. Kim TS, Bürklin T, Schacher B, Ratka-Krüger P, Schaecken MT, Renggli HH et al. Lokale Antibiotikagabe versus Instrumentierung in der unterstützenden Parodontitistherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2003; 58(10): 579-583.
45. Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy: prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol* 2000 2004; 36: 166-178.
46. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E₂ and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007; 78(1): 104-111.

47. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2005; 37: 124-137.
48. Lakhdar L, Hmamouchi M, Rida S, Ennibi O. Antibacterial activity of essential oils against periodontal pathogens: a qualitative systematic review. *Odontostomatol Trop* 2012; 35(140): 38-46.
49. Lang NP. Focus on intrabony defects: conservative therapy. *Periodontol 2000* 2000; 22: 51-58.
50. Lang NP, Tan WC, Krahenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 8-21.
51. Lee CT, Huang HY, Sun TC, Karimbux N. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2015; 94(6): 777-786.
52. Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(4): 1026-1030.
53. Levy RM, Giannobile WV, Feres M, Haffajee AD, Smith C, Socransky SS. The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22(3): 209-219.
54. Listgarten MA, Loomer PM. Microbial identification in the management of periodontal diseases: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 182-192.
55. Mariotti A. Efficacy of chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 205-226.
56. Mealy NE, Bayes M. Doxycycline hyclate, modified-release. *Drugs Future* 2005; 30(8): 832.
57. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9(Suppl 1): S4.
58. Minsk L. Locally delivered antibiotics in periodontics. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22(9): 748, 752-755.
59. Mishkin DJ. Re: rationale for use of antibiotics in periodontics. Walker C, Karpinia K (2002;73:1188-1196). *J Periodontol* 2003; 74(4): 566.
60. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000* 2011; 55: 205-216.
61. Niederman R. Are lasers as effective as scaling for chronic periodontitis? *Evid Based Dent* 2011; 12(3): 80-81.

62. Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Jovanovic G, Antic S, Brkic Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(9): 799-803.
63. Paquette DW. Treating periodontal disease with local antimicrobials. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(4): 233-236.
64. Pastagia J, Nicoara P, Robertson PB. The effect of patient-centered plaque control and periodontal maintenance therapy on adverse outcomes of periodontitis. *J Evid Based Dent Pract* 2006; 6(1): 25-32.
65. Pavia M, Nobile CG, Angelillo IF. Meta-analysis of local tetracycline in treating chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74(6): 916-932.
66. Pavia M, Nobile CG, Bianco A, Angelillo IF. Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(6): 830-838.
67. Payne JB, Golub LM. Using tetracyclines to treat osteoporotic/osteopenic bone loss: from the basic science laboratory to the clinic. *Pharmacol Res* 2011; 63(2): 121-129.
68. Petersilka GJ. Subgingival air-polishing in the treatment of periodontal biofilm infections. *Periodontol 2000* 2011; 55: 124-142.
69. Pimentel Lopes de Oliveira GJ, Amaral Fontanari L, Chaves de Souza JA, Ribeiro Costa M, Cirelli JA. Effect of periodontal treatment on the incidence of preterm delivery: a systematic review. *Minerva Stomatol* 2010; 59(10): 543-550.
70. Popkov VI, Zadorozhnyi AV, Galenko-Yaroshevskii PA. Richlocaine in combined therapy of periodontitis. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136(4): 372-374.
71. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000* 2002; 28: 72-90.
72. Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(5): 446-452.
73. Renvert S, Nilveus R, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. 5-year follow up of periodontal intraosseous defects treated by root planing or flap surgery. *J Clin Periodontol* 1990; 17(6): 356-363.
74. Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 82-89.
75. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 412-416.

76. Rosling B, Hellström MK, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. The use of PVP-iodine as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(11): 1023-1031.
77. Rosling BG, Slots J, Webber RL, Christersson LA, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983; 10(5): 487-514.
78. Saffi MA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Rabelo-Silva ER et al. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 283.
79. Sagar A. Full mouth versus quadrant treatment in chronic periodontitis. *Prim Dent J* 2014; 3(3): 66-69.
80. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6): 108-129.
81. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 3-7.
82. Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129060.
83. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13(3): 145-149.
84. Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol* 2000 2011; 55: 48-69.
85. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 525-535.
86. Soskolne WA. Re: impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Bonito AJ, Lux L, Lohr KN (2005;76:1227-1236). J Periodontol* 2006; 77(2): 323.
87. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol* 2000 2011; 55: 143-166.
88. Stabholz A, Shapira L, Mahler D, Gellman Y, Ramon T, Dolev E et al. Using the PerioChip in treating adult periodontitis: an interim report. *Compend Contin Educ Dent* 2000; 21(4): 325-332.

89. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001; 28(4): 306-310.
90. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(Suppl 1): 41S-48S.
91. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol* 2000 2009; 50: 39-51.
92. Trenter SC, Walmsley AD. Ultrasonic dental scaler: associated hazards. *J Clin Periodontol* 2003; 30(2): 95-101.
93. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 86-94.
94. Walmsley AD, Lea SC, Landini G, Moses AJ. Advances in power driven pocket/root instrumentation. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 22-28.
95. Wilder RS. A new option for local delivery: antimicrobials, such as minocycline microspheres, can enhance the effectiveness of mechanical therapy in treating chronic periodontitis. *Tex Dent J* 2003; 120(10): 984-987.
96. Wilson TG Jr, McGuire MK, Greenstein G, Nunn M. Tetracycline fibers plus scaling and root planing versus scaling and root planing alone: similar results after 5 years. *J Periodontol* 1997; 68(11): 1029-1032.
97. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 380-397.
98. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(9): 605-615.
99. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De la Rosa-Ramirez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1061-1065.
100. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res* 2013; 16(2): 145-151.

E6

1. Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol* 2004; 31(3): 166-172.
2. Beikler T, Karch H, Ehmke B, Klaiber B, Flemmig TF. Protective effect of serum antibodies against a 110-kilodalton protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* following periodontal therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14(5): 281-287.

3. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease: a prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 354-362.
4. Bizhang M, Chun YH, Heisrath D, Purucker P, Singh P, Kersten T et al. Microbiota of exposed root surfaces after fluoride, chlorhexidine, and periodontal maintenance therapy: a 3-year evaluation. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1580-1589.
5. Chen T, Zhou Y, Liu J, Xu B, Wu Z, Li D. Biological effects of hyperbaric oxygen on human severe periodontitis. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29(3): 159-166.
6. Chen TL, Xu B, Liu JC, Li SG, Li DY, Gong GC et al. Effects of hyperbaric oxygen on aggressive periodontitis and subgingival anaerobes in Chinese patients. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(4): 492-497.
7. Cortelli JR, Querido SM, Aquino DR, Ricardo LH, Pallos D. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(2): 161-166.
8. Ehmke B, Beikler T, Haubitz I, Karch H, Flemmig TF. Multifactorial assessment of predictors for prevention of periodontal disease progression. *Clin Oral Investig* 2003; 7(4): 217-221.
9. Forabosco A, Galetti R, Spinato S, Colao P, Casolari C. A comparative study of a surgical method and scaling and root planing using the Odontoson. *J Clin Periodontol* 1996; 23(7): 611-614.
10. Henke CJ, Villa KF, Aichelmann-Reidy ME, Armitage GC, Eber RM, Genco RJ et al. An economic evaluation of a chlorhexidine chip for treating chronic periodontitis: the CHIP (Chlorhexidine In Periodontitis) study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(11): 1557-1569.
11. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996; 67(2): 103-108.
12. Kelbauskiene S, Baseviciene N, Goharkhay K, Moritz A, Machiulskiene V. One-year clinical results of Er,Cr:YSGG laser application in addition to scaling and root planing in patients with early to moderate periodontitis. *Lasers Med Sci* 2011; 26(4): 445-452.
13. Lindhe J, Nyman S. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12(5): 374-388.
14. Loesche WJ, Giordano J, Hujoel PP. The utility of the BANA test for monitoring anaerobic infections due to spirochetes (*Treponema denticola*) in periodontal disease. *J Dent Res* 1990; 69(10): 1696-1702.
15. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent* 2005; 53(4): 298-306.
16. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(3): 311-320.

17. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Naik SB, Suke DK et al. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2016; 7(1): 72-80.
18. Mourao LC, Cataldo DM, Moutinho H, Fischer RG, Canabarro A. Additional effects of homeopathy on chronic periodontitis: a 1-year follow-up randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2014; 20(3): 141-146.
19. Payne JB, Nummikoski PV, Thompson DM, Golub LM, Stoner JA. The association between clinical and radiographic periodontitis measurements during periodontal maintenance. *J Periodontol* 2013; 84(10): 1382-1390.
20. Qadri T, Javed F, Poddani P, Tunér J, Gustafsson A. Long-term effects of a single application of a water-cooled pulsed Nd:YAG laser in supplement to scaling and root planing in patients with periodontal inflammation. *Lasers Med Sci* 2011; 26(6): 763-766.
21. Romano F, Torta I, Debernardi C, Aimetti M. Debridement and local application of tetracycline in the management of persistent periodontitis: clinical and microbiological results after 12 months. *Minerva Stomatol* 2005; 54(1-2): 43-51.
22. Sato K, Yoneyama T, Okamoto H, Dahlen G, Lindhe J. The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1993; 20(5): 359-365.
23. Saxén L, Asikainen S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20(3): 166-171.
24. Shiloah J, Patters MR. Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol* 1996; 67(2): 130-139.
25. Sigusch B, Müller B, Klinger G, Glockmann E. Die Effizienz der Wurzelglättung beeinflusst das Ergebnis der Antibiotikatherapie bei marginaler Parodontitis. *Dtsch Zahnarztl Z* 2000; 55(7): 482-486.
26. Sigusch B, Pfister W, Klinger G, Glockmann E. Adjuvante Antibiotikagabe in einem Zweischritt-Therapiekonzept für die früh beginnende Parodontitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(40): 1186-1191.
27. Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998; 69(12): 1355-1363.
28. Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(1): 104-113.

E7

1. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1547-1554.
2. Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol Res* 2015; 50(1): 37-43.
3. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol* 2009; 80(10): 1568-1573.
4. Ambrosini P, Miller N, Briancon S, Gallina S, Penaud J. Clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of the Nd:Yap laser for the initial treatment of adult periodontitis: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(6): 670-676.
5. Anyanechi CE, Chukwunneke FN, Ngim N. Clinical evaluation of the efficacy of arthocare forte, a chondro-protective and anti-arthritis drug in the management of bacterial plaque-induced chronic periodontitis. *Ann Med Health Sci Res* 2015; 5(3): 157-162.
6. Aras H, Caglayan F, Güncü GN, Berberoglu A, Kilinc K. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2007; 78(5): 868-873.
7. Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L, Rubini C, Lorenzi T, Marzioni D et al. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal pocket: a comparative study. *J Periodontol* 2011; 82(4): 606-612.
8. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 4-14.
9. Balasubramaniam AS, Thomas LJ, Ramakrishnanan T, Ambalavanan N. Short-term effects of nonsurgical periodontal treatment with and without use of diode laser (980 nm) on serum levels of reactive oxygen metabolites and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *Quintessence Int* 2014; 45(3): 193-201.
10. Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, Graham SP, Grossi SG, Gunsolley JC et al. The Periodontitis And Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *J Periodontol* 2008; 79(1): 90-96.
11. Belludi SA, Verma S, Banthia R, Bhusari P, Parwani S, Kedia S et al. Effect of lycopene in the treatment of periodontal disease: a clinical study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(6): 1054-1059.
12. Bercy P, Adriaenssen C. Microbiological effect of subgingivally applied minocycline in adult periodontitis. *J Dent Res* 1991; 70(1 Suppl): 373.

13. Bizhang M, Ellerbrock B, Preza D, Raab W, Singh P, Beikler T et al. Detection of nine microorganisms from the initial carious root lesions using a TaqMan-based real-time PCR. *Oral Dis* 2011; 17(7): 642-652.
14. Blandino G, Lo Bue AM, Milazzo I, Nicolosi DV, Cali G, Cannavo V et al. Comparison of systemic flurithromycin therapy and clinical procedures in the treatment of periodontal diseases. *J Chemother* 2004; 16(2): 151-155.
15. Blomlöf L, Bergman E, Forsgardh A, Foss L, Larsson A, Sjöberg B et al. A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel; I: nonsurgical periodontal treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20(6): 560-565.
16. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(11): 1065-1074.
17. Borrajo JL, Varela LG, Castro GL, Rodriguez-Nunez I, Torreira MG. Diode laser (980 nm) as adjunct to scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(6): 509-512.
18. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie JP, Roldan N, Ospina CA et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2013; 48(6): 706-712.
19. Braun A, Jepsen S, Deimling D, Ratka-Krüger P. Subjective intensity of pain during supportive periodontal treatment using a sonic scaler or an Er:YAG laser. *J Clin Periodontol* 2010; 37(4): 340-345.
20. Braun A, Krause F, Nolden R, Frentzen M. Subjective intensity of pain during the treatment of periodontal lesions with the Vector-system. *J Periodontal Res* 2003; 38(2): 135-140.
21. Canakci CF, Canakci V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(12): 1563-1573.
22. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight; II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10): 902-914.
23. Chandra C, Valavalkar N, Vandana KL. The comparative evaluation of xanthan gel with chlorhexidine (Chlosite) in smokers and non-smokers: a clinical and microbiological assessment. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(3): 221-227.
24. Chee HK, Lim LP, Tay F, Thai AC, Sum CF. Non-surgical periodontal therapy and serum lipid levels in patients with diabetes mellitus. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2006; 18: 46.
25. Chee HK, Lim LP, Tay F, Thai AC, Sum CF. Non-surgical periodontal treatment and lipid levels in diabetic patients. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2008; 19: 183.

