

Isoliert applizierte Fluoridlacke bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N15-12
Version: 1.0
Stand: 13.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Isoliert applizierte Fluoridlacke bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.11.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-12

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: Fluoride – lokal anwendbare, Zahnkaries, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Fluorides – Topical, Dental Caries, Child – Preschool, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der isolierten, auf die kariöse Initialläsion begrenzten Applikation von Fluoridlack im Vergleich zu einer Placebo- oder keiner Lackapplikation

jeweils bei Patienten mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung soll den Einfluss der Anwendungsfrequenz der Maßnahme auf den Erfolg berücksichtigen.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden der isolierten, auf die kariöse Initialläsion begrenzten Applikation von Fluoridlack bei Milchzähnen ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar. Auch eine Aussage zur Frequenz der Applikation kann auf Basis der Studienlage nicht getroffen werden.

Bisher fehlen geeignete Studien, die sich ausschließlich auf den therapeutischen Effekt des isoliert auf Initialläsionen applizierten Fluoridlacks bei Milchzähnen konzentrieren. Publierte RCTs zu ähnlichen Fragestellungen beziehen sowohl die präventive Eigenschaft des Lacks im Sinne einer kompletten Gebisstouchierung in die Untersuchung ein als auch Kombinationsinterventionen mit Präventivmaßnahmen, wie beispielsweise professionelle Belagsentfernung oder Ernährungsberatungen, die in der Kontrollgruppe nicht angeboten wurden. Die Auswertung für patientenrelevante Endpunkte war dabei ebenso wenig möglich wie Aussagen zu Subgruppenmerkmalen. Vielversprechende Studien, die kurz- bis mittelfristig relevante Ergebnisse zu dieser spezifischen Fragestellung erwarten lassen, wurden nicht identifiziert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
4 Ergebnisse	4
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	4
4.2 Studien unklarer Relevanz	4
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	5
6 Fazit	7
Details des Berichts	8
A1 Projektverlauf	8
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	8
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	8
A2 Details der Methoden	10
A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	10
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
A2.1.1.1 Population.....	10
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	10
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	10
A2.1.1.4 Studientypen.....	10
A2.1.1.5 Studiendauer.....	11
A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	11
A2.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.....	12
A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	12
A2.1.2 Informationsbeschaffung	13
A2.1.2.1 Primäre Suchquellen	13
A2.1.2.1.1 Bibliografische Recherche.....	13
A2.1.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	13
A2.1.2.2 Weitere Suchquellen	13

A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	13
A2.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	13
A2.1.2.2.3	Ausgewählte Fachzeitschriften.....	13
A2.1.2.2.4	Anhörung.....	14
A2.1.2.2.5	Autorenanfragen.....	14
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien	14
A2.1.3	Informationsbewertung.....	15
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse	16
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	16
A2.1.4.2	Meta-Analysen	16
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage	17
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen	18
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	18
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	19
A3	Details der Ergebnisse	20
A3.1	Informationsbeschaffung.....	20
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	20
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche	20
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	21
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	22
A3.1.2.1	Systematische Übersichten	22
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	22
A3.1.2.3	Ausgewählte Fachzeitschriften	22
A3.1.2.4	Anhörung	23
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	23
A3.1.3	Studien unklarer Relevanz.....	23
A4	Kommentare.....	25
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	25
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	25
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	26
A5	Literatur	32
A6	Studienlisten	36
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	36
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	37
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	42
A7	Suchstrategien	43
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	43

A7.2 Suche in Studienregistern..... 46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	12
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	18
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	22
Tabelle 4: Übersicht über Autorenanfragen	23
Tabelle 5: Kriterien der Studien mit ähnlicher Fragestellung	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	21
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPP-ACP	Casein Phosphopeptid – amorphes Calciumphosphat
dmft / s	Decayed missing filled Tooth / Teeth / Surface(s)
F ⁻	Fluorid
FHAP	Fluoridhydroxylapatit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAP	Hydroxylapatit
hMH	häusliche Mundhygiene
ICCMS	International Caries Classification and Management System
ICDAS	International Caries Detection and Assessment System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ppm	Parts per million
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TWFI	Trinkwasserfluoridierung

1 Hintergrund

Während die Kariesprävalenz bei 12-jährigen Jugendlichen deutlich gesunken ist [1], zeigen Untersuchungen bei unter 3-Jährigen fast keine Kariesreduktion (Kariesprävalenz in Deutschland zwischen 5,8 und 17,6 %), sodass das Problem der frühkindlichen Karies verstärkt in den Fokus gerückt ist [2].

Die initiale Kariesläsion als erste makroskopisch sichtbare Stufe der Demineralisation ist schmelzbegrenzt und in ihrer mildesten Form erst nach Trocknung der Schmelzoberfläche sichtbar. Remineralisationsvorgänge überführen die aktive Form der Initialläsion in eine inaktive Form und verhindern damit wirksam das Fortschreiten der Karies.

Die Schmelzoberfläche steht in beständigem Austausch mit dem Speichel bzw. mit der Plaqueflüssigkeit. Natürlicherweise wechseln sich dabei De- und Remineralisationsprozesse in Abhängigkeit vom vorherrschenden pH-Wert ab. Begünstigen jedoch häufige und lang anhaltende pH-Wert-Abfälle im Plaquefluid die Demineralisationsprozesse, lösen sich vermehrt zunächst Phosphat- und Hydroxylionen und später auch Kalzium aus der Schmelzoberfläche. Ohne entsprechende Wiedereinlagerung der verloren gegangenen Mineralien im Sinne der Remineralisation ist der kariöse Prozess eingeleitet.

Fluoride tragen auf verschiedene Weise wirksam zur Remineralisation bei: Sie reduzieren die Säurelöslichkeit des Schmelzes und durch Bildung eines Niederschlags auf der Zahnoberfläche stellen sie ein Fluoridreservoir zur Verfügung, das beim Säureangriff Fluoridionen freisetzt. So findet bei einem Wiederanstieg des pH-Wertes eine Umverteilung mineralischer Phasen statt und der Anteil von stabilem und karbonatarmem Fluoridhydroxylapatit (FHAP) im Schmelz wird auf Kosten des karbonatreichen Hydroxylapatits (HAP) erhöht [3].

Nach dem International Caries Classification and Management System (ICCMS) gilt für Milchzähne mit einer aktiven Initialkaries die Empfehlung, die betroffenen Stellen mit einem fluoridhaltigen Lack zu behandeln [4].

Die Verwendung eines Lacks bietet dabei speziell für kleine Kinder den Vorteil, dass ein adäquates Ausspucken des Wirkstoffes nicht gewährleistet sein muss, da der Lack nach Speichelzutritt am Zahn aushärtet. Weiterhin werden durch die hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum (1 bis 7 Tage) sukzessiv Fluoridionen freigesetzt [5,6].

Die Anwendung ist unkompliziert, erfordert nahezu keine Compliance und ist wenig zeitintensiv [7,8]. Es wird dabei, abhängig vom individuellen Kariesrisiko, eine Anwendungsfrequenz von 2- bis 4-mal jährlich empfohlen [9].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der isolierten, auf die kariöse Initialläsion begrenzten Applikation von Fluoridlack im Vergleich zu einer Placebo- oder keiner Lackapplikation

jeweils bei Patienten mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung soll den Einfluss der Anwendungsfrequenz der Maßnahme auf den Erfolg berücksichtigen.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Kinder mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen. Die Prüflintervention bildete die isolierte, auf kariöse Initialläsionen begrenzte Applikation von Fluoridlacken. Als Vergleichsintervention galt die übliche Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen beziehungsweise eine Behandlung mit Placebopräparaten.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität
 - die Etablierung einer invasiv behandlungsbedürftigen Karies aufgrund der progredierenden Initialläsion, die eine Füllungs- oder endodontische Therapie notwendig macht,

wobei die unterschiedlichen in der Literatur gebräuchlichen Operationalisierungen in das dichotome (patientenrelevante) Kriterium „invasiv behandlungsbedürftig“ übersetzt werden
 - vorzeitiger Verlust des betroffenen Zahnes
- unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Wurden pro Patient mehrere Einheiten (Zähne / Zahnflächen mit Initialkaries) ausgewertet, so musste die hieraus entstehende Abhängigkeit zwischen den Messungen bei der Auswertung berücksichtigt worden sein. Es wurde in diesen Situationen individuell entschieden, ob die vorliegenden Auswertungen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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 Autoren zu Studien unklarer Relevanz zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

Da keine relevanten Studien für die Auswertung des Berichts identifiziert werden konnten, fanden entsprechend auch keine biometrischen Analysen im Sinne einer Datenextraktion, quantitativen Zusammenfassung beziehungsweise Ableitung der Beleglage statt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab keine Publikationen zu Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 10.05.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen konnten keine zusätzlich relevanten Dokumente identifiziert werden. Es wurden 3 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurde eine laufende Studie identifiziert.