26. Choi DH, Moon IS, Choi BK, Paik JW, Kim YS, Choi SH et al. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2004; 39(1): 20-26.
27. Clark DC, Schwartz S, Stulginski P, Shenker S. Effectiveness of periodontal treatment with metronidazole in handicapped adolescents. *J Dent Res* 1983; 62(2 Suppl): 212.
28. Clark DC, Schwartz S, Stulginski S. Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole (Flagyl) therapy in a sample of mentally retarded adolescents with moderate to severe periodontal disease. *J Dent Res* 1983; 62(4): 443.
29. Colombo AP, Gonóalves C, Rodrigues RMJ, Souto R, Uzeda M, Feres-Filho EJ. Microbiological evaluation of adjunctive systemic and local tetracycline administration combined with scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2003; 2(7): 370-377.
30. Cosyn J, Wyn I. A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(2): 257-264.
31. Crispino A, Figliuzzi MM, Iovane C, DelGiudice T, Lomanno S, Pacifico D et al. Effectiveness of a diode laser in addition to non-surgical periodontal therapy: study of intervention. *Ann Stomatol (Roma)* 2015; 6(1): 15-20.
32. Cury CC, Palioto DB, Duro AM, Lima AFM. Periodontal treatment associated with doxycycline in type I diabetes mellitus patients. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): Abstract 418.
33. De Micheli G, De Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci* 2011; 26(1): 43-48.
34. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD004622.
35. Eberhard J, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(7): 591-604.
36. Eltas A, Oguz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 148-154.
37. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kyrylmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical periodontal parameters and crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(1 Suppl): B229.
38. Engbretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res* 2011; 64(6): 624-629.

39. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(23): 2523-2532.
40. Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, De Lima LA et al. Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(7): 637-643.
41. Fiorini T, Susin C, Da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontol Res* 2013; 48(1): 126-133.
42. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho GDR, Cruz SS, Santos CA et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1): 1-8.
43. Friesen LR, Williams KB, Krause LS, Killoy WJ. Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73(1): 13-19.
44. Funosas E, Feser G, Escovich L, Maestri L. Alteration of hemostasis in patients treated with subgingival NSAIDs during periodontal therapy. *Acta Odontol Latinoam* 2012; 25(1): 103-108.
45. Funosas ER, Escovich L, Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2009; 22(3): 215-219.
46. Gallardo F, Plaza JC, Davila L, Orellana ME. Double-blind evaluation of azythromycin and/or mechanical debridement in patients with adult periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80(4): 1185.
47. Garrett S, Adams D, Bandt C, Beiswanger B. Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1997; 76(1 Suppl): 153.
48. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B et al. Two multicenter studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(5): 490-503.
49. Genovesi AM, Ricci M, Marchisio O, Covani U. Periodontal dressing may influence the clinical outcome of non-surgical periodontal treatment: a split-mouth study. *Int J Dent Hyg* 2012; 10(4): 284-289.
50. Gonçalves C, Rodrigues RMJ, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical effects of systemic and topical tetracycline therapy on chronic periodontal disease. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2004; 3(8): 384-389.

51. Gong Y, Lu J, Ding X, Yu Y. Effect of adjunctive roxithromycin therapy on interleukin-1 β , transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in gingival crevicular fluid of cyclosporine A-treated patients with gingival overgrowth. *J Periodontol* 2014; 49(4): 448-457.
52. Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, Bland PS, Otomo-Corgel J, Doherty F et al. Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1568-1579.
53. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1741-1750.
54. Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Ready D, Suvan J, Griffiths GS. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(11): 1080-1089.
55. Gürkan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *J Periodontol* 2006; 77(3): 370-384.
56. Hägi TT, Hofmänner P, Salvi GE, Ramseier CA, Sculean A. Clinical outcomes following subgingival application of a novel erythritol powder by means of air polishing in supportive periodontal therapy: a randomized, controlled clinical study. *Quintessence Int* 2013; 44(10): 753-761.
57. Hassan H, Addy M, Moran J, Wade W. A comparison of the effects of metronidazole (M), tetracycline (T) and chlorhexidine (T) containing acrylic strips and root planing (RP) on chronic periodontal pockets. *J Dent Res* 1985; 64(4): Abstract 175.
58. Hattarki SA, Pushpa SP, Bhat K. Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planing in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: a clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(2): 204-209.
59. He JY, Qi GG, Huang WJ, Sun XD, Tong Y, Peng CM et al. Short-term microbiological effects of scaling and root planing and essential-oils mouthwash in Chinese adults. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14(5): 416-425.
60. Heijl L, Dahlen G, Sundin Y, Wenander A. Tetracycline-loaded monolithic fibers: a four-quadrant comparative study of efficacy in periodontal therapy. *J Dent Res* 1987; 66(1 Suppl): 355.
61. Hoffman A, Marshall RI, Bartold PM. Use of the Vector scaling unit in supportive periodontal therapy: a subjective patient evaluation. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10): 1089-1093.

62. Houshmand B, Ardakani MT, Kadkhodazadeh M, Ahmadi A. Comparison of the clinical efficacy of scaling and root planning with and without topical application of vitamin E via tray method for treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Dental School* 2012; 30(2): 163-168.
63. Isidor F. The effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on gingival health, pocket depth and attachment level. *J Dent Res* 1982; 61(4): 581.
64. Itic J, Serfaty R. The effects of Parodontax subgingival irrigation following non-surgical therapy. *J Clin Dent* 1988; 1(Suppl A): A38-A40.
65. Jansson H, Bratthall G, Söderholm G. Clinical outcome observed in subjects with recurrent periodontal disease following local treatment with 25% metronidazole gel. *J Periodontol* 2003; 74(3): 372-377.
66. Jaramillo A, Arce R, Contreras A, Herrera JA. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota in preeclamptic patients [Spanisch]. *Biomedica* 2012; 32(2): 233-238.
67. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011; 118(2): 250-256.
68. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1214-1218.
69. Jeong SN, Han SB, Son SH. The adjunctive effects of two tetracycline containing gels on non-surgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1993; 72(4): 809.
70. Joseph R, Narayan V, Krishnan R, Meleamadathil S. Non-surgical periodontal therapy improves serum levels of C-reactive protein and edematous states in female patients with idiopathic edema. *J Periodontol* 2011; 82(2): 201-209.
71. Joyston Bechal S, Smales FC, Duckworth R. The effect of metronidazole and a topically-applied chlorhexidine gel on chronic periodontal disease. *J Dent Res* 1982; 61(4): 550.
72. Kamagate A, Kone D, Coulibaly NT, Ahnoux A. Subgingival irrigation combined with scaling and root planing: results of a study with chlorhexidine and sodium hypochlorite [Französisch]. *Odontostomatol Trop* 2005; 28(109): 28-32.
73. Kaner D, Bernimoulin JP, Dietrich T, Kleber BM, Friedmann A. Calprotectin levels in gingival crevicular fluid predict disease activity in patients treated for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2011; 46(4): 417-426.
74. Kapellas K, Skilton MR, Maple Brown LJ, Do LG, Bartold PM, Jamieson LM. Periodontal outcomes from single-visit non-surgical periodontal therapy among indigenous Australians [online]. In: General Session of the International Association for Dental Research; 20.-23.03.2013; Seattle, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/13iags/webprogram/Paper172237.html>.