Insgesamt wurde somit keine randomisierte kontrollierte Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.2 Studien unklarer Relevanz

Insgesamt wurden in Studienregistern 4 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Aus den Registereinträgen ging unter anderem nicht hervor, ob der Lack ausschließlich auf kariöse Läsionen begrenzt oder flächendeckend eingesetzt wurde. Hierzu gestellte Autorenanfragen blieben unbeantwortet.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Anhand der aktuellen Studienlage lässt sich die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beantworten. Studien mit zutreffender Fragestellung mussten von der Bewertung ausgeschlossen werden, weil jeweils mindestens eins der Einschlusskriterien, die für die vorliegende Nutzenbewertung definiert worden waren, verletzt wurde. So erfüllte insgesamt nur 1 Studie das Einschlusskriterium Prüfintervention. In allen anderen identifizierten Studien wurde keine Differenzierung zwischen präventiver und therapeutischer Anwendung getroffen und somit eine komplette Gebisstouchierung mit Fluoridlack vorgenommen. Weiterhin waren die gewählten Endpunkte häufig nicht patientenrelevant, bzw. es wurde keine für Abhängigkeiten adjustierte Auswertung vorgenommen. Auch der Verlauf der in der baseline-Untersuchung als initialkariös erfassten Läsionen wurde nur in 2 Studien separat berichtet. Eine klinische Studie mit der definierten Fragestellung könnte jedoch konzipiert werden.

Da randomisierte kontrollierte Studien das höchste Evidenzniveau darstellen und in Bezug auf die vorliegende Fragestellung möglich und praktisch durchführbar sind, sollte auch das Design der geplanten Studie dem einer RCT entsprechen. Um zu gewährleisten, dass keine toxikologisch bedenklichen Wirkstoffmengen verschluckt werden, erscheint die Forderung nach einer ausschließlich auf Initialläsionen begrenzten Applikation bei sehr kleinen Kindern sinnvoll und wichtig. Die Applikation, begrenzt auf Initialläsionen, ohne begleitende Therapiemaßnahmen in der Verum- und Kontrollgruppe scheint zwar geeignet, um den therapeutischen Effekt des Lacks auf das frühe Läsionsstadium zu untersuchen. Bezogen auf die klinische Situation jedoch, in der das Folgerisiko für Karies mit der Diagnose der Initialkaries als hoch eingestuft wird, sind Maßnahmen angezeigt, die auch die Mundhygienesituation und das Ernährungsverhalten steuern und damit therapeutisches und präventives Handeln koppeln. Daher wäre neben der alleinigen, auf die Initialläsion begrenzten Lackapplikation auch eine kombinierte Intervention aus Lackapplikation und weiteren Präventivmaßnahmen denkbar. Um den alleinigen Effekt der Fluoridlacke zu erfassen, sollten diese Maßnahmen in der Verum- und Kontrollgruppe identisch angeboten werden. Dazu könnten beispielsweise das professionelle Entfernen harter und weicher Beläge, Zahnputztrainings, Mundhygieneinstruktionen sowie Ernährungsberatungen gezählt werden, die sich dann auch langfristig positiv auf die (Mund-)Gesundheit des Kindes auswirken sollen. Außerdem ist zu beachten, dass besonders die mechanische Biofilmkontrolle zu Abrasionen der Schmelzoberfläche führen kann, sodass sich die klinisch als kreidig und rau erscheinende Läsionsoberfläche einer Initialkaries in eine harte und glatte Oberfläche verwandelt [10,11]. Dies könnte fälschlicherweise als Folge der lackbedingten Inaktivierung gewertet werden. Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Fluoridlacken bei kariösen Initialläsionen beschäftigen, sollten daher die patientenrelevanten Endpunkte behandlungsbedürftige Karies und / oder Zahnverlust untersuchen.

Bezogen auf die Kontrollgruppe sind folgende Optionen aufzuzeigen: So könnte ausschließlich die übliche Intervention ohne Fluorid- bzw. mit Placebolackapplikation

angewendet werden. Dies ist dann sinnvoll, wenn in der Interventionsgruppe ebenfalls keine weiteren Begleitmaßnahmen angeboten werden. Werden dagegen in der Interventionsgruppe zusätzliche Präventivmaßnahmen getestet, bestehen 2 weitere Möglichkeiten: In der Kontrollgruppe könnte ausschließlich die Präventivmaßnahme angeboten werden. Möglicherweise würde aber der zusätzliche Einsatz eines Placebolacks auch hier zu weniger verzerrten Ergebnissen führen und einer Überschätzung der Effektivität der Lackapplikation entgegenwirken.

Besondere Beachtung sollte der zeitlichen Planung der Zwischenuntersuchungen geschenkt werden. Die Progression einer unbehandelten initialen Schmelzkaries in das Dentin erfolgt mit etwa 12 Monaten vergleichsweise schnell [12], sodass der Abstand zwischen den Kontrollen entsprechend gewählt werden sollte, dass eine behandlungsbedürftige Karies in allen Studienarmen rechtzeitig erkannt und therapiert werden kann.

Werden mehrere Zähne / Zahnflächen mit Initialläsionen pro Patient ausgewertet, muss die Abhängigkeit der Daten bei der Auswertung berücksichtigt werden. Die einfachste Form der Berücksichtigung besteht in der Mittelwertbildung der erhobenen Werte pro Patient vor der weiteren statistischen Analyse. Auch die Verwendung statistischer Modelle ist möglich, die die Abhängigkeiten der relevanten Zähne / Zahnflächen pro Patient direkt berücksichtigen. Mit einem solchen Studiendesign würde sich die Wirksamkeit der Fluoridlackapplikation untersuchen und die aktuell diesbezüglich bestehende Lücke in der internationalen Literatur schließen lassen.

6 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden der isolierten, auf die kariöse Initialläsion begrenzten Applikation von Fluoridlack bei Milchzähnen ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar. Auch eine Aussage zur Frequenz der Applikation kann auf Basis der Studienlage nicht getroffen werden.

Bisher fehlen geeignete Studien, die sich ausschließlich auf den therapeutischen Effekt des isoliert auf Initialläsionen applizierten Fluoridlacks bei Milchzähnen konzentrieren. Publierte RCTs zu ähnlichen Fragestellungen beziehen sowohl die präventive Eigenschaft des Lacks im Sinne einer kompletten Gebisstouchierung in die Untersuchung ein als auch Kombinationsinterventionen mit Präventivmaßnahmen, wie beispielsweise professionelle Belagsentfernung oder Ernährungsberatungen, die in der Kontrollgruppe nicht angeboten wurden. Die Auswertung für patientenrelevante Endpunkte war dabei ebenso wenig möglich wie Aussagen zu Subgruppenmerkmalen. Vielversprechende Studien, die kurz- bis mittelfristig relevante Ergebnisse zu dieser spezifischen Fragestellung erwarten lassen, wurden nicht identifiziert.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.11.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen zur Remineralisation bei Vorliegen einer initialen Kariesläsion des Milchzahnes beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.05.2016 wurde am 19.05.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.06.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. 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 08.08.2016) 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

- Kapitel 1 „Hintergrund“ wurde um 2 in der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan vorgebrachte klinische Aspekte zur Ätiologie der Karies und zum ICCMS ergänzt beziehungsweise präzisiert.
- Sowohl die Fragestellung (Kapitel 2) als auch die Definition der Prüf- und Vergleichsintervention (Abschnitte 4.1.2 und 4.1.6) wurden konkretisiert.
- In Abschnitt 4.1.3 wurde der Endpunkt „invasiv behandlungsbedürftige Karies“ operationalisiert.
- In Abschnitt 4.4.5 wurden die „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ um in der Anhörung vorgebrachte Aspekte ergänzt.

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen 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

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen aufgenommen.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention werden, gemäß dem „Fragebogen zur ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand“ des G-BA [13], isoliert auf die initiale Kariesläsion applizierte Fluoridlacke betrachtet. Als Trägersubstanz soll ein adhäsiver Lack eingesetzt werden. Fluoridgele oder Flüssigkeiten finden keine Berücksichtigung.

Als Vergleichsintervention soll die übliche Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen beziehungsweise eine Behandlung mit Placebopräparaten betrachtet werden.

Da Silberdiaminfluorid-Präparate in Deutschland derzeit keine Zulassung für die Kariestherapie haben, finden sie in dieser Bewertung keine Berücksichtigung.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität
 - die Etablierung einer invasiv behandlungsbedürftigen Karies aufgrund der progredierenden Initialläsion, die eine Füllungs- oder endodontische Therapie notwendig macht,
wobei die unterschiedlichen in der Literatur gebräuchlichen Operationalisierungen in das dichotome (patientenrelevante) Kriterium „invasiv behandlungsbedürftig“ übersetzt werden
 - vorzeitiger Verlust des betroffenen Zahnes
- unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-

unsicherheit 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 der Messungen voneinander 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

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit isoliert auf die Initialläsion appliziertem Fluoridlack (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: übliche Behandlung ohne isoliert auf die Initialläsion applizierten Fluoridlack bzw. Applikation von Placebolack (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Patient: Berücksichtigung von Abhängigkeiten der Messungen voneinander
E7	Publikationssprache Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
E9	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials</p>	

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 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Primäre Suchquellen

A2.1.2.1.1 Bibliografische Recherche

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

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und 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

A2.1.2.1.2 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 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

A2.1.2.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften

Die Analyse Blümle 2009 zeigt, dass RCTs zu zahnmedizinischen Themen aus deutschsprachigen Zeitschriften nicht hinreichend in allgemeinen bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase erfasst sind [15]. Das Deutsche Cochrane Zentrum hat deshalb bis 2007 über eine Handsuche RCTs 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 den Zeitschriften mit relevanten RCTs eine ergänzende Handsuche

für den Zeitraum durchgeführt, der in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials bislang nicht abgebildet ist.

A2.1.2.2.4 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen 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.

A2.1.2.2.5 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.

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente 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 bzw. Dokumente 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 Dokumente

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:

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

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 Intention-to-treat(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 beziehungsweise 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 [16].

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 [17].

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 Auswahl der Modelle für Meta-Analysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [18] genannt sind. 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 [5]. 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 [6]. 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 beurteilen. 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 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: 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 Effekt-

modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter des Kindes bzw. Gebissentwicklungszustand / Dentitionsalter
- Anzahl und Schwere der Kariesläsionen im gesamten Mundraum, wie zu Studienbeginn erhoben (im Sinne einer Gesamtkarieserfahrung)
- Anwendungsfrequenz

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

Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

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 für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 10.05.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

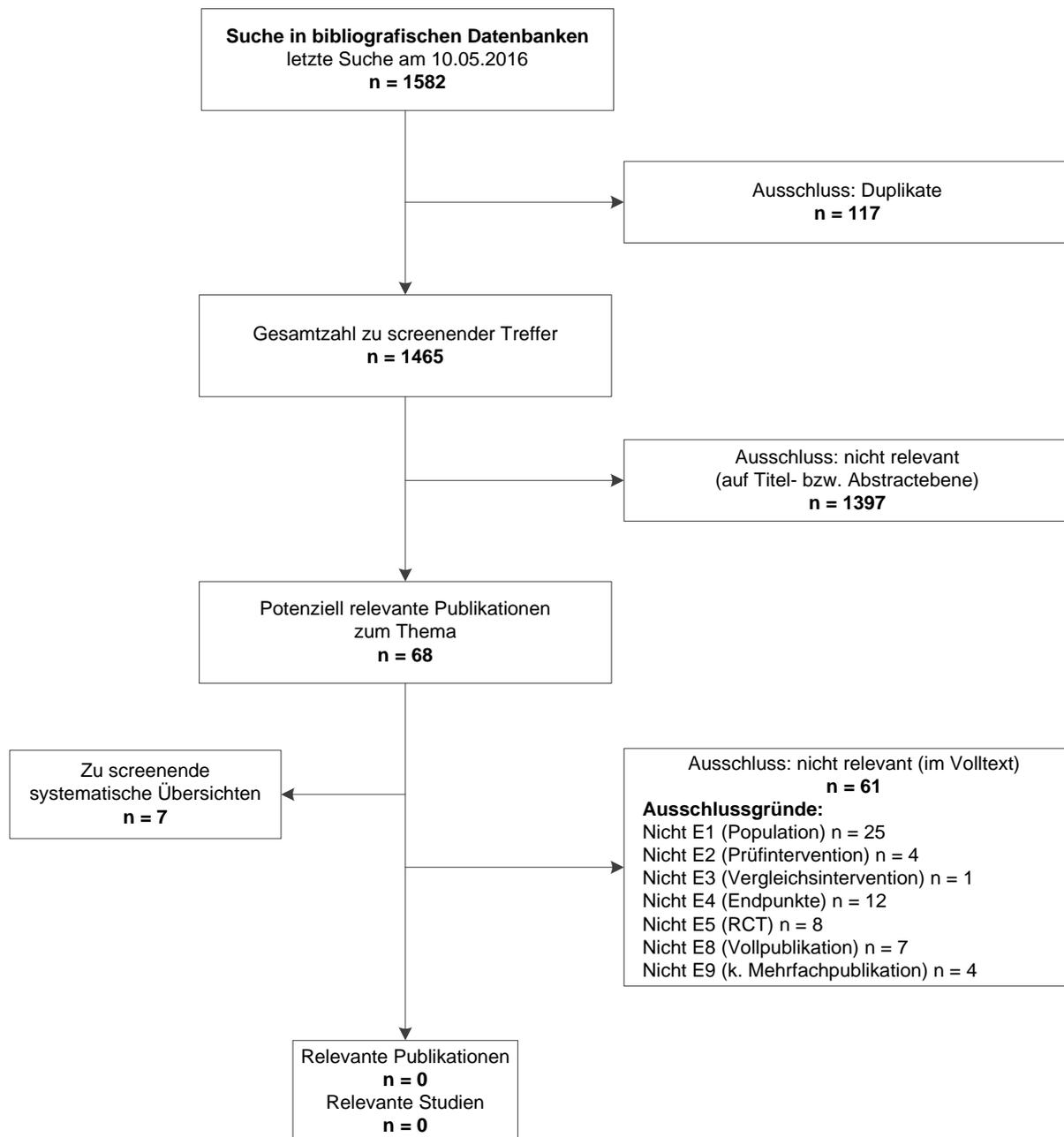


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Für die in Tabelle 3 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Da unter anderem widersprüchliche Informationen zum Status der Studie vorlagen, wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt A3.1.2.5).

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Nct02027922	ClinicalTrials.gov [19]	unklar	nein
Nct00475618	ClinicalTrials.gov [20]	abgeschlossen	nein
Nct02341352	ClinicalTrials.gov [21]	unklar	nein
Ctri/2015/10/006288	Clinical Trials Registry India [22]	laufend	nein

a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 1 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 23.05.2016 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 A6.1.

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

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. Alle verbleibenden Dokumente wurden bereits auf Titel- / Abstractebene ausgeschlossen.

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

Bei weiteren 3 Dokumenten handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden waren (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 auswertungsrelevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 4). Trotz mehrfacher Anfragen blieben diese jedoch unbeantwortet. Sich möglicherweise daraus ergebende Informationen konnten somit nicht in die Studienbewertung einfließen.

Tabelle 4: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein
Nct00475618	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist die Studie tatsächlich abgeschlossen und publiziert? ▪ Wenn ja, wo? ▪ Zur Intervention: Erfolgte die Applikation des Fluoridlacks ausschließlich auf kariösen Zähnen oder auf alle erreichbaren Zahnflächen? 	nein
Nct02341352	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist die Studie bereits abgeschlossen und publiziert? ▪ Wenn ja, wo? ▪ Zur Intervention: Erfolgte die Applikation des Fluoridlacks ausschließlich auf kariösen Zähnen oder auf alle erreichbaren Zahnflächen? 	nein
Nct02027922	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist die Studie bereits abgeschlossen bzw. publiziert? ▪ Wenn ja, wo? ▪ Bekamen die Studienteilnehmer in den Interventionsgruppen ebenfalls Mundhygieneunterweisungen oder nur die Teilnehmer in der Kontrollgruppe? ▪ Zur Intervention: Erfolgte die Applikation des Fluoridlacks ausschließlich auf alle erreichbaren Zahnflächen? 	nein