75. Kara C, Demir T, Orbak R, Tezel A. Effect of Nd: YAG laser irradiation on the treatment of oral malodour associated with chronic periodontitis. *Int Dent J* 2008; 58(3): 151-158.
76. Karlsson MR, Diogo Löfgren CI, Jansson HM. The effect of laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in subjects with chronic periodontitis: a systematic review. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2021-2028.
77. Khairnar MS, Pawar BR, Marawar PP, Khairnar DM. Estimation of changes in C-reactive protein level and pregnancy outcome after nonsurgical supportive periodontal therapy in women affected with periodontitis in a rural set up of India. *Contemp Clin Dent* 2015; 6(Suppl 1): S5-S11.
78. Killoy WJ, Rapley JW, Drisco CL, Yonke ML. Single and repeated tetracycline fiber treatment vs periodontal maintenance. *J Dent Res* 1996; 75(1 Suppl): 159.
79. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2012; 83(12): 1508-1519.
80. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 266-272.
81. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes; part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 2011; 38(2): 142-147.
82. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol* 2012; 83(1): 3-10.
83. Laurell L. In patients with moderate to advanced periodontal disease, is scaling plus minocycline microspheres more effective than scaling alone? *Evid Based Dent* 2003; 4(1): 5.
84. Lecio G, Machion L, Carvalho MD, Duarte PM, Nociti FH, Sallum EA. Clinical evaluation of scaling and root planing associated to subgingival application of a triclosan-polydimethylsiloxan gel in the treatment of chronic periodontitis. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2003; 2(6): 320.
85. Lee DH, Zee KY, Corbet EF. Clinical and microbiological effects of metronidazole dental gel in treated adult periodontitis subjects. *J Dent Res* 1997; 76(5): 1214.
86. Lee MK, Ide M, Coward PY, Wilson RF. Effect of ultrasonic debridement using a chlorhexidine irrigant on circulating levels of lipopolysaccharides and interleukin-6. *J Clin Periodontol* 2008; 35(5): 415-419.

87. Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J* 2013; 58(3): 350-357.
88. Lin PP, Rosen S, Beck FM, Matsue M, Horton JE. A comparative effect of the Nd:YAG laser with root planing on subgingival anaerobes in periodontal pockets. *J Dent Res* 1992; 71(1 Suppl): 299.
89. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Bautista D, Caffesse R. Effect of periodontal disease and non surgical periodontal treatment on C-reactive protein: evaluation of type 1 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(4): e562-e568.
90. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig* 2008; 12(4): 337-343.
91. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol* 1991; 62(4): 247-257.
92. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73(8): 911-924.
93. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2): 147.e1-147.e8.
94. Madden TE, Herriges B, Boyd LD, Laughlin G, Chiodo G, Rosenstein D. Alterations in HbA1c following minimal or enhanced non-surgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(5): 9-16.
95. Makhlof M, Dahaba MM, Tuner J, Eissa SA, Harhash TA. Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg* 2012; 30(3): 160-166.
96. Martinez GL, Koury JC, Brito F, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. The impact of non-surgical periodontal treatment on serum levels of long chain-polyunsaturated fatty acids: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2014; 49(2): 268-274.
97. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(10): 885-896.
98. Mathur A, Mathur L, Manohar B, Mathur H, Shankarapillai R, Shetty N et al. Antioxidant therapy as monotherapy or as an adjunct to treatment of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(1): 21-24.

99. Mauri-Obradors E, Jane-Salas E, Sabater-Recolons MD, Vinas M, Lopez-Lopez J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology* 2015; 103(3): 301-313.
100. McCulloch CA, Birek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17(9): 616-622.
101. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA et al. Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(6): 685-695.
102. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1885-1894.
103. Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 308-314.
104. Minabe M, Takeuchi K, Uematsu A, Hori T, Umemoto T. Application of the cross-linked collagen film immobilized tetracycline to periodontal therapy. *J Dent Res* 1988; 67(1 Suppl): 329.
105. Moahammad AR, Sintes JL, Semanya K. Use of an adjunct systemic chemotherapeutic agent for the control of periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1988; 10(5): 18-25.
106. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J* 2012; 57(1): 31-37.
107. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Decaillet D, Courvoisier D, Giannopoulou C. Are there specific benefits of amoxicillin-metronidazole in AA-positive periodontitis? [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19.03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145346.html>.
108. Mongardini C, Di Tanna GL, Pilloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance; a randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci* 2014; 29(1): 1-8.
109. Monje A, Kramp A, Criado E, Suarez-Lopez del Amo F, Garaicoa-Pazmino C, Gargallo-Albiol J et al. Effect of periodontal dressing on non-surgical periodontal treatment outcomes: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2016; 14(3): 161-167.
110. Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H. Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1555-1563.

111. Muhney KA, Dechow PC. Patients' perception of pain during ultrasonic debridement: a comparison between piezoelectric and magnetostrictive scalers. *J Dent Hyg* 2010; 84(4): 185-189.
112. Neill ME, Mellonig JT. Clinical efficacy of the Nd:YAG laser for combination periodontitis therapy. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997; 9(6 Suppl): 1-5.
113. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1239-1248.
114. Nonhoff J, Derdilopoulou F, Neumann K, Kielbassa AM. Vier Therapieformen im Quadrantendesign bei chronisch moderater Parodontitis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006; 116(5): 484-492.
115. Noro-Filho GA, Casarin R, Casati MZ, Giovani EM. Photodynamic therapy in non-surgical treatment of HIV-associated periodontitis [online]. In: IADR 90th General Session; 20.-23.06.2012; Iguacu Falls, Brasilien. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper160199.html>.
116. Novak MJ, Novak KF, Hodges JS, Kirakodu S, Govindaswami M, Diangelis A et al. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) Study. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1870-1879.
117. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 129-136.
118. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 551-559.
119. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006; 77(12): 2011-2024.
120. Oliveira AM, De Oliveira PA, Cota LO, Magalhaes CS, Moreira AN, Costa FO. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clin Oral Investig* 2011; 15(5): 609-615.
121. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80(4): 535-540.
122. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J* 2007; 100(7): 686-691.