A3.1.3 Studien unklarer Relevanz

Es wurden insgesamt 4 Einträge in Studienregistern identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. In 1 RCT, die sich aktuell in der Rekrutierungsphase befindet und die Wirksamkeit von halbjährlich applizierten Fluoridlacken bei 3- bis 4-jährigen Kindern im Vergleich zu keiner Applikation untersucht, ist als primärer Endpunkt die Karieszuwachsrate über einen Zeitraum von 18 Monaten geplant [22]. Das lässt vermuten, dass die Fluoridlacke präventiv eingesetzt und damit, entgegen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, auf alle erreichbaren Zahnflächen appliziert werden. Im Register werden keine Angaben über eine möglicherweise geplante alleinige Auswertung der Initialkaries gemacht. Bei 2 weiteren Studien ist der Verlaufsstatus unklar [19,21]. Die

Studien werden als „laufend“ im Register geführt, könnten aber gemäß der angegebenen Zeitplanung bereits abgeschlossen sein. Hier geht aus den Registereinträgen ebenfalls nicht hervor, ob der Lack ausschließlich auf kariöse Läsionen begrenzt oder flächendeckend eingesetzt wurde. Bei 1 Studie wurde in der Kontrollgruppe eine umfangreiche Mundhygieneunterweisung angeboten [19]. Es bleibt jedoch unklar, ob die Kinder der Verumgruppe nach dem gleichen Schema instruiert wurden. Eine weitere Studie ist laut Studienregistereintrag abgeschlossen [20]. Hier lag weder ein Ergebnisbericht vor, noch konnte eine Publikation zur Studie gefunden werden. Um diese Faktoren zu klären, wurden Autorenanfragen gestellt, die jedoch in allen Fällen unbeantwortet blieben.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 2 Übersichtsarbeiten [23,24] identifiziert, die Ergebnisse zu Effekten der Fluoridlackapplikation auf Initialläsionen auch bei Milchzähnen berichten. Die Einschlusskriterien hinsichtlich der verwendeten Applikationsform, der zu untersuchenden Dentition und der erhobenen Endpunkte waren jedoch im Vergleich zu den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung weiter gefasst. Demzufolge wurden auch Studien einbezogen, deren Intervention in einer kompletten Gebisstouchierung bestand. Zudem wurden Studien an bleibenden Zähnen inkludiert und auch bezüglich der Relevanz, bzw. Auswertung der Endpunkte gab es Differenzen zur vorliegenden Arbeit.

Die Übersichtsarbeit Lenzi 2015 [23] schloss 3 Studien zur Lackapplikation auf allen Zähnen ein, 1 hiervon an bleibenden Zähnen. Gao 2016 [24] schlossen in ihre Übersichtsarbeit 10 Studien zur Fluoridlackapplikation bei frühen Kariesstadien ein, 8 davon an bleibenden Zähnen. In beide Übersichtsarbeiten sind dieselben beiden Primärstudien eingeschlossen, die Effekte der Fluoridlackapplikation auf Initialläsionen bei Milchzähnen untersuchten [25,26].

Auch die beiden eingeschlossenen Primärstudien waren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studie De Amorim 2008 [25] untersuchte keine patientenrelevanten Endpunkte, weshalb sie für den vorliegenden Bericht bereits im Titel- / Abstract-Screening ausgeschlossen wurde. Die Studie Autio-Gold 2001 [26] untersuchte zwar patientenrelevante Endpunkte, wertete diese jedoch nicht patientenbasiert aus (siehe auch A4.3). Außerdem gab es im Vergleich zu den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts Abweichungen bezüglich der Applikationsform. Damit konnten weder die Übersichtsarbeiten noch die darin ausgewerteten Primärstudien zur Fluoridlackapplikation auf Initialläsionen bei Milchzähnen für eine Verwendung in der vorliegenden Arbeit herangezogen werden.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Eine wichtige nationale Leitlinie ist die S2k-Leitlinie „Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe“ [27]. Diese Leitlinie trägt Literatur zu allen gängigen systemischen und lokalen fluoridhaltigen Präparaten zusammen, die zu Hause bzw. in der Zahnarztpraxis Anwendung finden können. Der Fokus dieser Leitlinie liegt dabei ausschließlich auf der Prävention von Karies bei Kindern und Erwachsenen durch Fluoridierungsmaßnahmen. Therapeutische Aspekte wie die Progressionsverhinderung initialer Kariesläsionen unter Fluorideinfluss werden in diesem Zusammenhang nicht beleuchtet.

International sind 2 weitere Leitlinien zu erwähnen. Der „ICCMS Guide for Practitioners and Educators“ [4] ist keine reine Prophylaxeleitlinie, sondern gibt präventive und therapeutische Handlungsempfehlungen in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren und dem Aktivitätsgrad vorhandener kariöser Läsionen bei Kindern und Erwachsenen. Dabei ist die generelle Handlungsempfehlung für ein moderates Kariesrisiko die 2-mal jährliche und für

ein hohes Kariesrisiko die bis zu 4-mal jährliche Fluoridlackapplikation. Dieselbe Empfehlung wird für unter 7-jährige Kinder mit Milchzahn-Initialläsionen ausgesprochen. Um die therapeutische Empfehlung zu belegen, werden 2 systematische Übersichten angeführt [28,29]. Die Übersichtsarbeit Tellez 2013 [28] jedoch hat keine Studien zur Grundlage, die die Fluoridlackapplikation an Milchzähnen untersucht haben. Es wurde nur eine Milchzahnstudie einbezogen, die jedoch die Effektivität von Fluoridgelen untersucht hat. Die systematische Übersicht Marinho 2013 [29] schloss zwar Milchzahnstudien mit in die Auswertung ein, betrachtete jedoch nur den präventiven Effekt auf die durchschnittliche Karieszuwachsrate. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein (initial)-kariöser Läsionen zu Studienbeginn bzw. der Anwendungsfrequenz und dem präventiven Effekt des Fluoridlacks konnte in der Meta-Analyse der einbezogenen Milchzahnstudien nicht gefunden werden. Hier wurde allerdings keine Auswertung der zu Studienbeginn vorhandenen Initialläsionen durchgeführt. Vielmehr beziehen sich die Ergebnisse auf Änderungen des decayed missing filled tooth / teeth- / decayed missing filled surface(s)- (dmft / dmfs) Index, der die Karieszuwachsrate insgesamt widerspiegelt. Die Primärstudien dieser systematischen Übersicht wurden in der Literaturrecherche des vorliegenden Berichtes ebenfalls identifiziert, wurden aber nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien in der Selektion alle ausgeschlossen.

Auch die American Dental Association spricht eine Empfehlung zur präventiven Fluoridlackapplikation bei Kindern unter 6 Jahren aus [9]. Ähnlich der deutschen Leitlinie bezieht sich diese Empfehlung dabei im Wesentlichen auf Primärstudien, die ausschließlich den präventiven Effekt des Lacks auf Milchzähne untersuchen. Eine Ausnahme bildet die in die Auswertung eingeschlossene Studie Autio-Gold 2001 [26], die zusätzlich zur dmft- / dmfs-Index-Betrachtung die Entwicklung von Initialläsionen an Milchzähnen verfolgt hat. Der Fluoridlack wurde jedoch auf alle Zahnflächen aufgetragen. Die Studie wird in Kapitel A4.3 näher beschrieben.

Da die Handlungsempfehlungen der angeführten Leitlinien jeweils auf die Gesamtheit aller erreichbaren Zahnflächen im Sinne einer Prävention von Karies gerichtet sind, können sie für eine Kontextdiskussion zur Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der isolierten, auf kariöse Initialläsionen begrenzten Applikation von Fluoridlack im Vergleich zu einer Placebo- bzw. keiner Lackapplikation jeweils bei Patienten mit Initialkaries an Milchzähnen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Dabei sollte auch der Einfluss der Anwendungsfrequenz auf den Erfolg der Maßnahme berücksichtigt werden.

In die Nutzenbewertung konnte keine Studie als relevant für die Fragestellung eingeschlossen werden. Die sehr eng gefasste Fragestellung konzentriert sich ausschließlich auf den therapeutischen Effekt des Fluoridlacks auf das frühe Kariesstadium bei Milchzähnen.