123. Ozcelik O, Haytac MC, Seydaoglu G. Immediate post-operative effects of different periodontal treatment modalities on oral health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 788-796.
124. Özgören O, Develioglu H, Güncü G, Akman A, Berker E. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis: randomized, double-blind clinical trial. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(4): 559-565.
125. Paul GT, Hemalata M, Faizuddin M. Modified Widman flap and non-surgical therapy using chlorhexidine chip in the treatment of moderate to deep periodontal pockets: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14(4): 252-256.
126. Petersilka GJ, Tunkel J, Barakos K, Heinecke A, Häberlein I, Flemmig TF. Subgingival plaque removal at interdental sites using a low-abrasive air polishing powder. *J Periodontol* 2003; 74(3): 307-311.
127. Pham TA, Ueno M, Zaitso T, Takehara S, Shinada K, Lam PH et al. Clinical trial of oral malodor treatment in patients with periodontal diseases. *J Periodontal Res* 2011; 46(6): 722-729.
128. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84(10): 1391-1400.
129. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 225-232.
130. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c7017.
131. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 2005; 11(5): 293-298.
132. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(9): 1241-1245.
133. Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32(7): 714-719.
134. Radnai M, Pal A, Novak T, Urban E, Eller J, Gorzo I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res* 2009; 88(3): 280-284.
135. Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(1): 29-32.

136. Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, Almeida AL. Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(4): 387-391.
137. Rieger L, Carson RE. The clinical effects of saline and aloe vera rinses on periodontal surgical sites. *J Okla Dent Assoc* 2002; 92(3): 40-43.
138. Ross A, Willershausen I, Willerhausen B, Kasaj A. Clinical evaluation of adjunct minocycline in supportive periodontal therapy [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19.03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145759.html>.
139. Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmüller W, Bernimoulin JP. Local metronidazole application in maintenance patients: clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol* 1998; 69(10): 1148-1154.
140. Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M. Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24(1): 23-26.
141. Sahrman P, Imfeld T, Ronay V, Attin T, Schmidlin PR. Povidone-iodine gel and solution as adjunct to ultrasonic debridement in nonsurgical periodontitis treatment: an RCT pilot study. *Quintessence Int* 2014; 45(4): 281-290.
142. Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Erbium:YAG laser compared to scaling and root planning in periodontal treatment. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): Abstract 248.
143. Schwarz F, Sculean A, Reich E. Periodontal treatment with an Erbium:YAG laser compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2000; 27(Suppl 1): 49.
144. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(5): 434-441.
145. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 10-19.
146. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Nd:YAG laser as an adjunctive treatment to nonsurgical periodontal therapy: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2014; 29(3): 887-895.
147. Shah M, Muley A, Muley P. Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(17): 1691-1695.
148. Sigurdsson TJ, Holbrook WP, Karadottir H, Magnúsdóttir MO, Wikesjö UME. Surgical and non-surgical therapy of refractory periodontal disease. *J Dent Res* 1993; 72(1 Suppl): Abstract 644.

149. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004714.
150. Sjoström L, Friskopp J. Laser treatment as an adjunct to debridement of periodontal pockets. *Swed Dent J* 2002; 26(2): 51-57.
151. Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6(4 Suppl): 160-165.
152. Slot DE, Jorritsma KH, Cobb CM, Van der Weijden FA. The effect of the thermal diode laser (wavelength 808-980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(7): 681-692.
153. Slot DE, Kranendonk AA, Paraskevas S, Van der Weijden F. The effect of a pulsed Nd:YAG laser in non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2009; 80(7): 1041-1056.
154. Soleymani Shayesteh Y, Khorsand A, Salary MH, Mehrizy H. Comparison of systemic ciprofloxacin in elimination of A.a from active sites with combination of metronidazole and amoxicillin in patients with aggressive periodontitis: a randomized double blind controlled trial. *J Dent (Tehran)* 2004; 1(2): 24-28.
155. Sprangue SV, Rooney J, Addy M, Newcombe RG, Wade WG. Systemic amoxycillin and metronidazole for periodontitis; 2: microbiological effects. *J Dent Res* 1998; 77(2 Suppl): Abstract 1310.
156. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol* 2010; 55(12): 970-974.
157. Takas D, Tellefsen G, Johannsen G. Pain relief after scaling and rootplaning by monochromatic phototherapy (biolight). *Swed Dent J* 2006; 30(2): 69-75.
158. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2095-2103.
159. Tsai CC, Chou HH, Wu TL, Yang YH, Ho KY, Wu YM et al. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 43(2): 186-193.
160. Tüter G, Kurtis B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 673-681.
161. Ueda PH, Casati MZ, Casarin RC, Pera C, Pimentel SP, Cirano FR. Supportive periodontal treatment and full-mouth ultrasonic debridement: a randomised controlled clinical trial. *Oral health prev* 2014; 12(4): 323-329.

162. Unsal E, Akkaya M, Walsh TF. Influence of a single application of subgingival chlorhexidine gel or tetracycline paste on the clinical parameters of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21(5): 351-355.
163. Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, Dandolu V et al. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(12): 1423-1434.
164. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2008; 35(11): 969-975.
165. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Winkel EG, Van der Winkelhoff AJ, Van der Velden U. Adjunctive effects of antibiotics to non-surgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1997; 76(5): Abstract 228.
166. Venkatesh MP, Kumar TM, Avinash BS, Kumar GS. Development, in vitro and in vivo evaluation of novel injectable smart gels of azithromycin for chronic periodontitis. *Curr Drug Deliv* 2013; 10(2): 188-197.
167. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009; 80(5): 786-791.
168. Von Troil B, Needleman I, Sanz M. A systematic review of the prevalence of root sensitivity following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 173-177.
169. Waite IM. A comparison between conventional gingivectomy and a non-surgical regime in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1976; 3(3): 173-185.
170. Weidlich P, Moreira CH, Fiorini T, Musskopf ML, Da Rocha JM, Oppermann ML et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2013; 17(1): 37-44.
171. Widmer UW, Guggenheim B. Effect of Metronidazol on periodontitis, a double-blind controlled study. *J Dent Res* 1983; 62(4): 460.
172. Wooten R, Suzuki J, Bowers G, Goodman S. Clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Dent Res* 1986; 65(1 Suppl): 207.
173. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(2): 135-143.
174. Yamaoka M, Uematsu T, Shiba T, Matsuura T, Ono Y, Ishizuka M et al. Effect of inorganic polyphosphate in periodontitis in the elderly. *Gerodontology* 2008; 25(1): 10-17.
175. Yeorn HR, Chung CP, Park YJ, Lee SJ. Clinical and microbiological studies on the effects of 10% minocycline-HCl loaded micro capsules in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5): 1265.

176. Yokoyama K, Sugano N, Shimada T, Shofiqur RA, Ibrahim el SM, Isoda R et al. Effects of egg yolk antibody against *Porphyromonas gingivalis* gingipains in periodontitis patients. *J Oral Sci* 2007; 49(3): 201-206.

177. Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of non-surgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2007; 49(1-2): 32-36.

178. Zingale J, Harpenau L, Chambers D, Lundergan W. Effectiveness of root planing with diode laser curettage for the treatment of periodontitis. *J Calif Dent Assoc* 2012; 40(10): 786-793.

179. Zitzmann NU, Berglundh T, Lindhe J. Inflammatory lesions in the gingiva following resective/non-resective periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2005; 32(2): 139-146.

E8

1. Guo SH, Yang PS, Qi XM, Li Y. Adjunctive benefits of minocycline in the treatment of chronic periodontitis [Chinesisch]. *J Clin Stomatol* 2003; 19(9): 542-544.

2. Song H, Zhao R, Zhou Y. The effects of Gu Chi Gao on IL-8 in GCF of periodontitis [Chinesisch]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1997; 32(6): 372-374.

E9

1. Preterm births not reduced by periodontal treatment. *J Natl Med Assoc* 2010; 102(3): 259-260.

2. Treatment of periodontal disease in pregnancy reduces preterm birth? *J Natl Med Assoc* 2009; 101(7): 740-741.

3. Albandar JM. Adjunctive antibiotics with nonsurgical periodontal therapy improve the clinical outcome of chronic periodontitis in current smokers. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(Suppl 1): 63-66.

4. Ali R, Lie T, Skaug N. Clinical and microbiological effects of surgical and nonsurgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1991; 70(4).

5. Alonso Vergani S, Silva EB, Vinholis AHC, Marcantonio RAC. Effect of systemic metronidazole in chronic periodontitis: clinical and microbiological evaluation. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl).

6. Awartani FA, Zulqarnain BJ. Clinical effects of subgingival application of metronidazole 25% gel compared to scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5).

7. Baccaglini L. A meta-analysis of randomized controlled trials shows no evidence that periodontal treatment during pregnancy prevents adverse pregnancy outcomes. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(10): 1192-1193.

8. Bader J. Insufficient evidence to understand effect of routine scaling and polishing. *Evid Based Dent* 2005; 6(1): 5-6.

9. Bogren A, Haffajee AD, Wennstrom J, Lindhe J, Kent R, Goodson JM et al. Effects of a local drug delivery system and home care on periodontal maintenance therapy. *J Dent Res* 2003; 82(1 Suppl): B89.
10. Christan C, Kaner D, Kleber B, Bernimoulin J. [Six year supportive periodontal therapy by generalised aggressive periodontitis]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 280-281.
11. Ciancio SG, Reynolds H, Slots J, Golub L. A comparison of tetracycline and minocycline as adjunctive antimicrobial agents in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1984; 63(1 Suppl): Abstract 870.
12. Corbella S, Del Fabbro M, Taschieri S, Francetti L. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Italian Oral Surgery* 2012; 11(4): 132-146.
13. Douglass CW, Rundle DG, Feldman RS, Kapur KK. A comparative study of surgical and non-surgical periodontal treatment. *J Dent Res* 1981; 60(1 Suppl): 645.
14. Eickholz P. Systemic doxycycline and nonsurgical periodontal treatment in diabetic patients. *Evid Based Dent* 2007; 8(1): 14.
15. Gallardo F, Plaza JC, Vila L, Rioseco M, Vargas C. Effect of systemic azythromycin and/or mechanical debridement in patients with adult periodontitis. *J Dent Res* 2000; 79(5): 1210.
16. Garcia R. Scaling and root debridement in pregnant women did not result in fewer preterm births. *Evid Based Dent* 2011; 12(4): 112.
17. Gaspirc B. Comparison of laser periodontal treatments with conventional periodontal treatments in patients with advanced periodontitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(Suppl 1): S70.
18. Giordano J, Loesche WJ, Soehren S, Hutchinson R, Rau CF, Walsh L et al. The non-surgical treatment of periodontal patients. *J Dent Res* 1996; 75(1 Suppl): 135.
19. Graca MA, Watts TLP, Wilson RF, Palmer RM. Randomized matched-pairs trial of adjunctive minocycline gel in nonsurgical periodontal treatment. *J Dent Res* 1996; 75(5): 1149.
20. Hart R, Doherty DA, Newnham IA, Pennell CE, Newnham JP. Periodontal disease ñ a further potentially modifiable risk factor limiting conception ñ a case for a pre-pregnancy dental check-up? *Hum Reprod* 2011; 26(Suppl 1): i70.
21. Kantarci A, Cebec I, Tuncer O, Carin M, Firati E. Analysis of the effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1997; 24(11): 865.
22. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2015; 50(6): 689-706.

23. Kim TS, Eickholz P, Burklin T, Schacher B, Ratka-Krüger P, Schaecken MT. [Local application of antibiotic versus instrumentation in supportive periodontitis therapy]. *Parodontologie* 2002; 13(3): 300-301.
24. Kim TS, Eickholz P, Ratka-Krüger P, Burklin T. Topical subgingival application of an antibiotic in periodontal maintenance therapy. *J Periodontol* 2002; 73(10): 1247.
25. Loesche W, Morrison E, Syed S. Clinical results following metronidazole or placebo treatment in advanced periodontal disease. *J Dent Res* 1982; 61(7): 862.
26. Lopez R. Periodontal treatment during pregnancy did not reduce the occurrence of poor pregnancy outcomes. *Evid Based Dent* 2009; 10(4): 105.
27. Lopez R. Periodontal treatment in pregnant women improves periodontal disease but does not alter rates of preterm birth. *Evid Based Dent* 2007; 8(2): 38.
28. Matthews D. Local antimicrobials in addition to scaling and root planing provide statistically significant but not clinically important benefit. *Evid Based Dent* 2013; 14(3): 87-88.
29. Matthews DC. No difference between full-mouth and quadrant-wise treatment of chronic periodontitis. *Evid Based Dent* 2009; 10(1): 17.
30. Miliauskaite A, Berakdar M, Al khayer B, Lauermann M, Sculean A. [Non-surgical periodontal treatment: vector system versus curettage]. *Parodontologie* 2003; 14(4): 437.
31. Niederman R. Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy. *Evid Based Dent* 2010; 11(1): 18-19.
32. Noy Chaviano AH, Nazco Ríos C, Gómez Marrero R, Prado Romero L. Clinical assessment of root scaling and planing with metronidazole irrigation [Spanisch]. *Rev Cubana Estomatol* 1993; 30(1): 15-23.
33. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(1): 6-7.
34. Palmer RM, Watts TLP, Wilson RF. Tetracycline as an adjunct to non-surgical treatment of early onset periodontitis: a double blind study. *J Dent Res* 1993; 72(4).
35. Paquette DW, Fiorellini JP, Howell TH, Weber HP. Effects of systematic metronidazole on human periodontal disease progression and BANA test status. *J Dent Res* 1992; 72(1 Suppl): Abstract 1934.
36. Polson AM, Garrett S, Stoller N, Bandt C, Killoy W, Southard G et al. Multicenter study of subgingival doxycycline treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1995; 74(1 Suppl): 26.
37. Powell LV. Amoxicillin/metronidazole therapy may improve the effectiveness of scaling and root planing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 2013; 144(6): 640-642.