Deswegen wurden Studien ausgeschlossen, die den Fluoridlack als Präventionsmaßnahme untersuchten und daraus folgend die Applikation des Lacks auf alle zugänglichen Zahnflächen – auch gesunde bzw. solche mit fortgeschrittenem Läsionsstadium – vornahmen. Studien, die ausschließlich in ihrer Verumgruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe zusätzliche Präventivmaßnahmen, wie beispielsweise Mundhygieneinstruktionen, Zahnputztrainings oder Ernährungsberatungen verwendeten, konnten ebenfalls nicht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung herangezogen werden. Auch Studien, die den therapeutischen Effekt von Fluoridlacken auf initiale Kariesläsionen bei bleibenden Zähnen untersucht haben, wurden aufgrund der beauftragten Fragestellung nicht für die Auswertung berücksichtigt, obwohl der Wirkmechanismus für beide Dentitionen möglicherweise ähnlich ist. Wurde der dmft- / dmfs-Index als Messinstrument genutzt, so konnte er nur dann für diese Nutzenbewertung herangezogen werden, wenn die Autoren das „decayed“ ausdrücklich einem Läsionsstadium zugeordnet hatten. Dies war nur in 2 Studien der Fall [26,30]. Zudem hätten nur Ergebnisse von Studien verwendet werden können, die die intraindividuellen Abhängigkeiten bei einer Behandlung mehrerer Zähne pro Patient berücksichtigten (vgl. Abschnitt A2.1.1.4). Auch dieses Kriterium wurde nur von einer Studie erfüllt [30]. Diese Studien konnten jedoch aus anderen Gründen nicht eingeschlossen werden und werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

Im Rahmen der systematischen Recherchen wurden 4 Studien (5 Publikationen) identifiziert, die zwar Ergebnisse zur Entwicklung von Initialläsionen bei Milchzähnen unter Fluoridlacktherapie untersuchten, aufgrund verschiedener Aspekte jedoch nicht in die Bewertung einfließen konnten, wie Tabelle 5 darstellt. Diese Studien werden nachfolgend genauer beschrieben, um ein orientierendes Bild über angrenzende Interventionen in Kombination mit Fluoridlacken zu vermitteln.

Tabelle 5: Kriterien der Studien mit ähnlicher Fragestellung

Studie	Population		Intervention	Kontrolle	Outcome		Studien-dauer	Zusätzliche Fluoridierungsmaßnahmen
	Patienten mit Initial-läsionen	Patienten mit Initial-läsionen und weiteren Kariesstadien			patienten-relevante Endpunkte untersucht	Abhängigkeiten der Daten in der Auswertung berücksichtigt		
Autio-Gold 2001 [26]	ja	ja	nein ^a	ja	ja	nein	9 Monate	TWFl ^d 0,8 ppm F ⁻
Itaborahy 2015 [31]	ja	ja	ja	nein ^c	nein	nein	5 Wochen	TWFl ^d 0,8 ppm F ⁻ + hMH ¹
Memarpour 2015 [32]	ja	ja	nein ^{ab}	ja ^b	nein	ja	1 Jahr	TWFl ^d ≤ 0,7 ppm F ⁻ + hMH ²
Slade 2011 [30,33]	ja	ja	nein ^{ab}	ja	ja	ja	2 Jahre	ungleichmäßige TWFl ^d

ja: Einschlusskriterium gemäß der Fragestellung des vorliegenden Berichts erfüllt
 nein: Einschlusskriterium gemäß der Fragestellung des vorliegenden Berichts nicht erfüllt; führte zum Ausschluss der Studie
 a: Fluoridlackapplikation auf alle Zähne erfolgt
 b: Zusätzliche Intervention, wie z. B. Mundhygieneinstruktionen, Ernährungsberatung, professionelle Zahnreinigung
 c: Auch in der Kontrollgruppe wurde Fluoridlack aufgetragen
 d: Die Trinkwasserfluoridierung wird in Deutschland nicht durchgeführt. Studienergebnisse wären demzufolge nur eingeschränkt übertragbar.
 F⁻: Fluorid; hMH 1: fluoridhaltige Zahnpasta; hMH 2: fluoridhaltige Produkte; ppm: parts per million; TWFl: Trinkwasserfluoridierung

Die randomisierte kontrollierte Studie Autio-Gold 2001 [26] wertete die Entwicklung von kariösen Initialläsionen bei insgesamt 142 (randomisiert: 183) 3- bis 5-jährigen Kindern unter Fluoridlackapplikation und ohne Begleitintervention aus. Die Kinder der Interventionsgruppe wurden zu Beginn der Studie und nach 4 Monaten mit Fluoridlack behandelt (Duraphat), während die Kinder der Kontrollgruppe keine Lackapplikation erhielten. Abschließend wurden alle Kinder nach 9 Monaten nachuntersucht. Aus 2 Gründen konnte die Studie jedoch nicht zur Auswertung herangezogen werden: Zum einen wurde der Fluoridlack, entgegen der in der vorliegenden Fragestellung geforderten Intervention, in der Interventionsgruppe auf alle erreichbaren Zahnflächen aufgetragen und nicht nur auf Initialläsionen. Zum anderen sind die Ergebnisse bezüglich des pro Patient zu erwartenden Behandlungseffekts nicht verwertbar, da sie nicht patientenbasiert (also für Abhängigkeiten adjustiert) ausgewertet wurden.

Berichtet wurden die Ergebnisse von insgesamt 480 Initialläsionen. Es wurde eine Auswertung der aktiv initialkariösen Läsionen vorgenommen und unter anderem der patientenrelevante Endpunkt Füllungstherapie erfolgt und der nicht patientenrelevante Endpunkt Remineralisierung erhoben. Bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt Füllungstherapie erfolgt waren von den insgesamt 480 der zu Beginn der Studie als initialkariös eingestuften Läsionen in der Nachuntersuchung 21 Läsionen in der Verum- und 49 Läsionen in der Kontrollgruppe konservierend behandelt worden. Welche Effekte zu verzeichnen gewesen wären, wäre der Lack isoliert auf die Initialläsionen aufgetragen und wären Daten patientenbasiert ausgewertet worden, lässt sich nicht beurteilen. Aufgrund der Häufigkeit der Füllungsnotwendigkeit erscheint ein positiver Effekt der Lackapplikation bei einer Behandlung aller Zähne jedoch möglich. Dies steht einem möglichen Effekt in der Fragestellung des vorliegenden Berichts nicht entgegen.

Die randomisierte kontrollierte Studie Itaborahy 2015 [31] war die einzige identifizierte Studie, die den Lack gemäß der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nur auf Initialläsionen applizierte. Die vergleichsweise kleine Studie schloss 7 Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit insgesamt 24 zu Beginn der Studie aktiven initialkariösen Läsionen an Vestibulärflächen ein. Die Lackapplikation erfolgte 4-mal in wöchentlichem Abstand. Allerdings wurde in beiden Behandlungsgruppen ein Fluoridlack aufgebracht (Duraphat, Duofluorid XII), sodass die Studie in der Vergleichsintervention nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Daher ist sie nicht für die Untersuchung des Effekts von Fluoridlack im Vergleich zu keiner Behandlung mit Fluoridlack bzw. einer Behandlung mit Placebo geeignet. Zudem waren alle Endpunkte der Studie nicht patientenrelevant. Außerdem erfolgte die Auswertung nicht patientenbasiert (also die Abhängigkeiten berücksichtigend). Die Studie unterschied sich damit in 3 wesentlichen Punkten von der vorliegenden Fragestellung. Da keine Kontrollgruppe ohne Fluoridlackbehandlung untersucht wurde, lassen sich ihre Ergebnisse auch nicht für Schlüsse auf den Behandlungseffekt in der Fragestellung der Studie heranziehen.

Die randomisierte kontrollierte Studie Memarpour 2015 [32] untersuchte 140 Kinder zwischen 1 und 3 Jahren mit eingangs 483 Initialläsionen an den Schneidezähnen des Oberkiefers in insgesamt 4 Studienarmen. In jede Gruppe wurden jeweils 35 Kinder mit mindestens 2 initialkariösen Zähnen randomisiert. Die erste Gruppe diente als Kontrollgruppe. Hier wurde alleinig alle 4 Monate ein Placebolack appliziert. Im Gegensatz zu den übrigen Gruppen standen den Eltern keine Informationen zur Kariesprävention zur Verfügung. In der zweiten Gruppe wurde dagegen kein Placebolack appliziert, jedoch wurden zu Studienbeginn Mundhygieneartikel mitgegeben und es gab für die Eltern neben schriftlichen Kariespräventionsinformationen auch die Möglichkeit, alle 4 Monate in persönlichen Motivationsgesprächen Rückfragen zu stellen. In der dritten Gruppe erfolgte alle 4 Monate die Applikation des Fluoridlacks nach professioneller Zahnreinigung. Die Vergleichbarkeit der in dieser Gruppe offerierten Mundhygienemaßnahmen mit denen von Gruppe 2 (und 4) bleibt jedoch unklar. Im vierten Studienarm wurde das CPP-ACP-Produkt „Tooth Mousse“, eine kalzium- und phosphatreiche Paste, durch die Eltern 2-mal täglich über den gesamten Studienzeitraum auf alle Zahnoberflächen aufgetragen.

Kein Vergleich zwischen den 4 Gruppen erfüllte exakt die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Des Weiteren entsprach die Intervention nicht den Einschlusskriterien, da alle Zahnflächen und nicht nur die Initialläsionen mit dem Fluoridlack behandelt wurden. Als Ergebnis wurden die durchschnittliche sowie die prozentuale Größenänderung der Initialläsionen berichtet. Hierbei handelt es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte. Auch diese Studie unterscheidet sich daher in mehreren Aspekten von der vorliegenden Fragestellung. Da keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden, lassen sich die Studienergebnisse nicht für Schlüsse bezüglich des Behandlungseffekts in der Fragestellung der Studie heranziehen.

An der clusterrandomisierten kontrollierten Studie Slade 2011 [33] nahmen 30 Aborigine-Gemeinden im australischen Norden teil, die auf 2 Studienarme aufgeteilt wurden. Den 666 eingeschlossenen 1,5- bis 4-jährigen Patienten wurde in der Interventionsgruppe zusätzlich zur Fluoridlackapplikation (Duraphat) ein breit angelegtes Programm zur Mundgesundheitsaufklärung und -förderung auf verschiedenen Ebenen angeboten. Neben Zahnputztrainings und Ernährungsberatungen auf Individualebene stand dieselbe Information in den Kindergärten zur Verfügung. Es gab Werbeaktionen und Mitarbeiter des Gesundheitswesens wurden speziell geschult. Auch auf Kommunalebene fanden formale Informationsvorträge zur Mundgesundheit und Kampagnen wie „Gesichts-Schmink-Tage“ statt, um möglichst alle Mitglieder der Interventionsregion zu erreichen. Ein weiterer Unterschied zwischen der Studienintervention und jener, die in den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts festgelegt wurde, ist, dass der Fluoridlack auf alle erreichbaren Zahnflächen und nicht nur auf die Läsionen appliziert wurde. In der Kontrollgruppe bestand die Intervention aus 2 Kontakten zum Zahnarzt jeweils zu Beginn und am Ende der Studie. Primärer Endpunkt der Studie war die Zuwachsrate der behandlungsbedürftigen Karies bezogen auf die Zahnflächen (d3mfs) pro Kind. In diesen Ergebnissen war jedoch der Verlauf

bezogen auf die Initiailläsionen nicht berichtet. Anhand einer Zweitauswertung dieser Studie durch Divaris 2013 [30] lässt sich erkennen, dass (unter anderem) die initialkariösen Zahnflächen in den Befunden zu Studienbeginn erhoben worden waren. Der Effekt der Intervention bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt behandlungsbedürftige Karies war statistisch nicht signifikant. Aufgrund der großen Abweichungen von der vorliegenden Fragestellung (andere Population, deutlich abweichende Intervention) wurde auf eine Autorenanfrage verzichtet.

Zusammenfassend konnte in den Studien mit ähnlicher Fragestellung für patientenrelevante Endpunkte ein positiver Effekt des Fluoridlacks (Studie Autio-Gold 2001 [26]) bei einer Behandlung aller Zähne und nicht nur der Initiailläsionen festgestellt werden, allerdings wurde das Ergebnis nicht patientenbasiert generiert. Divaris 2013 dagegen wertete patientenbasiert aus und fand keinen signifikanten Effekt für patientenrelevante Endpunkte bei einer Behandlung aller Zähne und massiven präventiven Begleitinterventionen. Es wäre möglich, die Wirksamkeit der vorliegenden Methode mit entsprechend konzipierten Studien zu untersuchen. Eine Aussage zum Nutzen kann derzeit aufgrund fehlender Daten nicht getroffen werden.

A5 Literatur

1. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Bundeszahnärztekammer. Frühkindliche Karies vermeiden: ein Konzept zur zahnmedizinischen Prävention bei Kleinkindern [online]. 01.2014 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/presse/pk/140207/ECC_Konzept.pdf.
2. Kettler N, Splieth C. Erfahrungen, Probleme und Einschätzungen niedergelassener Zahnärzte bei der Behandlung jüngerer Kinder: Ergebnisse einer bundesweiten Befragungsstudie [online]. 17.10.2013 [Zugriff: 27.04.2016]. (IDZ-Information; Band 1/2013). URL: [http://www3.idz-koeln.de/idzpubl3.nsf/11e78d8acb59b964c125733300413834/2f44c526ff0749c8c1257b8d002c3ece/\\$FILE/IDZ_0113_WEB_17062013.pdf](http://www3.idz-koeln.de/idzpubl3.nsf/11e78d8acb59b964c125733300413834/2f44c526ff0749c8c1257b8d002c3ece/$FILE/IDZ_0113_WEB_17062013.pdf).
3. Hellwig E, Klimek J, Lussi A. Fluoride: Wirkungsmechanismen und Empfehlungen für deren Gebrauch [online]. 17.12.2013 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/prophylaxe/story/fluoride--wirkungsmechanismen-und-empfehlungen-fuer-deren-gebrauch_977.html.
4. Pitts NB, Ismail AI, Martignon S, Ekstrand K, Douglas GVA, Longbottom C. ICCMS guide for practitioners and educators [online]. 12.2014 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: https://www.icdas.org/uploads/ICCMS-Guide_Full_Guide_With_Appendices_UK.pdf.
5. 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.
6. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
7. Petersson LG, Twetman S, Dahlgren H, Norlund A, Holm AK, Nordenram G et al. Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. Acta Odontol Scand 2004; 62(3): 170-176.
8. Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Jue B, Shain S, Hoover CI, Featherstone JD et al. Fluoride varnish efficacy in preventing early childhood caries. J Dent Res 2006; 85(2): 172-176.
9. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. J Am Dent Assoc 2006; 137(8): 1151-1159.
10. Artun J, Thylstrup A. Clinical and scanning electron microscopic study of surface changes of incipient caries lesions after debonding. Scand J Dent Res 1986; 94(3): 193-201.
11. Holmen L, Thylstrup A, Artun J. Surface changes during the arrest of active enamel carious lesions in vivo: a scanning electron microscope study. Acta Odontol Scand 1987; 45(6): 383-390.

12. Peyron M, Matsson L, Birkhed D. Progression of approximal caries in primary molars and the effect of Duraphat treatment. *Scandinavian journal of dental research* 1992; 100(6): 314-318.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 26 Absatz 1 Satz 2 SGB V: Bewertung zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen zur Remineralisation bei Vorliegen einer initialen Kariesläsion des Milchzahnes. *Bundesanzeiger Amtlicher Teil* 30.11.2015: B3.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
15. Blümle A, Türp JC, Antes G. Retrieval bias in the German dental literature. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (Suppl 1): 42.
16. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
17. 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.
18. 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.
19. Medical University of Warsaw. Clinical effectiveness of various professionally applied fluoride prophylaxes in groups at high risk: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2015 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027922>.
20. CES University. Effect of therapeutic measures in dental caries reduction in children with primary dentition from Medellín City: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.05.2012 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475618>.
21. Zhejiang University. Three measures for the prevention of carious lesions in preschool children: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.01.2015 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341352>.
22. Postgraduate Institute of Dental Sciences. A clinical trial to study the effects of fluoride varnish in preventing dental caries in 3-4 years old children in Rohtak district, Haryana [online]. In: *Clinical Trials Registry - India* 21.10.2015 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12817>.
23. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, De Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(2): 84-91.e1.

24. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo E CM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016; 16: 12.
25. De Amorim RG, Leal SC, Bezerra AC, De Amorim FP, De Toledo OA. Association of chlorhexidine and fluoride for plaque control and white spot lesion remineralization in primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18(6): 446-451.
26. Autio-Gold JT, Courts F. Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *Journal of the American Dental Association* 2001; 132(9): 1247-1253.
27. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. S2k-Leitlinie: Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe [online]. 23.01.2013 [Zugriff: 08.08.2016]. URL: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/LLFluoridierungLangUpdate2013.pdf.
28. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013; 41(1): 79-96.
29. Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD002279.
30. Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Research* 2013; 47(1): 78-87.
31. Itaborahy R, Campos Machado F, Prado Elias G, Ribeiro LC, Almeida Ribeiro R. Clinical effectiveness of two commercial fluoride varnish formulations on the control of white spot lesion in primary teeth: a pilot study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2015; 15(1): 41-48.
32. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 231-237.
33. Slade GD, Bailie RS, Roberts-Thomson K, Leach AJ, Raye I, Endean C et al. Effect of health promotion and fluoride varnish on dental caries among Australian Aboriginal children: results from a community-randomized controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39(1): 29-43.
34. 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.

35. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins 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 gesichteten systematischen Übersichten

1. ADA Center for Evidence-Based Dentistry. Topical fluoride for caries prevention: full report of the updated clinical recommendations and supporting systematic review; a report of the Council on Scientific Affairs [online]. 11.2013 [Zugriff: 14.01.2016]. URL: [http://ebd.ada.org/~media/EBD/Files/Topical fluoride for caries prevention 2013 update.a shx](http://ebd.ada.org/~media/EBD/Files/Topical_fluoride_for_caries_prevention_2013_update.a_shx).
2. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(1): 73-79.
3. Bader JD, Rozier RG, Lohr KN, Frame PS. Physicians' roles in preventing dental caries in preschool children: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2004; 26(4): 315-325.
4. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. *Pediatrics* 2013; 132(2): 332-350.
5. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo E CM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016; 16: 12.
6. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, De Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(2): 84-91.e1.
7. Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD002279.
8. Moyer VA. Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2014; 133(6): 1102-1111.
9. Steel K. How effective is the application of topical fluoride varnish in preventing dental caries in children? A literature review. *Prim Dent J* 2014; 3(3): 74-76.
10. Twetman S, Dhar V. Evidence of effectiveness of current therapies to prevent and treat early childhood caries. *Pediatr Dent* 2015; 37(3): 246-253.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Agouropoulos A, Twetman S, Pandis N, Kavvadia K, Papagiannoulis L. Caries-preventive effectiveness of fluoride varnish as adjunct to oral health promotion and supervised tooth brushing in preschool children: a double-blind randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(10): 1277-1283.
2. Anderson M, Dahllöf G, Twetman S, Jansson L, Bergenlid AC, Grindefjord M. Effectiveness of early preventive intervention with semiannual fluoride varnish application in toddlers living in high-risk areas: a stratified cluster-randomized controlled trial. *Caries Res* 2016; 50(1): 17-23.
3. Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ. Systematic reviews of selected dental caries diagnostic and management methods. *J Dent Educ* 2001; 65(10): 960-968.
4. Borutta A, Reuscher G, Hufnagl S, Möbius S. Kariesprophylaxe mit Fluoridlacken bei Vorschulkindern. *Gesundheitswesen* 2006; 68(11): 731-734.
5. Clark DC, Stamm JW, Chin Quee T, Robert G. Results of the Sherbrooke-Lac Megantic fluoride varnish study after 20 months. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985; 13(2): 61-64.
6. Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Res* 2013; 47(1): 78-87.
7. Gugwad SC, Shah P, Lodaya R, Bhat C, Tandon P, Choudhari S et al. Caries prevention effect of intensive application of sodium fluoride varnish in molars in children between age 6 and 7 years. *J Contemp Dent Pract* 2011; 12(6): 408-413.
8. Gülzow HJ, Jellinghaus M. Kariesprophylaxe durch lokale Applikation von Fluorid als Lösung, Lack oder Gel? *Dtsch Zahnärztl Z* 1973; 28(5): 592-597.
9. Hanno AG, Alamoudi NM, Almushayt AS, Masoud MI, Sabbagh HJ, Farsi NM. Effect of xylitol on dental caries and salivary *Streptococcus mutans* levels among a group of mother-child pairs. *J Clin Pediatr Dent* 2011; 36(1): 25-30.
10. Hardman MC, Davies GM, Duxbury JT, Davies RM. A cluster randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of fluoride varnish as a public health measure to reduce caries in children. *Caries Res* 2007; 41(5): 371-376.
11. Helfenstein U, Steiner M. Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22(1): 1-5.
12. Hetzer G, Irmisch B. Kariesprotektion durch Fluorlack (Duraphat): klinische Ergebnisse und Erfahrungen. *Dtsch Stomatol* 1973; 23(12): 917-922.
13. Jiang EM, Lo ECM, Chu CH, Wong MCM. Prevention of early childhood caries (ECC) through parental toothbrushing training and fluoride varnish application: a 24-month randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(12): 1543-1550.

14. Lawrence HP, Binguis D, Douglas J, McKeown L, Switzer B, Figueiredo R et al. A 2-year community-randomized controlled trial of fluoride varnish to prevent early childhood caries in Aboriginal children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(6): 503-516.
15. Lieser O, Schmidt HFM. Kariesprophylaktische Wirkung von Fluorlack nach mehrjähriger Anwendung in der Jugendzahnpflege. *Dtsch Zahnärztl Z* 1978; 33(3): 176-178.
16. Mohammadi TM, Hajizamani A, Hajizamani HR, Abolghasemi B. Fluoride varnish effect on preventing dental caries in a sample of 3-6 years old children. *J Int Oral Health* 2015; 7(1): 30-35.
17. Oliveira BH, Salazar M, Carvalho DM, Falcao A, Campos K, Nadanovsky P. Biannual fluoride varnish applications and caries incidence in preschoolers: a 24-month follow-up randomized placebo-controlled clinical trial. *Caries Res* 2014; 48(3): 228-236.
18. Petersson LG, Koch G, Rasmusson CG, Stanke H. Effect on caries of different fluoride prophylactic programs in preschool children: a two year clinical study. *Swed Dent J* 1985; 9(3): 97-104.
19. Petersson LG, Twetman S, Pakhomov GN. The efficiency of semiannual silane fluoride varnish applications: a two-year clinical study in preschool children. *J Public Health Dent* 1998; 58(1): 57-60.
20. Slade GD, Bailie RS, Roberts-Thomson K, Leach AJ, Raye I, Endean C et al. Effect of health promotion and fluoride varnish on dental caries among Australian Aboriginal children: results from a community-randomized controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39(1): 29-43.
21. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013; 41(1): 79-96.
22. Tewari A, Chawla HS, Utreja A. Comparative evaluation of the role of NaF, APF & Duraphat topical fluoride applications in the prevention of dental caries: a 2.1/2 years study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 1990; 8(1): 28-35.
23. Twetman S, Petersson LG, Pakhomov GN. Caries incidence in relation to salivary mutans streptococci and fluoride varnish applications in preschool children from low- and optimal-fluoride areas. *Caries Res* 1996; 30(5): 347-353.
24. Zimmer S, Bizhang M, Seemann R, Witzke S, Roulet JF. The effect of a preventive program, including the application of low-concentration fluoride varnish, on caries control in high-risk children. *Clin Oral Investig* 2001; 5(1): 40-44.
25. Zimmer S, Robke FJ, Roulet JF. Caries prevention with fluoride varnish in a socially deprived community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27(2): 103-108.

Nicht E2 (Prüfintervention)

1. Ammari JB, Baqain ZH, Ashley PF. Effects of programs for prevention of early childhood caries: a systematic review. *Med Princ Pract* 2007; 16(6): 437-442.
2. Autio-Gold JT, Courts F. Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(9): 1247-1253.
3. Juarez-Lopez MLA, Hernandez-Palacios RD, Hernandez-Guerrero JC, Jimenez-Farfan D, Molina-Frechero N. Preventive and remineralization effect over incipient lesions of caries decay by phosphopeptide-amorphous calcium phosphate [Spanisch]. *Rev Invest Clin* 2014; 66(2): 144-151.
4. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 231-237.

Nicht E3 (Vergleichsintervention)

1. Clark DC, Robert G, Tessier C, Frechette N, Le Blanc G, Boucher L et al. The results after 20 months of a study testing the efficacy of a weekly fluoride mouthrinsing program. *J Public Health Dent* 1985; 45(4): 252-256.

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. *J Dent Educ* 2007; 71(3): 393-402.
2. Baygin O, Tuzuner T, Kusgoz A, Senel AC, Tanriver M, Arslan I. Antibacterial effects of fluoride varnish compared with chlorhexidine plus fluoride in disabled children. *Oral Health Prev Dent* 2014; 12(4): 373-382.
3. Borutta A, Hufnagl S, Möbius S, Reuscher G. Kariesinhibierende Wirkung von Fluoridlacken bei Vorschulkindern mit erhöhtem Kariesrisiko: Ergebnisse nach einjähriger Beobachtungszeit. *Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde* 2006; 28(1): 8-14.
4. Borutta A, Möbius S, Hufnagl S, Reuscher G. Kariesinhibierende Wirkung von Fluoridlacken bei Vorschulkindern mit erhöhtem Kariesrisiko: Ergebnisse nach zweijähriger Beobachtungszeit. *Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde* 2006; 28(3): 103-109.
5. Frostell G, Birkhed D, Edwardsson S, Goldberg P, Petersson LG, Priwe C et al. Effect of partial substitution of invert sugar for sucrose in combination with Duraphat treatment on caries development in preschool children: the Malmö study. *Caries Res* 1991; 25(4): 304-310.
6. Grodzka K, Augustyniak L, Budny J, Czarnocka K, Janicha J, Mlosek K et al. Caries increment in primary teeth after application of Duraphat fluoride varnish. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982; 10(2): 55-59.
7. Holm AK. Effect of a fluoride varnish (Duraphat) in preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1979; 7(5): 241-245.

8. Kirkegaard E, Petersen G, Poulsen S, Holm SA, Heidmann J. Caries-preventive effect of Duraphat varnish applications versus fluoride mouthrinses: 5-year data. *Caries Res* 1986; 20(6): 548-555.
9. Merrick J, Chong A, Parker E, Roberts-Thomson K, Misan G, Spencer J et al. Reducing disease burden and health inequalities arising from chronic disease among indigenous children: an early childhood caries intervention. *BMC Public Health* 2012; 12: 323.
10. Quissell DO, Bryant LL, Braun PA, Cudeii D, Johs N, Smith VL et al. Preventing caries in preschoolers: successful initiation of an innovative community-based clinical trial in Navajo Nation Head Start. *Contemp Clin Trials* 2014; 37(2): 242-251.
11. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, Beltran-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA et al. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc* 2013; 144(11): 1279-1291.
12. Wright W, Turner S, Anopa Y, McIntosh E, Wu O, Conway DI et al. Comparison of the caries-protective effect of fluoride varnish with treatment as usual in nursery school attendees receiving preventive oral health support through the Childsmile oral health improvement programme: the Protecting Teeth@3 study; a randomised controlled trial. *BMC Oral Health* 2015; 15: 160.

Nicht E5 (Studenttyp)

1. Dohnke-Hohrmann S, Zimmer S. Change in caries prevalence after implementation of a fluoride varnish program. *J Public Health Dent* 2004; 64(2): 96-100.
2. Greig V, Conway DI. Fluoride varnish was effective at reducing caries on high caries risk school children in rural Brazil. *Evid Based Dent* 2012; 13(3): 78-79.
3. Minah G, Lin C, Coors S, Rambob I, Tinanoff N, Grossman LK. Evaluation of an early childhood caries prevention program at an urban pediatric clinic. *Pediatr Dent* 2008; 30(6): 499-504.
4. O'Keefe E. Fluoride varnish may be effective in preschoolers. *Evid Based Dent* 2011; 12(2): 41-42.
5. Peyron M, Matsson L, Birkhed D. Progression of approximal caries in primary molars and the effect of Duraphat treatment. *Scand J Dent Res* 1992; 100(6): 314-318.
6. Richards D. Substantial reduction in caries from regular fluoride varnish application. *Evid Based Dent* 2013; 14(3): 72-73.
7. Rodgers J. Fluoride varnish as a public health measure to reduce caries: is fluoride varnish an effective public health measure for reducing dental caries in children? *Evid Based Dent* 2008; 9(1): 9-10.

8. Tickle M, Milsom KM, Donaldson M, Killough S, O'Neill C, Crealey G et al. Protocol for Northern Ireland Caries Prevention in Practice Trial (NIC-PIP) trial: a randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services. *BMC Oral Health* 2011; 11: 27.

Nicht E8 (Vollpublikation)

1. Autio J, Courts F. Effect of fluoride varnish on caries progression. *J Dent Res* 2000; 79(Suppl 1): 210.
2. Bader JD, Shugars DA, Rozier G, Lohr KN, Bonito AJ, Nelson JP et al. Diagnosis and management of dental caries. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. (Evidence Reports/Technology Assessments; Band 36).
3. Correa Luna A, Lopez Del Valle L, Weinstein P. Fluoride varnish an alternative preventive treatment for early childhood caries. *J Dent Res* 2000; 79(Suppl 1): 210.
4. Keightley AJ, Taylor GD. Fluoride varnish applications and caries incidence in pre-schoolers. *Evid Based Dent* 2014; 15(3): 83-84.
5. Maguire A. ADA clinical recommendations on topical fluoride for caries prevention. *Evid Based Dent* 2014; 15(2): 38-39.
6. Mautsch W, Cerazo Luna DF, Tapia Cuadros N, Sierra MC, Contreras Acuna H, Acuna Roman M. Caries prevention by fluoride varnish under field conditions: two-year results [online]. In: 88. IADR General Session; 14.-17.07.2010; Barcelona, Spanien. [Zugriff: 08.08.2016]. URL: <http://www.iadr.org/abstractsarchive>.
7. National Institute for Health Research. Seal or Varnish? A randomised trial to determine the relative cost and effectiveness of pit and fissure sealants and fluoride varnish in preventing dental decay [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 08.08.2016]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.3201>

Nicht E9 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

1. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Today's FDA* 2008; 20(7): 21-25, 27.
2. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Hawaii Dent J* 2009; 40(1): 6-7, 10-13, 17.
3. Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of selected caries prevention and management methods. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29(6): 399-411.
4. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Prevention of dental caries in children younger than 5 years old: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation [online]. 05.2014 [Zugriff: 08.08.2016]. (AHRQ Evidence Synthesis; Band 104). URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202090/pdf/Bookshelf_NBK202090.pdf.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

Es wurden alle Referenzen, die durch Stellungnahmen an den G-BA übermittelt worden waren, im Titel/Abstract-Screening ausgeschlossen.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 May 09

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [34] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [34] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Dental caries/
2	(caries* or carious*).ab,ti.
3	((enamel* or dentin* or spot*) adj3 lesion*).ab,ti.
4	or/1-3
5	Fluoride varnish/
6	duraphat*.ab,ti.
7	Fluoride/
8	fluorid*.ab,ti.
9	Varnish/
10	(varnish* or application* or solution* or topical*).ab,ti.
11	5 or 6 or ((7 or 8) and (9 or 10))
12	and/4,11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
17	12 and (15 or 16)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 09, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2016

- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 09, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [34]– High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [35]– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Tooth Demineralization/
2	(caries* or carious*).ab,ti.
3	((enamel* or dentin* or spot*) adj3 lesion*).ab,ti.
4	or/1-3
5	Fluorides, Topical/
6	duraphat*.ab,ti.
7	Fluorides/
8	fluorid*.ab,ti.
9	(varnish* or application* or solution* or topical*).ab,ti.
10	5 or 6 or ((7 or 8) and 9)
11	and/4,10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	and/11,18
24	and/11,22
25	or/23-24

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher

- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (caries* [TIAB] OR carious* [TIAB])
#2	Search ((enamel* [TIAB] OR dentin* [TIAB] OR spot* [TIAB]) AND lesion* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search duraphat*[TIAB]
#5	Search (fluorid* [TIAB] AND (varnish* [TIAB] OR application* [TIAB] OR solution* [TIAB] OR topical* [TIAB]))
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#8	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#9	Search (#7 OR #8)
#10	Search (#3 AND #6 AND #9)
#11	Search (#10 NOT medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2016

ID	Search
#1	[mh "Tooth Demineralization"]
#2	(caries* or carious*):ti,ab
#3	((enamel* or dentin* or spot*) near/3 lesion*):ti,ab
#4	{ or #1-#3 }
#5	[mh ^"Fluorides, Topical"]
#6	duraphat*:ti,ab
#7	[mh ^Fluorides]
#8	fluorid*:ab,ti
#9	(varnish* or application* or solution* or topical*):ti,ab
#10	(#7 or #8) and #9
#11	{ or #5-#6, #10 }
#12	{Pitts, #4`, `#11} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2016

ID	Search
#1	[mh "Tooth Demineralization"]
#2	caries* or carious*
#3	(enamel* or dentin* or spot*) near/3 lesion*
#4	{ or #1-#3 }
#5	[mh ^"Fluorides, Topical"]
#6	duraphat*
#7	[mh ^Fluorides]
#8	fluorid*
#9	(varnish* or application* or solution* or topical*)
#10	(#7 or #8) and #9
#11	{ or #5-#6, #10 }
#12	{Pitts, #4', `#11} 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: Basic Search

Suchstrategie

(caries OR carious OR lesion) AND fluoride
--

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(caries OR carious OR lesion) AND fluoride
--

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
caries AND fluoride OR carious AND fluoride OR lesion AND fluoride