38. Qin XH. Clinical effects of minocycline-HCl local drug delivery as an adjunct to conventional therapy for adult periodontitis. *Jiangsu Pharmaceutical and Clinical Research* 2003; 11(2): 37-39.
39. Ratka-Krüger P, Burklin T, Schacher B, Böddinghaus B, Eickholz P, Holle R et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline-gel: microbiological results. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): A58.
40. Ratka-Krüger P, Burklin T, Schacher B, Boddingtonhaus B, Eickholz P, Kim TS. [Local application of a doxycycline gel to support non-surgical periodontitis therapy: microbiological results]. *Parodontologie* 2001; 12(3): 324.
41. Ratka-Krüger P, Deimling D, Schulte Monting J, Jachmann I, Al Machot E, Jervoe Storm PM. [The use of an Er:YAG laser in supportive periodontitis therapy; part 1: clinical results]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 273-274.
42. Reynolds MA, Krupa CM, Minah GE, Myrick PO, Rose W, Suzuki JB. Nonsurgical treatment of periodontitis by ultrasonic scaling and subgingival irrigation. *J Dent Res* 1981; 68(6): Abstract 129.
43. Rooney J, Sprangue SV, Addy M, Newcombe RG, Wade WG. Systemic amoxicillin and metronidazole for periodontitis; 1: clinical effects. *J Dent Res* 1998; 77(2 Suppl): 1001.
44. Rundle D, Howell T, Jenkins S, Douglass C. Clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1985; 64(1 Suppl): Abstract 1004.
45. Sampaio E, Rocha M, Faveri M, Duarte P, Barreto L, Figueiredo L. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the periodontal treatment [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19-03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145456.html>.
46. Schwarz F, Sculean A, Reich E. Erbium-YAG laser compared to scaling and root planing in periodontal treatment. *J Dent Res* 2001; 80(4): 1298.
47. Sculean A, Berakdar M, Arweiler N, Brex M. Nonsurgical periodontal therapy with vector and emdogain. *J Dent Res* 2001; 80(1 Suppl).
48. Sculean A, Christodoulides N, Chondros P, Junker R, Becker J, Schwarz F. [Effect of photodynamic therapy in non-surgical periodontal therapy]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 265-266.
49. Slot DE, Van der Weijden F. Insufficient evidence to determine the effects of routine scale and polish treatments. *Evid Based Dent* 2014; 15(3): 74-75.
50. Smales FC, Smith SR, Joyston-Bechal S. Systemic Azithromycin as an adjunct to the non-surgical treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1999; 78(5): 1176.

51. Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Socransky SS, Teles RP, Figueiredo LC. Metronidazole and amoxicillin in the periodontal treatment: 2 years results [online]. In: IADR/AADR/CADR 91st General Session; 20.-23.03.2013; Seattle, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/13iags/webprogram/Paper176066.html>.
52. Söder PO, Söder B, Jin LJ. The effect of scaling, root planing and systematic metronidazole in surgically treated refractory periodontitis in a five year study. *J Dent Res* 1999; 78(1 Suppl): Abstract 3469.
53. Sotta R, Gallardo F, Plaza JC, Cardenas V. Effect of a 5% tetracycline gel on patients with rapidly progressing periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5).
54. Sznajder N, Macchi R, Romanelli H, Bernat M. Comparison of surgical and non-surgical treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1984; 63(4): 606.
55. Taiete T, Vale HF, Casarin RCV, Ambrosano GM, Sallum E, Ruiz K et al. Ultrasonic debridement/povidine iodine in the treatment for aggressive periodontitis [online]. In: IADR 90th General Session; 20.-23.06.2012; Iguacu Falls, Brasilien. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper164023.html>.
56. Thomas MV. Povidone-iodine may provide small adjunctive benefit to scaling and root planing. *J Evid Based Dent Pract* 2010; 10(4): 230-231.
57. Vergnes JN. Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. *Evid Based Dent* 2010; 11(3): 73-74.
58. Walker C. The effect of sub-antimicrobial doses of doxycycline on microbial flora and antibiotic resistance in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(3).
59. Wen P, Chen WQ. An analysis of curative effect of hyperbaric oxygen in the therapy of periodontal diseases for 102 patients. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2003; 4(12).

E10

1. Flemmig TF, Milian E, Kopp C, Karch H, Klaiber B. Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol* 1998; 25(1): 1-10.
2. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Reinhardt RA, Sorsa T, Goren AD et al. Doxycycline effects on serum bone biomarkers in post-menopausal women. *J Dent Res* 2010; 89(6): 644-649.
3. Haas AN, Seleme F, Segatto P, Susin C, Albandar J, Oppermann RV et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: radiographic findings of a 12-month randomized clinical trial. *Am J Dent* 2012; 25(4): 215-219.
4. Haas AN, Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV et al. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *J Dent* 2012; 40(7): 556-563.

5. Jönsson B, Baker SR, Lindberg P, Oscarson N, Öhrn K. Factors influencing oral hygiene behaviour and gingival outcomes 3 and 12 months after initial periodontal treatment: an exploratory test of an extended theory of reasoned action. *J Clin Periodontol* 2012; 39(2): 138-144.
6. Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Cost-effectiveness of an individually tailored oral health educational programme based on cognitive behavioural strategies in non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2012; 39(7): 659-665.
7. Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T et al. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(3): 262-273.
8. Payne JB, Stoner JA, Lee HM, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Golub LM. Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans. *J Dent Res* 2011; 90(6): 747-751.
9. Payne JB, Stoner JA, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Goren AD, Wolff MS et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 776-787.
10. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T et al. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(2): 251-259.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

E3

1. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003875.
2. Graziani F, Gennai S, Cei S, Ducci F, Discepoli N, Carmignani A et al. Does enamel matrix derivative application provide additional clinical benefits in residual periodontal pockets associated with suprabony defects? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2014; 41(4): 377-386.

E5

1. Bolivar I, Wolf H. Der Nutzen mikrobiologischer Tests [Poster und Kommentar]. 26. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Parodontologie; 09.1996; Zürich, Schweiz.
2. Greenwell H. Position paper: guidelines for periodontal therapy. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1624-1628.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 July 15

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [151] High specificity strategy;
- RCT: Wong [151] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Periodontitis/
2	Chronic periodontitis/
3	*Periodontal Diseases/
4	Periodontitis*.ab,ti.
5	((periodontal* or subgingival*) adj3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)).ab,ti.
6	or/1-5
7	Debridement/
8	Mouth hygiene/
9	scaling*.ab,ti.
10	(root adj3 (planing or debridement*)).ab,ti.
11	((subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) adj3 (debridement* or instrument*)).ab,ti.
12	((nonsurg* or non-surg*) adj3 (therapy or treatment*)).ab,ti.
13	or/7-12
14	Ultrasound/
15	(ultrasonic* or ultrasound*).ab,ti.
16	or/14-15
17	(metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*).mp.
18	antibiotic agent/dt
19	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*).mp.
20	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*).ab,ti.
21	microbiology.mp.
22	(17 or 18 or 19) and (20 or 21)

#	Searches
23	Preventive dentistry/
24	exp Periodontitis/pc
25	((maintenance or supportive) adj5 (care or therapy or treatment)).ab,ti.
26	((hygiene or health) adj5 (program* or instruction*)).ab,ti.
27	prophylax*.ab,ti.
28	or/23-27
29	or/13,16-17,22,28
30	(random* or double-blind*).tw.
31	placebo*.mp.
32	or/30-31
33	(split mouth or quadrant*).ab,ti.
34	or/32-33
35	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
36	or/34-35
37	and/6,29,36

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process und Other Non-Indexed Citations July 15, 2015
- Ovid MEDLINE(R)1946 to July Week 2 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 15, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [151] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [152] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Periodontitis/
2	*Periodontal Diseases/
3	Periodontitis*.ab,ti.
4	((periodontal* or subgingival*) adj3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)).ab,ti.
5	or/1-4

#	Searches
6	exp Dental Scaling/
7	Periodontal Debridement/
8	Subgingival Curettage/
9	scaling*.ab,ti.
10	(root adj3 (planing or debridement*)).mp.
11	((subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) adj3 (debridement* or instrument*)).ab,ti.
12	((nonsurg* or non-surg*) adj3 (therapy or treatment*)).ab,ti.
13	or/6-12
14	exp Ultrasonic Therapy/
15	Ultrasonics/
16	(ultrasonic* or ultrasound*).ab,ti.
17	or/14-16
18	(metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*).mp.
19	Anti-Bacterial Agents/tu [Therapeutic Use]
20	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*).mp.
21	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*).ab,ti.
22	exp Periodontitis/mi
23	(18 or 19 or 20) and (21 or 22)
24	Dental Prophylaxis/
25	exp Periodontitis/pc
26	((maintenance or supportive) adj5 (care or therapy or treatment)).ab,ti.
27	((hygiene or health) adj5 (program* or instruction*)).ab,ti.
28	or/24-27
29	or/13,17-18,23,28
30	randomized controlled trial.pt.
31	controlled clinical trial.pt.
32	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
33	drug therapy.fs.
34	or/30-33
35	exp animals/ not humans.sh.
36	34 not 35
37	(split mouth or quadrant*).ab,ti.
38	or/36-37

#	Searches
39	meta analysis.mp,pt.
40	search*.tw.
41	review.pt.
42	or/39-41
43	or/38,42
44	and/5,29,43

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search periodontitis* [TIAB]
#2	Search (periodontal* [TIAB] OR subgingival* [TIAB]) AND (disease* [TIAB] OR infection* [TIAB] OR inflammation* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR therap* [TIAB] OR debridement* [TIAB] OR pocket* [TIAB] OR plaque* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search scaling*
#5	Search (root AND (planing OR debridement*))
#6	Search ((subgingival* [TIAB] OR supragingival* [TIAB] OR periodontal* [TIAB] OR mechanic* [TIAB] OR manual* [TIAB] OR hand* [TIAB]) AND (debridement* [TIAB] OR instrument* [TIAB]))
#7	Search ((nonsurg*[TIAB] or non-surg*[TIAB]) AND (therapy[TIAB] or treatment*[TIAB]))
#8	Search (ultrasonic*[TIAB] OR ultrasound*[TIAB])
#9	Search (metronidazol* OR amoxicillin* OR doxycyclin* OR tetracyclin* OR spiramycin* OR moxifloxacin* OR azithromycin* OR minocyclin*)
#10	Search (actinomycetemcomitan* OR porphyromona* OR prevotella* OR tannerella* OR treponema*)
#11	Search (microbial* [TIAB] OR microbiologic* [TIAB] OR microbiotic*[TIAB])
#12	Search ((#9 OR #10) AND #11)
#13	Search ((maintenance[TIAB] OR supportive[TIAB]) AND (care[TIAB] OR therapy[TIAB] OR treatment[TIAB]))

Search	Query
#14	Search ((hygiene [TIAB] OR health [TIAB]) AND (program* [TIAB] OR instruction* [TIAB]))
#15	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#17	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#18	Search (#16 OR #17)
#19	Search (#3 AND #15 AND #18)
#20	Search (#19 NOT Medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 7 of 12, July 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2015

ID	Search
#1	[mh Periodontitis]
#2	[mh "*Periodontal Diseases "]
#3	Periodontitis*:ti,ab
#4	((periodontal* or subgingival*) near/3 (disease* or infection* or inflammation* or Treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)):ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #4 OR #4
#6	[mh "Dental Scaling "]
#7	[mh "Periodontal Debridement "]
#8	[mh "Subgingival Curettage "]
#9	scaling*:ab,ti
#10	(root near/3 (planing or debridement*)):ab,ti
#11	(subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) near/3 (debridement* or instrument*):ti,ab
#12	((nonsurg* or non-surg*) near/3 (therapy or treatment*)):ab,ti
#13	#6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh "Ultrasonic Therapy "]
#15	[mh Ultrasonics]
#16	(ultrasonic* or ultrasound*):ti,ab
#17	#14 OR #15 OR #16
#18	metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or

ID	Search
	moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*
#19	[mh "Anti-Bacterial Agents"/TU]
#20	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*)
#21	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*):ab,ti
#22	[mh Periodontitis/MI]
#23	(#18 or #19 or #20) and (#21 or #22)
#24	[mh "Dental Prophylaxis "]
#25	[mh Periodontitis/PC]
#26	((maintenance or supportive) near/5 (care or therapy or treatment)):ab,ti
#27	((hygiene or health) near/5 (program* or instruction*)):ti,ab
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#13 or #17 or #18 or #23 or #28
#30	#5 and #29 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

Suchoberfläche: Wiley

- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 2 of 4, April 2015

ID	Search
#1	[mh Periodontitis]
#2	[mh "*Periodontal Diseases "]
#3	periodontitis*
#4	(periodontal* or subgingival*) near/3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh "Dental Scaling "]
#7	[mh "Periodontal Debridement "]
#8	[mh "Subgingival Curettage "]
#9	scaling*
#10	root near/3 (planing or debridement*)
#11	(subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) near/3 (debridement* or instrument*)
#12	(nonsurg* or non-surg*) near/3 (therapy or treatment*)
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh "Ultrasonic Therapy "]

ID	Search
#15	[mh Ultrasonics]
#16	ultrasonic* or ultrasound*
#17	#14 OR #15 OR #16
#18	metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*
#19	[mh "Anti-Bacterial Agents"/TU]
#20	actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*
#21	microbial* or microbiologic* or microbiotic*
#22	[mh Periodontitis/MI]
#23	(#18 or #19 or #20) and (#21 or #22)
#24	[mh "Dental Prophylaxis"]
#25	[mh Periodontitis/PC]
#26	(maintenance or supportive) near/5 (care or therapy or treatment)
#27	(hygiene or health) near/5 (program* or instruction*)
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#13 or #17 or #18 or #23 or #28
#30	#5 and #29 in Other Reviews and Technology Assessments

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival