

IQWiG-Berichte – Nr. 602

Systematische Behandlung von Parodontopathien

Abschlussbericht

Auftrag: N15-01
Version: 1.0
Stand: 05.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Behandlung von Parodontopathien

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.03.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Marion Danner, Institut für Gesundheitsökonomie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Köln, Köln
- Sonja Derman, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätsklinikum Köln, Köln
- Vera Venedey, Institut für Gesundheitsökonomie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Köln, Köln

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Lietz
- Moritz Felsch
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Thomas Jaschinski
- Fülöp Scheibler
- Milly Schröer-Günther
- Sibylle Sturtz

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

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

Kernaussage

Fragestellung

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

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

Fazit

Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie (GMT)

- GMT versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- GMT + modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT) versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.

Fragestellung 2a – Laser

- Laser versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.

- GMT + Laser versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie, basierend auf der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.
Wegen eines möglichen Publikationsbias durch nicht berichtete Ergebnisse einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie wurde dieser Anhaltspunkt unter Vorbehalt gestellt.
- Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments (Laser-assisted new Attachment Procedure [LANAP]) versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens.

Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie (PDT)

- GMT + PDT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT.
- GMT + fotoablative Therapie (PAT) + PDT versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus fotodynamischem und fotoablativem Laser, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

- Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)
 - mWLT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT.
 - GMT + mWLT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT.
- Chirurgische Taschenelimination (CTE)
 - GMT + CTE versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- Osteoplastik (Osseous Surgery)
 - Osteoplastik versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik.
 - GMT + Osteoplastik versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik.

- Minimalinvasive chirurgische Therapie
 - Minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST) versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST)
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der MIST.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der GMT mit ITOHEP-Verfahren (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm) im Vergleich zur GMT + Mundhygiene-Standardunterweisung, basierend auf der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.

Weder für die ergänzende Behandlung mit Schmelzmatrixderivat, noch für die ergänzende Behandlung mit einer Kombination aus Chlorhexidin(CHX)-Gel und CHX-Mundspülung, noch für die ergänzende Taschenirrigation mit Antiseptikum, noch für das subgingivale Air-Polishing mit CHX-Erythritolpulver, noch für die ergänzende hyperbare Sauerstofftherapie ergaben sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

- Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung.
- GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
Wegen eines möglichen Publikationsbias durch nicht berichtete Ergebnisse einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie wurde dieser Hinweis unter Vorbehalt gestellt.
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung.

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Allerdings wurde 1 große RCT mit 3 Jahren Nachbeobachtungszeit identifiziert (IQuaD), die potenziell relevant ist. Die Studie ist schon abgeschlossen, die Ergebnisse wurden Anfang des Jahres 2017 an den Auftraggeber übermittelt und die Publikation dieser Ergebnisse ist für Anfang des Jahres 2018 geplant.

Übergreifende Aspekte

Es konnte eine große Zahl von RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, jedoch wurde noch eine sehr viel größere Anzahl weiterer RCTs zu den Fragestellungen identifiziert. Viele der insgesamt identifizierten RCTs erfüllten nicht alle Einschlusskriterien, beispielsweise waren die Nachbeobachtungszeiten zu kurz, die Prüfintervention entsprach nicht den Fragestellungen oder die Studien berichteten keine patientenrelevanten Endpunkte.

Registereinträge von Studien, zu denen keine Publikationen identifiziert wurden, obwohl mittlerweile Ergebnisse vorliegen müssten, führten dazu, dass der Hinweis zu Fragestellung 3a (GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT) sowie der Anhaltspunkt zu Fragestellung 2a (ergänzende Lasertherapie versus GMT) unter Vorbehalt gestellt wurden.

Alle Nutzensaussagen beruhen auf den Endpunkten zur symptomatischen Gingivitis und auf dem Endpunkt Attachmentlevel. Zu den Endpunkten Zahnverlust, Zahnlockerung, (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wurden nur sehr vereinzelt Ergebnisse berichtet. Zum Endpunkt Schmerz lagen keine Ergebnisse vor.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xv
Abbildungsverzeichnis	xx
Abkürzungsverzeichnis	xxii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	8
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	8
4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	9
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	9
4.2.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	10
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	10
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	11
4.2.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index	12
4.2.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	13
4.2.4.3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	14
4.2.4.4 Ergebnisse zum Attachmentlevel	14
4.2.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	16
4.2.5 Studien unklarer Relevanz.....	16
4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser	17
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	17
4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	17
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	18
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	19
4.3.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index	21
4.3.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	22
4.3.4.3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	22
4.3.4.4 Ergebnisse zum Attachmentlevel	22
4.3.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	24
4.3.5 Studien unklarer Relevanz.....	24
4.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie	24

4.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	24
4.4.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	25
4.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	26
4.4.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	26
4.4.4.1	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	27
4.4.4.2	Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	27
4.4.4.3	Ergebnisse zum Attachmentlevel	27
4.4.5	Studien unklarer Relevanz.....	28
4.5	Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen.....	28
4.5.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	28
4.5.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	30
4.5.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	31
4.5.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	32
4.5.4.1	Ergebnisse zum Zahnverlust.....	35
4.5.4.2	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index	36
4.5.4.3	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	37
4.5.4.4	Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	37
4.5.4.5	Ergebnisse zum Attachmentlevel	37
4.5.4.6	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	41
4.5.5	Studien unklarer Relevanz.....	42
4.6	Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen.....	42
4.6.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	42
4.6.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	44
4.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	45
4.6.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	46
4.6.4.1	Ergebnisse zur Zahnlockerung	48
4.6.4.2	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index	49
4.6.4.3	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	49
4.6.4.4	Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	50
4.6.4.5	Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität	50
4.6.4.6	Ergebnisse zum Attachmentlevel	51
4.6.5	Studien unklarer Relevanz.....	52
4.7	Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	53
4.7.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	53
4.7.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	54
4.7.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	55
4.7.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	56

4.7.4.1	Ergebnisse zum Zahnverlust.....	58
4.7.4.2	Ergebnisse zur parodontalchirurgischen Behandlungsnotwendigkeit	60
4.7.4.3	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index	60
4.7.4.4	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung.....	61
4.7.4.5	Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration	62
4.7.4.6	Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	63
4.7.4.7	Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität	63
4.7.4.8	Ergebnisse zum Attachmentlevel	63
4.7.4.9	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	65
4.7.5	Studien unklarer Relevanz.....	66
4.8	Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung	66
4.9	Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik.....	66
4.10	Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge	66
4.11	Allgemeine Anmerkungen.....	66
4.11.1	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	66
4.11.2	Sensitivitätsanalysen	67
4.11.3	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	67
4.12	Landkarte der Beleglage	67
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	71
6	Fazit.....	74
Details des Berichts		77
A1	Projektverlauf	77
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	77
A1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	78
A2	Details der Methoden	80
A2.1	Methodik gemäß Berichtsplan.....	80
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	80
A2.1.1.1	Population	80
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	80
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	81
A2.1.1.4	Studientypen	82
A2.1.1.5	Studiendauer	82
A2.1.1.6	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	82
A2.1.1.7	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	83
A2.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	83
A2.1.2	Informationsbeschaffung.....	84

A2.1.2.1 Bibliografische Recherche.....	84
A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	84
A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten.....	84
A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	84
A2.1.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	85
A2.1.2.2.4 Ausgewählte Fachzeitschriften	85
A2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ..	85
A2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen.....	85
A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien	85
A2.1.3 Informationsbewertung	86
A2.1.4 Informationssynthese und -analyse	87
A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	87
A2.1.4.2 Metaanalysen	88
A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage.....	88
A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen.....	89
A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	90
A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	90
A3 Details der Ergebnisse	100
A3.1 Informationsbeschaffung.....	100
A3.1.1 Primäre Suchquellen.....	100
A3.1.1.1 Bibliografische Recherche.....	100
A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	101
A3.1.2 Weitere Suchquellen.....	104
A3.1.2.1 Systematische Übersichten	104
A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	104
A3.1.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften	105
A3.1.2.4 Anhörung	105
A3.1.2.5 Autorenanfragen	105
A3.1.3 Zusätzliche relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	109
A3.1.4 Resultierender Studienpool	109
A3.1.5 Studien unklarer Relevanz.....	112
A3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	115
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	116
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	119
A3.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	120
A3.2.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index	120

A3.2.3.2	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung.....	121
A3.2.3.3	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.....	124
A3.2.3.4	Endpunkt Attachmentlevel	124
A3.2.3.5	Endpunkt unerwünschte Ereignisse	131
A3.2.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	131
A3.3	Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser	133
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	134
A3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	139
A3.3.3	Patientenrelevante Endpunkte	140
A3.3.3.1	Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index	140
A3.3.3.2	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung.....	144
A3.3.3.3	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.....	145
A3.3.3.4	Endpunkt Attachmentlevel	145
A3.3.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	152
A3.4	Ergebnisse zu Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie	153
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen	154
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	158
A3.4.3	Patientenrelevante Endpunkte	159
A3.4.3.1	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung.....	159
A3.4.3.2	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.....	160
A3.4.3.3	Endpunkt Attachmentlevel	160
A3.4.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	165
A3.5	Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen.....	166
A3.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen	166
A3.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	174
A3.5.3	Patientenrelevante Endpunkte	175
A3.5.3.1	Endpunkt Zahnverlust.....	175
A3.5.3.2	Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index	177
A3.5.3.3	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung.....	181
A3.5.3.4	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.....	182
A3.5.3.5	Endpunkt Attachmentlevel	183
A3.5.3.6	Endpunkt unerwünschte Ereignisse	195
A3.5.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	196
A3.6	Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen.....	198
A3.6.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	205
A3.6.2	Patientenrelevante Endpunkte	206
A3.6.2.1	Endpunkt Zahnlockerung.....	206

A3.6.2.2	Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index	208
A3.6.2.3	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung	212
A3.6.2.4	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	213
A3.6.2.5	Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	213
A3.6.2.6	Endpunkt Attachmentlevel	217
A3.6.3	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	222
A3.7	Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	224
A3.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen	225
A3.7.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	233
A3.7.3	Patientenrelevante Endpunkte	234
A3.7.3.1	Endpunkt Zahnverlust	234
A3.7.3.2	Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	240
A3.7.3.3	Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index	242
A3.7.3.4	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung	244
A3.7.3.5	Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration	248
A3.7.3.6	Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis	250
A3.7.3.7	Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität	250
A3.7.3.8	Endpunkt Attachmentlevel	252
A3.7.3.9	Endpunkt unerwünschte Ereignisse	260
A3.7.4	Endpunktübergreifende Zusammenfassung	262
A3.8	Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung	263
A3.9	Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik	263
A3.10	Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge	263
A3.11	Allgemeine Anmerkungen	264
A3.11.1	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	264
A3.11.2	Sensitivitätsanalysen	264
A3.11.3	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	264
A4	Kommentare	265
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	265
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien	270
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	273
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	277
A4.4.1	Anmerkungen zu Studientypen	278
A4.4.2	Anmerkungen zur Verblindung	279
A4.4.3	Anmerkungen zur Anpassung der Bewertungskriterien	280
A4.4.4	Anmerkungen zum Vergleich mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien	281

A4.4.5 Anmerkungen zur Bewertung unterschiedlicher Endpunkte.....	281
A4.4.6 Anmerkungen zur Eingrenzung der Indikation	282
A4.4.7 Anmerkungen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials	283
A4.4.8 Anmerkungen zur Studie Jönsson 2014 (ITOHEP-Verfahren).....	284
A4.4.9 Anmerkungen zum Zulassungsstatus von Antibiotika.....	284
A4.4.10 Anmerkungen zur Zuordnung der Studie Dannewitz 2009.....	285
A4.4.11 Anmerkungen zur Reihenfolge der Recherchen.....	285
A4.4.12 Anmerkungen zur Einschlussforderung der Studie Kaldahl 1988 und zur Forderung der Verwertung der Daten aus der Publikation Kaldahl 1996.....	286
A4.4.13 Anmerkungen zur Auswertungsmethodik	286
A4.4.14 Anmerkungen zur Abhängigkeit von Daten	287
A4.4.15 Anmerkungen zu Studien im Split-Mouth-Design	287
A4.4.16 Anmerkungen zur Nachbeobachtungsdauer	288
A4.4.17 Anmerkungen zur Irrelevanzschwelle	289
A4.4.18 Anmerkungen zur Ableitung der Beleglage	289
A4.4.19 Anmerkungen zur Auswertung von Strata mit mitteltiefen Taschen	290
A4.4.20 Studien mit Einschlussforderung.....	290
A5 Literatur	291
A6 Studienlisten.....	310
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien.....	310
A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	321
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	327
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	372
A7 Suchstrategien	373
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	373
A7.2 Suche in Studienregistern.....	380
A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	381
A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen....	381

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	10
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung	11
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2a – Laser	18
Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2a – Laser	19
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2b – PDT	25
Tabelle 6: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie	26
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen	30
Tabelle 8: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (modifizierte Widmanlappentechnik)	32
Tabelle 9: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (chirurgische Taschenelimination).....	33
Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (Osteoplastik).....	34
Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (minimalinvasive chirurgische Therapie [MIST] versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie [MINST])	35
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	45
Tabelle 13: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen	46
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	55
Tabelle 15: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen	56
Tabelle 16: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	68
Tabelle 17: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen	80
Tabelle 18: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	83
Tabelle 19: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	89
Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente	102
Tabelle 21: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	103
Tabelle 22: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente	104
Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen	106
Tabelle 24: Zusätzliche relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	109
Tabelle 25: Studienpool der Nutzenbewertung.....	110

Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	116
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)	117
Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	118
Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)	120
Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 1)	120
Tabelle 31: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 1).....	121
Tabelle 32: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 1)	122
Tabelle 33: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 1).....	123
Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 1)	125
Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1).....	127
Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser).....	134
Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2a – Laser).....	135
Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser).....	137
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2a – Laser).....	140
Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)	141
Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser).....	143
Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2a – Laser).....	144
Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung.....	145
Tabelle 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel Fragestellung 2a – Laser)	147
Tabelle 45: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser).....	149
Tabelle 46: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)	154
Tabelle 47: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	154
Tabelle 48: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT).....	155
Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	156
Tabelle 50: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT).....	156
Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	158

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PDT).....	158
Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PAT + PDT).....	159
Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2b – PDT)	159
Tabelle 55: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2b).....	160
Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT).....	161
Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	161
Tabelle 58: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT).....	163
Tabelle 59: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)	165
Tabelle 60: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	167
Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	168
Tabelle 62: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	171
Tabelle 63: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	175
Tabelle 64: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	176
Tabelle 65: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)	177
Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)	178
Tabelle 67: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	180
Tabelle 68: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	181
Tabelle 69: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	182
Tabelle 70: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	183
Tabelle 71: Ergebnisse zum Attachmentlevel: mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	186
Tabelle 72: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	189
Tabelle 73: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + chirurgische Taschenelimination versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	192
Tabelle 74: Ergebnisse zum Attachmentlevel: Osteoplastik versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	193
Tabelle 75: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	194

Tabelle 76: Ergebnisse zum Attachmentlevel: minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST) versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen).....	195
Tabelle 77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	199
Tabelle 78: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	200
Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	202
Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	206
Tabelle 81: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnlockerung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	207
Tabelle 82: Ergebnisse zur Zahnlockerung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	208
Tabelle 83: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)	209
Tabelle 84: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	210
Tabelle 85: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	212
Tabelle 86: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	213
Tabelle 87: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)	214
Tabelle 88: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	216
Tabelle 89: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	217
Tabelle 90: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen).....	220
Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a).....	225
Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a).....	227
Tabelle 93: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a).....	230
Tabelle 94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	234
Tabelle 95: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 3a).....	235
Tabelle 96: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 3a, GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)	237
Tabelle 97: Ergebnisse zur Anzahl vorhandener Zähne (Fragestellung 3a GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)	239
Tabelle 98: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit (Fragestellung 3a).....	241

Tabelle 99: Ergebnisse zur parodontalchirurgischen Behandlungsnotwendigkeit (Fragestellung 3a GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)	242
Tabelle 100: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen).....	243
Tabelle 101: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)	244
Tabelle 102: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)	245
Tabelle 103: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)	246
Tabelle 104: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Suppuration (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen).....	248
Tabelle 105: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration – Mittelwertdifferenz (Fragestellung 3a)	249
Tabelle 106: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration – Odds Ratio (Fragestellung 3a).....	250
Tabelle 107: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 3a)	251
Tabelle 108: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 3a).....	252
Tabelle 109: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel .	253
Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a).....	256
Tabelle 111: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Unerwünschte Ereignisse	261
Tabelle 112: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 3a)	261

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	101
Abbildung 2: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung.....	124
Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert. (Polansky 2003: n = 43 pro Behandlungsarm).....	129
Abbildung 4 Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung.....	129
Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT + mWLT versus keine Behandlung. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	130
Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2a: Laser versus GMT.....	148
Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2a: GMT + Laser versus GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	151
Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; GMT + PDT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2b: GMT + PDT versus GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	164
Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	179
Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	185
Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 5 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. post-j.: postjuvenil.....	185
Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: GMT + mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert.....	187
Abbildung 13: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2–3 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 2c: GMT + mWLT vs. GMT.....	188
Abbildung 14: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2d: sonstige Maßnahmen (GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT).....	218
Abbildung 15: Forest Plot für den Endpunkt Zahnverlust 12 Monaten nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT).....	236
Abbildung 16: Forest Plot für den Endpunkt Zahnverlust 2–5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT).....	236

Abbildung 17: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl Zähne mehr als 2 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)	240
Abbildung 18: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung 20–24 Monate nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT).....	248
Abbildung 19: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)	254
Abbildung 20: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2–5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT).....	255
Abbildung 21: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [lokal] vs. GMT).....	256

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	American Academy of Periodontology
AB	Antibiotikum
AgP	aggressive Parodontitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BOP	Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung)
CAL	Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ChP	chronische Parodontitis
CHX	Chlorhexidin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPI	Community Periodontal Index
CTE	chirurgische Taschenelimination
DG Paro	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V.
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
EMD	Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat)
ER:YAG-Laser	Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
ER,CR:YSGG-Laser	Erbium/Chrom-dotierter Yttrium-Scandium-Gallium-Granat-Laser
eWG	erweiterte Wurzelglättung
FM	Full Mouth
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gingivaler Index
GMT	geschlossene mechanische Therapie
GOHAI	General Oral Health Assessment Index
HBO ₂	hyperbarer Sauerstoff
He-Ne-Laser	Helium-Neon-Laser
I ²	Maß für Heterogenität
ICC	Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITOHEP	Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KTP-Laser	Kaliumtitanylphosphat-Laser

Abkürzung	Bedeutung
LANAP	Laser-assisted new Attachment Procedure
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)
MH	Mundhygiene
MHI	Mundhygieneinstruktion
MINST	Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie)
MIST	Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie)
mWLT	modifizierte Widmanlappentechnik
NaCl	Natriumchlorid, chemische Bezeichnung für Kochsalz
NaOCl	Natriumhypochlorit
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
OHIP	Oral Health Impact Profile (Messinstrument zur Erhebung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität)
OHQoL	Oral Health-related Quality of Life (mundgesundheitsbezogene Lebensqualität)
OR	Odds Ratio
PAT	Photoablative Therapy (fotoablative Therapie; auch: „photoablative Therapie“)
PBI	Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex)
PDT	Photodynamic Therapy (fotodynamische Therapie; auch: „photodynamische Therapie“)
PI	parodontale Instrumentierung
PSI	Parodontaler Screening Index
PZR	professionelle Zahnreinigung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGD	supragingivales Debridement
SGS	supragingivales Scaling
SM	Split Mouth
SRP	Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); entspricht geschlossener mechanischer Therapie
ST	Sondierungstiefe
SuD	subgingivales Debridement
SÜ	systematische Übersichtsarbeit
UK	United Kingdom
UPT	unterstützende Parodontitistherapie
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WMD	Weighted Mean Difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Fragestellung

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

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

3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust: Attachmentlevel (Operationalisierung Mittelwertdifferenzanalysen; Irrelevanzschwelle 0,1 Millimeter).

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

In den eingeschlossenen Studien wurden Auswertungen für das Attachmentlevel auf Basis der erlangten Werte nach Behandlung beziehungsweise der Veränderung seit Studienbeginn in Millimetern vorgenommen. Es erfolgte typischerweise eine Mittelung über alle Messstellen oder über alle Zähne vorgenommenen Messungen auf Patientenebene. Hierbei existieren pro Zahn mehrere Messstellen, die für die Analyse Werte beitragen können. Oft werden 4 Messstellen pro Zahn für die Analysen herangezogen, die in den Studien dann pro Zahn oder direkt pro Patient gemittelt werden. Ebenso werden oft mehrere Zähne mit je 1 Wert oder je 1 über Messstellen gemittelten Wert pro Patient oder Patienten in die Mittelung miteinbezogen. Anschließend wurde über die Differenz der Gruppenmittel eine Auswertung vorgenommen.

Für den Vorbericht war die Auswertung der Ergebnisse zum Attachmentlevel mithilfe von Responderanalysen erfolgt. Dabei wurde ein Attachmentgewinn ≥ 0 Millimeter als Response angesehen und jeglicher Attachmentverlust nach Therapie als Non-Response. Eine Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenzen war zur Zeit der Vorberichterstellung nicht möglich, da keine Irrelevanzschwelle bezüglich der Mittelwertdifferenz des Attachmentlevels vorlag.

Für den Abschlussbericht konnte für die Mittelwertdifferenzanalysen eine Irrelevanzschwelle von 0,1 Millimeter bestimmt werden. Das gesamte 95 %-Konfidenzintervall einer Effektschätzung muss sich jenseits dieser Schwelle befinden, damit der Effekt als klinisch relevant angesehen wird. Somit kamen im Abschlussbericht die Mittelwertdifferenzanalysen zur Anwendung, da sie – bei vorliegender Irrelevanzschwelle – gemäß dem vorab festgelegten

methodischen Vorgehen (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [38]) bei der Relevanzbewertung den Responderanalysen vorzuziehen ist. [38].

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

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

Im Vorbericht hatten Studien, die die Abhängigkeit von Daten innerhalb eines Behandlungsarms unberücksichtigt ließen, ausgeschlossen werden müssen (Einschlusskriterium E6 verletzt), da zum Zeitpunkt der Berichterstellung keine Intraklassenkorrelationskoeffizient(ICC)-Werte verfügbar gewesen waren.

Für den Abschlussbericht konnten diese Studien eingeschlossen werden, denn falls in Studien die Abhängigkeit von Daten innerhalb eines Behandlungsarms nicht berücksichtigt worden war, wurde mithilfe eines ICC eine Varianzkorrektur vorgenommen. Hierbei wurden aus Daten epidemiologischer Studien [39,40] von den Autorinnen und Autoren dieser Studien ICC-Werte für das Attachmentlevel berechnet. Basierend auf diesen Berechnungen wurde für den Bericht bei der Auswertung von Istwerten (Daten zum Auswertungszeitpunkt) der ICC auf 0,6 und bei der Auswertung von Veränderungswerten (Differenz zwischen Auswertungszeitpunkten) auf 0,5 gesetzt. Diese Werte wurden unabhängig vom betrachteten Endpunkt verwendet.

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

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

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

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

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 83 Publikationen zu 60 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 20.09.2017 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurde eine Publikation zu einer bereits eingeschlossenen Studie sowie eine Publikation zu einer zusätzlichen Studie identifiziert. Darüber hinaus wurden 2 relevante Dokumente zu einer abgeschlossenen Studie eingeschlossen. Es wurden 10 abgeschlossene Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden 10 laufende Studien und 3 Studien mit unbekanntem Status identifiziert.

Insgesamt wurden somit 61 randomisierte kontrollierte Studien (86 Dokumente) als relevant für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Darunter gab es 4 Studien mit mehr als 2 Behandlungsarmen, die relevante Vergleiche für mehr als eine der Fragestellungen dieses Berichts beinhalteten und daher in der Nutzenbewertung jeweils bei den jeweiligen Fragestellungen aufgeführt sind.

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

Der Studienpool für Fragestellung 1 (GMT [mit ergänzender weiterer Behandlung] versus keine Behandlung) umfasste 6 Studien mit 9 Dokumenten [41-49], 1 Studie davon besaß keine verwertbaren Daten und wurde nur formal eingeschlossen [43].

Im Rahmen von Fragestellung 2 (nicht antibiotische Maßnahmen [als Ergänzung zur GMT] versus GMT) wurden jeweils mehrere Studien zu bestimmten Maßnahmen gefunden. Dies führte zu einer Unterteilung der Fragestellung 2 in 4 Subfragestellungen:

Der Studienpool für Fragestellung 2a (Laser) umfasste 9 Studien mit 12 Dokumenten [48-59].

Der Studienpool für Fragestellung 2b (PDT) umfasste 6 Studien mit 8 Dokumenten [60-67].

Der Studienpool zu Fragestellung 2c (Chirurgische Maßnahmen) umfasste 14 Studien mit 23 Dokumenten [42,44,46-49,68-84], 4 Studien davon besaßen keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [70,74,78,83].

Der Studienpool zu Fragestellung 2d (Andere Maßnahmen) umfasste 11 Studien mit 15 Dokumenten [85-99], davon besaßen 3 Studien mit 4 Dokumenten keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [89,90,98,99].

Der Studienpool zu Fragestellung 3a ([systemische oder lokale] Antibiotikabehandlung [als Ergänzung zur GMT] versus GMT) umfasste 20 Studien mit 29 Dokumenten [89,90,100-126], 6 Studien mit 8 Dokumenten davon besaßen keine verwertbaren Daten und wurden nur formal eingeschlossen [89,90,103,105,108,109,111,124].

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

4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für Fragestellung 1 lagen für den Vergleich GMT versus keine Behandlung 5 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen vor (Gomes 2014 aus Brasilien [41], Kaldahl 1988 [42,46,47] und LANAP [48] aus den USA, Polansky 2003 aus Österreich [44] und Zhou 2014 aus China [45]). In diesen wurden insgesamt 255 Personen mit chronischer Parodontitis untersucht. Es lagen vorwiegend Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis beziehungsweise Attachmentlevel vor. Nur LANAP berichtete als einzige Studie Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. In allen 5 Studien lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate vor. Kaldahl 1988 und Zhou 2014 berichteten zusätzlich Ergebnisse nach 2 Jahren, hierbei Kaldahl 1988 zum Attachmentlevel und Zhou 2014 zum Attachmentlevel sowie zur symptomatischen Gingivitis. Die 5 Studien enthielten verwertbare Daten zu folgenden Vergleichen, wobei einige der Studien mehrarmig waren und Daten zu mehr als einem Vergleich lieferten:

Alleinige GMT versus keine Behandlung

- GMT versus keine Behandlung (mit insgesamt 235 Personen, davon 40 mit Full-Mouth-Design und 195 mit Split-Mouth-Design):
Gomes 2014 (Split-Mouth-Design mit 25 Personen, Durchschnittsalter 47 Jahre, 72 % weiblich), Kaldahl 1988 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 44 Jahre, 37 % weiblich), LANAP (Split-Mouth-Design mit 59 Personen, keine Angabe zum Durchschnittsalter, 47 % weiblich), Polansky 2003 (Split-Mouth-Design mit 29 Personen, Durchschnittsalter 55 Jahre, 72 % weiblich), Zhou 2014 (Full-Mouth-Design mit 40 Personen, Durchschnittsalter 64 Jahre in GMT-Gruppe und 68 Jahre in Kontrollgruppe, jeweils 20 % weiblich)

GMT mit ergänzender weiterer Behandlung versus keine Behandlung

- GMT + mWLT versus keine Behandlung (mit insgesamt 111 Personen mit Split-Mouth-Design):

Kaldahl 1988 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 44 Jahre, 37 % weiblich), Polansky 2003 (Split-Mouth-Design mit 29 Personen, Durchschnittsalter 55 Jahre, 72 % weiblich)

- GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung (mit insgesamt 82 Personen mit Split-Mouth-Design):
Kaldahl 1988 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 44 Jahre, 37 % weiblich)

4.2.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den 5 eingeschlossenen Studien. Es lagen verwertbare Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis, unerwünschte Ereignisse und Attachmentlevel vor.

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

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Gomes 2014	-	-	-	-	-	-	-	•
Kaldahl 1988	-	-	-	-	-	-	-	•
LANAP	-	-	-	-	•	•	-	•
Polansky 2003	-	-	-	-	•	-	-	•
Zhou 2014	-	-	-	-	•	-	-	•

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 5 Studien (Gomes 2014, Kaldahl 1988, LANAP, Polansky 2003 und Zhou 2014) als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren, dass in allen 5 Studien behandelnde Personen unverblindet waren. Zudem fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und / oder zur Verblindung der Patientinnen und Patienten.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten aller 5 Studien als hoch bewertet.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT versus keine Behandlung			
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	Hedges' g: -0,10 [-0,37; 0,17]; 0,472; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: Blutung	12 Monate	Keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 2 Studien ohne gleichgerichtete Effekte, nur 1 Studie weist einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf.	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	Hedges' g: -1,35 [-2,04; -0,66] ^b ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung
CAL	12 Monate	metaanalytische Zusammenfassung; statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Gesamteffekt MD: -0,53 [-1,00; -0,05] ^c ; p = 0,037; aus 5 Studien	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 2 Studien; deutlich gleichgerichtete Effekte zugunsten der GMT	Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung
unerwünschte Ereignisse	12 Monate	in beiden Gruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + mWLT versus keine Behandlung			
symptomatische Gingivitis: Blutung	12 Monate	Hedges' g: -0,26 [-0,78; 0,25]; 0,320; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	Keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 2 Studien ohne gleichgerichtete Effekte, nur 1 Studie weist einen statistisch signifikanten und relevanten Effekt auf.	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -1,23 [-1,72; -0,74] ^c ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT + mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung

(Fortsetzung)

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung			
CAL	12 Monate	MD: -1,05 [-1,45; -0,65] ^f ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT + Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung
	2 Jahre	MD: -1,21 [-1,72; -0,70] ^c ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT + Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>b: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2.</p> <p>c: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (MD) < -0,1 mm.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Trotz bisher nicht veröffentlichter Daten aus 1 Studie [127] ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT (GMT + mWLT) im Vergleich zu keiner Behandlung.

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik (GMT + Osteoplastik) im Vergleich zu keiner Behandlung.

Die detaillierten Ergebnisse pro Endpunkt werden in den folgenden Abschnitten behandelt. Zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis zählen hierbei die Ergebnisse der Endpunkte symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (GI) und symptomatische Gingivitis: Blutung.

4.2.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

GMT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten für den Vergleich GMT versus keine Behandlung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (LANAP) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,10 [-0,37; 0,17]; p = 0,472).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis:GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

4.2.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

GMT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung lagen Daten für den Vergleich GMT versus keine Behandlung, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI) [128], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Darüber hinaus lagen Daten für diesen Vergleich, gemessen über den Blutungsindex (BI) [129], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Zhou 2014) für die Zeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Behandlung vor.

Die 12-Monats-Ergebnisse wurden qualitativ ausgewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Bei der qualitativen Zusammenfassung ergab sich für Zhou 2014 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der GMT. Für die Beurteilung der Relevanz des Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -0,94 [-1,59; -0,28]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert. Für Polansky 2003 ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,42 [-0,94; 0,10]). Deswegen konnte nicht von gleichgerichteten Effekten gesprochen werden, und es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre lagen Daten aus 1 Studie vor (Zhou 2014). Es ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt zugunsten der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung (Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,04; -0,66]; $p < 0,001$).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis:Blutung für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

GMT + mWLT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis:Blutung lagen Daten für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI) [128], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,26 [-0,78; 0,25]; $p = 0,320$).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

4.2.4.3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT versus keine Behandlung für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

4.2.4.4 Ergebnisse zum Attachmentlevel

GMT versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten aus 5 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Gomes 2014, Kaldahl 1988, LANAP, Polansky 2003 und Zhou 2014). Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt zugunsten der GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,53 [-1,00; -0,05]; $p = 0,037$). Dieser Effekt war aber nicht klinisch relevant, da die -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls lag.

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie besaßen 2 Studien Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit zum Endpunkt Attachmentlevel (Kaldahl 1988; Zhou 2014). Eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Aufgrund der bedeutsamen Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2 = 84,9$ %; $p = 0,010$) ist eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festem Effekt nicht plausibel. Deswegen erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Beide Studien zeigten Unterschiede im Attachmentlevel im Vergleich zu keiner Behandlung mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten der GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,41 [-0,66; -0,16] für Kaldahl 1988; MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,57 [-2,42; -0,72] für Zhou 2014). Diese Effekte waren auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jeweils unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Daher lagen deutlich gleichgerichtete Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

GMT + mWLT versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 2 Studien mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Kaldahl 1988; Polansky 2003). Kaldahl 1988 lieferte außerdem Daten zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie.

Eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Aufgrund der beobachteten Heterogenität ($I^2 = 95,6\%$; $p < 0,001$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Nur für 1 der 2 Studien, Kaldahl 1988, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: $-1,29 [-1,68; -0,90]$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Für Polansky 2003 ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: $0,29 [-0,17; 0,75]$). Deswegen konnte nicht von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden, und es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: $-1,23 [-1,72; -0,74]$; $p < 0,001$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988).

Für den Zeitpunkt 12 Monate ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,05 [-1,45; -0,65]; $p < 0,001$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,21 [-1,72; -0,70]; $p < 0,001$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT + Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

4.2.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

GMT versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT versus keine Behandlung lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (LANAP). In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

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

4.2.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 3 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [127,130,131], die 2015 abgeschlossen waren [127] beziehungsweise deren „Study Execute Time“ bis Ende 2009 [130] und bis Ende Oktober 2010 [131] reichte, 4 laufende Studien [132-135] und 1 Studie mit unbekanntem Status [136] identifiziert.

4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung 2a lagen 9 RCTs zur Lasertherapie mit verwertbaren Ergebnissen vor (Krohn-Dale 2012 aus Norwegen [52], Schwarz 2003 aus Deutschland [58,59], Dilsiz 2014 aus der Türkei [50], Kelbauskiene 2011 aus Litauen [51], Lai 2009 aus Hongkong [53], Qadri 2011 aus Schweden [55], Sanz-Sanchez 2015 aus Spanien [56,57], Lopes 2010 aus Brasilien [54] und LANAP aus den USA [48]). In den Studien waren insgesamt 255 Patientinnen und Patienten mit chronischer Parodontitis eingeschlossen worden. Es lagen vorwiegend Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis beziehungsweise Attachmentlevel vor. Nur LANAP berichtet als einzige Studie Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. In allen Studien lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate vor. Schwarz 2003 und Quadri 2011 berichteten zusätzlich Ergebnisse nach 2 Jahren beziehungsweise nach 20 Monaten, Schwarz 2003 zu Attachmentlevel und zur symptomatischen Gingivitis und Quadri 2011 zur symptomatischen Gingivitis. Die 9 Studien enthielten verwertbare Daten zu folgenden Vergleichen, wobei die Studie Lopes 2010 mehrarmig war und Daten zu mehr als einem Vergleich lieferte:

- Laser versus GMT (mit insgesamt 56 Personen mit Split-Mouth-Design):
Krohn-Dale 2012 (ER:YAG-Laser, Split-Mouth-Design mit 15 Personen, Durchschnittsalter 58 Jahre, 20 % weiblich), Schwarz 2003 (ER: YAG-Laser, Split-Mouth-Design mit 20 Personen, Durchschnittsalter 54 Jahre, 70 % weiblich) und Lopes 2010 (ER:YAG-Laser, Split-Mouth-Design mit 21 Personen, Durchschnittsalter 43 Jahre, 67 % weiblich)
- Laser als Ergänzung zur GMT versus GMT (mit insgesamt 161 Personen, davon mit 40 Full-Mouth-Design und 121 mit Split-Mouth-Design):
Dilsiz 2014 (Kaliumtitanylphosphat-Laser[KTP]-Laser, Split-Mouth-Design mit 24 Personen, Durchschnittsalter 41 Jahre, 54 % weiblich), Kelbauskiene 2011 (ER,CR:YSGG-Laser, Split-Mouth-Design mit 30 Personen, Alter zwischen 26 und 58 Jahren, 47 % weiblich), Lai 2009 (Helium-Neon[He-Ne]-Laser, Split-Mouth-Design mit 16 Personen; Durchschnittsalter 44 Jahre, 87 % weiblich), Qadri 2011 (Nd:YAG-Laser, Split-Mouth-Design mit 30 Personen, Durchschnittsalter 50 Jahre, 57 % weiblich), Sanz-Sanchez 2015 (ER:YAG-Laser, Full-Mouth-Design mit 40 Personen, Durchschnittsalter 49 Jahre, 63 % weiblich [Laser] beziehungsweise 57 und 76 % weiblich [GMT]) und Lopes 2010 (ER:YAG-Laser, Split-Mouth-Design mit 21 Personen, Durchschnittsalter 43 Jahre, 67 % weiblich)
- LANAP-Verfahren versus GMT (mit insgesamt 59 Personen mit Split-Mouth-Design):
LANAP (LANAP-Verfahren, Split-Mouth-Design mit 59 Personen, keine Angabe zum Durchschnittsalter, 47 % weiblich)

4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 9 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten aus diesen

Studien. Weder zu den Endpunkten Zahnverlust, Zahnlockerung und parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit noch zu den Endpunkten Schmerz und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien verwertbare Daten berichtet. 3 Studien erhoben Daten zur symptomatischen Gingivitis: GI (Quadri 2001, Schwarz 2003, LANAP) und 1 Studie zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Krohn-Dale 2012).

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

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: Schmerz	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Laser versus GMT								
Krohn-Dale 2012	-	-	-	-	●	-	-	●
Schwarz 2003	-	-	-	-	●	-	-	●
Ergänzende Laserbehandlung: Laser + GMT versus GMT								
Dilsiz 2014	-	-	-	-	-	-	-	●
Kelbauskiene 2011	-	-	-	-	-	-	-	●
Lai 2009	-	-	-	-	-	-	-	●
Qadri 2011	-	-	-	-	●	-	-	-
Sanz-Sanchez 2015	-	-	-	-	-	-	-	●
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus Laser + GMT versus GMT								
Lopes 2010	-	-	-	-	-	-	-	●
LANAP-Verfahren versus GMT								
LANAP	-	-	-	-	●	●	-	●
GMT: geschlossene mechanische Therapie; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung)								

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 9 Studien als hoch eingestuft. In 8 der 9 Studien waren das Patientenkollektiv und die Behandlerinnen oder Behandler eindeutig nicht verblindet oder diese Aspekte blieben wegen fehlender Angaben unklar. Nur bei Dilsiz 2014 war das Patientenkollektiv, aber nicht die Behandlerinnen und Behandler verblindet. Zudem war die Verdeckung der Gruppenzuteilung wegen fehlender Angaben unklar. In Lopes 2010 wurde der Versuch einer Verblindung der Behandler unternommen, bei der diese nicht wussten, ob zusätzlich zu der Behandlung, die sie durchführten, eine weitere

Behandlung durch eine andere Person durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen verhindert aber nicht ein mögliches Bias. Darüber hinaus war nur bei 1 Studie die Verdeckung der Gruppenzuteilung als gegeben anzusehen (Sanz-Sanchez 2015), bei den 8 anderen Studien blieb diese wegen fehlender oder unzureichender Angaben unklar.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis, zu den unerwünschten Ereignissen und zum Attachmentlevel der 9 Studien jeweils als hoch bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Laser versus GMT			
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	MD: -0,10 [-0,29; 0,09]; 0,298; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -0,10 [-0,48; 0,28]; 0,601; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: Blutung (GBI)	12 Monate	kein statistisch signifikanter Effekt, obwohl die Abhängigkeit der Daten innerhalb der Behandlungsgruppen nicht berücksichtigt wurden; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	Keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 3 Studien ohne gleichgerichtete Effekte. Nur 1 Studie wies einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf ^c .	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -0,90 [-1,54; -0,26] ^c ; 0,007; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT

(Fortsetzung)

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT + Laser versus GMT			
symptomatische Gingivitis: GI	20 Monate ^b	MD: -0,99 [-1,39; -0,59]; < 0,001 Hedges' g [95 %-KI]: -1,48 [-2,15; -0,80] ^d ; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT
CAL	12 Monate	Keine metaanalytische Zusammenfassung wegen heterogener Ergebnisse aus 5 Studien ohne gleichgerichtete Effekte. Nur 2 der 5 Studien wiesen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf, jedoch mit einem Gesamtgewicht < 50 %.	kein Anhaltspunkt
LANAP-Verfahren versus GMT			
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	MD: -0,03 [-0,35; 0,29]; 0,855; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	MD: -0,07 [-0,57; 0,43] ^c ; 0,774; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
unerwünschte Ereignisse	12 Monate	in beiden Gruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren. b: mediane Nachbeobachtungszeit, die Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 12 und 39 Monaten c: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (MD) < -0,1 mm. d: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GBI: gingivaler Blutungsindex; GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Laser versus GMT

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

GMT + Laser versus GMT

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT. Weil ein relevanter Anteil an Ergebnissen aus einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie fehlt, liegt ein mögliches Publikationsbias vor. Deswegen wird dieser Anhaltspunkt unter Vorbehalt gestellt.

LANAP-Verfahren versus GMT

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

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

4.3.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Laser versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Schwarz 2003) für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,10 [-0,29; 0,09]; $p = 0,298$ für den Zeitpunkt 12 Monate; MD [95 %-KI]: -0,10 [-0,48; 0,28]; $p = 0,601$ für den Zeitpunkt 2 Jahre).

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

GMT + Laser versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden Lasertherapie mit der GMT lagen bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Qadri 2011) für den medianen Zeitpunkt 20 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ergänzenden Lasertherapie (MD [95 %-KI]: -0,99 [-1,39; -0,59]; $p < 0,001$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,48 [-2,15; -0,80]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall von Hedges' g vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

LANAP-Verfahren versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (LANAP) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,03 [-0,35; 0,29]; $p = 0,855$).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des alleinigen LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.3.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Laser versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Krohn-Dale 2012) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %- KI]: 0,55 [0,16; 1,93]; $p = 0,527$), obwohl die Abhängigkeit der Daten innerhalb der Behandlungsgruppen nicht berücksichtigt wurden.

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

4.3.4.3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

Laser versus GMT

In der Gesamtschau der Endpunkte symptomatische Gingivitis: GI und Blutung konnte für die alleinige Lasertherapie für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

GMT + Laser versus GMT

Für die ergänzende Lasertherapie ergab sich aus dem Ergebnis für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

LANAP-Verfahren versus GMT

Für das LANAP-Verfahren konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis basierend auf dem Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.3.4.4 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Laser versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel lagen 3 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010, Schwarz 2003). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Aufgrund der beobachteten Heterogenität ($I^2 = 66,7 \%$; $p = 0,0496$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Nur 1 Studie (Schwarz 2003) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt. zugunsten der Lasertherapie (MD in Millimeter [95 %-KI]:

-1,10 [-1,94; -0,26]). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Die beiden anderen Studien zeigten keine statistisch signifikanten Effekte (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,20 [-0,66; 1,06] für Krohn-Dale 2012; MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,14 [-0,63; 0,91] für Lopes 2010). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie lagen Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel aus 1 Studie vor (Schwarz 2003). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Lasertherapie (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,90 [-1,54; -0,26]; $p = 0,007$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

GMT + Laser versus GMT

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen für den Endpunkt Attachmentlevel Daten aus 5 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Dilsiz 2014, Kelbauskiene 2011, Lai 2009, Lopes 2010, Sanz-Sanchez 2015). Eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte wegen bedeutender Heterogenität nicht ($I^2 = 64\%$; $p = 0,025$). Die Anwendung eines Modells mit festem Effekt ist wegen der beobachteten Heterogenität ebenfalls nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Es liegen keine gleichgerichteten Effekte vor, da das 95 %-Prädiktionsintervall die -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle miteinschließt [-1,46; 0,63] und die beiden einzigen Studien mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Effekt zugunsten der ergänzenden Lasertherapie weniger als 50 % des Gesamtgewichts ausmachen (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,79 [-1,32; -0,26] für Dilsiz 2014; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,84 [-1,29; -0,39] für Kelbauskiene 2011). Diese Effekte sind auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jeweils unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Die anderen 3 Studien zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,25 [-0,72; 1,22] für Lai 2009; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,23 [-1,09; 0,63] für Lopes 2010; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,13 [-0,41; 0,15] für Sanz-Sanchez 2015).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Lasertherapie (GMT + Laser) im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

LANAP-Verfahren versus GMT

Für das LANAP-Verfahren im Vergleich zur GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (LANAP) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %- KI]: -0,07 [-0,57; 0,43]; p = 0,774).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des alleinigen LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.3.4.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Vergleich LANAP-Verfahren versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (LANAP). In beiden Gruppen ergaben sich keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Somit konnte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.3.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden bezüglich der ergänzenden Lasertherapie 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [137,138] identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind. 1 Studie war im August 2015 (Study Completion Date) abgeschlossen worden [137], die andere gab als Ende der „Study Execute Time“ Ende des Jahres 2015 an [138].

4.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie wurden insgesamt 6 RCTs in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (Alwaeli 2015 aus Jordanien [63], Carvalho 2015 aus Brasilien [60,66], Giannelli 2012 aus Italien [61,67], Lulic 2009 aus Schweiz [62], Petelin 2015 aus Slowenien [64] und Tabenski 2016 aus Deutschland [65]). In diesen wurden insgesamt 155 Personen mit chronischer Parodontitis untersucht. In allen 6 Studien lagen Daten zum Endpunkt Attachmentlevel mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Zusätzlich berichtete Giannelli 2012 Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 4 Jahren. Es wurden aufgrund von unterschiedlichen Arten der fotodynamischen Therapien 2 Vergleiche unterschieden:

- GMT + PDT versus GMT (mit insgesamt 129 Personen, davon 108 mit Full-Mouth-Design und 21 mit Split-Mouth-Design):
Alwaeli 2015 (Split-Mouth-Design mit 21 Personen, Durchschnittsalter 41, 69 % weiblich), Carvalho 2015 (Full-Mouth-Design mit 38 Personen, Durchschnittsalter 48 Jahre [Prüfintervention] beziehungsweise 52 Jahre [Vergleichsintervention], 61 % beziehungsweise 37 % weiblich), Lulic 2009 (Full-Mouth-Design mit 10 Personen, Durchschnittsalter 56 beziehungsweise 52 Jahre, 40 % beziehungsweise 20 % weiblich), Petelin 2015 (Full-Mouth-Design mit 27 Personen, Durchschnittsalter insgesamt 47 Jahre, Intervention: 44 % weiblich, Kontrolle: 56 % beziehungsweise 67 % weiblich) und Tabenski 2016 (Full-Mouth-Design mit 33 Personen, Durchschnittsalter 54 beziehungsweise 57 Jahre, jeweils 67 % weiblich),
- GMT + PAT + PDT versus GMT (mit insgesamt 26 Personen mit Split-Mouth-Design):
Giannelli 2012 (Split-Mouth-Design mit 26 Personen; Durchschnittsalter 47 Jahre, 43 % weiblich).

4.4.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 6 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 5 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien, die alle Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel berichten. Darüber hinaus erhob die Studie Tabenski 2016 Daten zu symptomatischer Gingivitis.

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

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontal-chirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Fotodynamische Therapie als Ergänzung zur GMT								
Alwaeli 2015	-	-	-	-	-	-	-	●
Carvalho 2015	-	-	-	-	-	-	-	●
Lulic 2009	-	-	-	-	-	-	-	●
Petelin 2015	-	-	-	-	-	-	-	●
Tabenski 2016	-	-	-	-	●	-	-	●
Fotoablative Therapie plus fotodynamische Therapie als Ergänzung zur GMT								
Giannelli 2012	-	-	-	-	-	-	-	●
GMT: geschlossene mechanische Therapie								

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Alle Studien bis auf Lulic 2009 wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag bei Carvalho 2015 ausschließlich an der unklaren Verblindung von Behandlerinnen und Behandlern. Bei den anderen Studien fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und / oder zur Verblindung der Patientinnen und Patienten. Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

Als Ergebnis wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Lulic 2009 als niedrig und für die übrigen Studien als hoch eingestuft.

4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
GMT + PDT versus GMT			
symptomatische Gingivitis: Blutung (PBI)	12 Monate	MD: -0,17 [-3,23; 2,89]; 0,912; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	MD: -0,28 [-0,98; 0,41]; 0,324; aus 5 Studien	kein Anhaltspunkt
GMT + PAT + PDT versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: -1,70 [-2,27; -1,13] ^b ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus PDT und PAT im Vergleich zur GMT
	4 Jahre	MD: -3,30 [-3,87; -2,73] ^b ; < 0,001; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus PDT und PAT im Vergleich zur GMT
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüflintervention zu interpretieren.</p> <p>b: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o < -0,1 mm.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio; PAT: fotoablative Therapie; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); PDT: fotodynamische Therapie</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

GMT + PDT versus GMT

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

GMT + PAT + PDT versus GMT

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser im Vergleich zur GMT.

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

4.4.4.1 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung lagen Daten für die ergänzende fotodynamische Therapie im Vergleich zur Lasertherapie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Tabenski 2016) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,17 [-3,23; 2,89]; $p = 0,912$).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

4.4.4.2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

4.4.4.3 Ergebnisse zum Attachmentlevel

GMT + PDT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen Daten für die ergänzende fotodynamische Therapie im Vergleich zur GMT mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Lulic 2009) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien (Carvalho 2015, Petelin 2015, Tabenski 2016) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,28 [-0,98; 0,41]; $p = 0,324$).

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

GMT + PAT + PDT versus GMT

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen Daten für die ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser im Vergleich zur GMT mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Gianelli 2012) für die Zeitpunkte 12 Monate und 4 Jahre nach Behandlung vor.

Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt. Diese Effekte waren auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jeweils unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Nach 12 Monaten wird unter der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 1,7 Millimeter größerer Attachmentgewinn erzielt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,70 [-2,27; -1,13]; $p < 0,001$). Dieser statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Effekt war mit einem im Mittel um 3,3 Millimeter größeren Attachmentgewinn (MD in Millimeter [95 %-KI]: -3,30 [-3,87; -2,73]; $p < 0,001$) zum Zeitpunkt 4 Jahre nach Therapie noch stärker ausgeprägt.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser im Vergleich zur GMT.

4.4.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [139,140] mit den Studienabschlusszeiten (Study Completion Date) Oktober 2016 beziehungsweise September 2017 sowie 1 laufende Studie [141] bezüglich der ergänzenden fotodynamischen Therapie identifiziert. Darüber hinaus wurde 1 laufende Studie zur Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser [142] identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist.

4.5 Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen lagen 10 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen vor (Becker 2001 [68,69], Kaldahl 1988 [42,46,47], Knowles 1979 [73,79], LANAP [48] und Pihlstrom 1981 [77] aus den USA, Mdala 2012 aus den USA sowie Schweden [71,75], Polansky 2003 aus Österreich [44], Ribeiro 2011 aus Brasilien [80,81], und Serino 2001 [82] sowie Wennström 1986 aus Schweden [84]). In diesen wurden insgesamt 438 Personen mit aggressiver beziehungsweise chronischer Parodontitis untersucht. Es lagen vorwiegend Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis beziehungsweise Attachmentlevel vor. Nur LANAP berichtete als einzige Studie Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse und Serino 2001 zum Endpunkt Zahnverlust. Über Auswertungszeitpunkte von mindestens 2 Jahren verfügten 6 Studien. Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel berichteten Kaldahl 1988 und Mdala 2012 nach 2 Jahren, Knowles 1979 und Pihlstrom 1981 nach 3 Jahren sowie Becker 2001 und Wennström 1986 nach 5 Jahren.

Zudem lagen Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis in der Studie Wennström 1986 nach 5 Jahren vor. Die 10 RCTs enthielten Daten zu folgenden Vergleichen, wobei einige der Studien mehrarmig waren und Daten zu mehr als einem Vergleich lieferten:

Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

- mWLT versus GMT (mit insgesamt 155 Personen, davon 64 mit Full-Mouth-Design und 91 mit Split-Mouth-Design):
Becker 2001 (Split-Mouth-Design mit 16 Personen, Durchschnittsalter 42 Jahre, 69 % weiblich), LANAP (Split-Mouth-Design mit 59 Personen, keine Angabe zum Durchschnittsalter, 47 % weiblich), Serino 2001 (Full-Mouth-Design mit 64 Personen, Durchschnittsalter 46 Jahre [Prüfintervention] beziehungsweise 44 Jahre [Vergleichsintervention] Jahre, 43 % beziehungsweise 52 % weiblich) und Wennström 1986 (Split-Mouth-Design mit 11 Personen [juvenile Gruppe], Durchschnittsalter 17 Jahre, 45 % weiblich sowie 5 Personen [postjuvenile Gruppe], Durchschnittsalter 27 Jahre, 80 % weiblich)
- GMT + mWLT versus GMT (mit insgesamt 254 Personen, davon 44 mit Full-Mouth-Design und 210 mit Split-Mouth-Design):
Kaldahl 1988 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 44 Jahre, 37 % weiblich), Knowles 1979 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 40 Jahre, keine Angabe zu Geschlecht), Mdala 2012 (Full-Mouth-Design mit 44 Personen, Durchschnittsalter 48 Jahre [Prüfintervention] beziehungsweise 46 Jahre [Vergleichsintervention], 43 % beziehungsweise 48 % weiblich), Pihlstrom 1981 (Split-Mouth-Design mit 17 Personen, Durchschnittsalter 43 Jahre, 76 % weiblich) und Polansky 2003 (Split-Mouth-Design mit 29 Personen, Durchschnittsalter 55 Jahre, 72 % weiblich)

Chirurgische Taschenelimination (CTE)

- GMT + CTE versus GMT (mit insgesamt 82 Personen mit Split-Mouth-Design):
Knowles 1979 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 40, keine Angabe zum Geschlecht)

Osteoplastik

- Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT (mit insgesamt 16 Personen mit Split-Mouth-Design):
Becker 2001 (Split-Mouth-Design mit 16 Personen, Durchschnittsalter 42 Jahre; 69 % weiblich)
- GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT (mit insgesamt 82 Personen mit Split-Mouth-Design):
Kaldahl 1988 (Split-Mouth-Design mit 82 Personen, Durchschnittsalter 44 Jahre; 37 % weiblich)

Minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST)

- MIST versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST; SRP mit Miniküretten und sehr schlanken Ultraschallansätzen; mit insgesamt 29 Personen im Full-Mouth-Design):
Ribeiro 2011 (Full-Mouth-Design mit 29 Personen, Durchschnittsalter jeweils 45 Jahre, 57 % [Prüfintervention] beziehungsweise 69 % [Kontrollintervention] weiblich)

4.5.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 10 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Zahnlockerung und parodontal-chirurgische Behandlungsnotwendigkeit sowie zu den Endpunkten Schmerz und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

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

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Modifizierte Widmanlappentechnik als alleinige Therapie (mWLT versus GMT)								
LANAP	-	-	-	-	●	●	-	●
Serino 2001	●	-	-	-	-	-	-	●
Wennström 1986	-	-	-	-	-	-	-	●
Modifizierte Widmanlappentechnik als Ergänzung zur GMT (GMT + mWLT versus GMT)								
Mdala 2012	-	-	-	-	-	-	-	●
Pihlstrom 1981	-	-	-	-	-	-	-	●
Polansky 2003	-	-	-	-	●	-	-	●
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik versus GMT								
Becker 2001	-	-	-	-	●	-	-	●
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT								
Knowles 1979	-	-	-	-	-	-	-	●

(Fortsetzung)

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

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + Osteoplastik versus GMT								
Kaldahl 1988	-	-	-	-	-	-	-	●
Minimalinvasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST								
Ribeiro 2011	-	-	-	-	-	-	-	●
CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; SRP mit Miniküretten und sehr schlanken Ultraschallansätzen); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)								

4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 10 Studien als hoch eingestuft. Dies lag an der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der unklaren beziehungsweise nicht vorhandenen Verblindung des Patientenkollektivs sowie der Behandlerinnen und Behandler bei allen 10 Studien und der Unklarheit bezüglich einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz bei allen Studien bis auf Mdala 2012 und Knowles 1979. Es konnte jedoch davon ausgegangen werden, dass auch in den Studien, in denen keine Angaben dazu gemacht worden waren, weder Patientinnen und Patienten noch Behandlerinnen und Behandler hinsichtlich einer chirurgischen gegenüber einer nicht chirurgischen Intervention verblindet werden konnten. In den Studien Knowles 1979 und Serino 2001 lag außerdem ein intransparenter Patientenfluss vor.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der 10 Studien jeweils als hoch bewertet.

4.5.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Modifizierte Widmanlappentechnik

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
mWLT versus GMT			
Zahnverlust	12 Monate	MD: 0,70 [-0,72; 2,12] ^b ; 0,328; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	qualitative Zusammenfassung, keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
	5 Jahre	MD: -0,07 [-0,65; 0,51]; 0,806; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	qualitative Zusammenfassung; keine statistisch signifikanten Effekte; aus 3 Studien	kein Anhaltspunkt
	5 Jahre	qualitative Zusammenfassung; keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien (3 Patientenkollektive)	kein Anhaltspunkt
unerwünschte Ereignisse	12 Monate	in beiden Gruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + mWLT versus GMT			
symptomatische Gingivitis: Blutung	12 Monate	MD: 0,10 [-0,24; 0,44]; 0,561; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	qualitative Zusammenfassung wegen bedeutender Heterogenität; keine gleichgerichteten Effekte; aus 5 Studien	kein Anhaltspunkt
	2 bis 3 Jahre	qualitative Zusammenfassung; keine gleichgerichteten Effekte; aus 4 Studien	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>b: MD > 0 ist als Effekt zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik; OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

mWLT versus GMT

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

GMT + mWLT versus GMT

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

Chirurgische Taschenelimination

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI]^a; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
GMT + CTE versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,59 [0,15; 1,03] ^b ; 0,009; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT
	3 Jahre	MD: 0,50 [0,04; 0,96] ^b ; 0,033; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren. b: Der Effekt wird als relevant zuungunsten der CTE interpretiert, falls KI_u > 0,1 mm. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

GMT + CTE versus GMT

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination im Vergleich zur GMT.

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

Osteoplastik

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

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

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
Osteoplastik versus GMT			
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	MD: -0,24 [-0,71; 0,23]; 0,309; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	5 Jahre	MD: -0,22 [-0,81; 0,37]; 0,452; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	MD: 0,02 [-1,02; 1,06]; 0,969; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	5 Jahre	MD: -0,42 [-2,09; 1,25]; 0,611; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + Osteoplastik versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,05 [-0,31; 0,41]; 0,786; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -0,13 [-0,56; 0,30]; 0,555; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Osteoplastik versus GMT

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

GMT + Osteoplastik versus GMT

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

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

Minimalinvasive chirurgische Therapie

Die nachfolgende Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen für den Vergleich minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST) versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST; entspricht GMT).

Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen (minimalinvasive chirurgische Therapie [MIST] versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie [MINST])

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Chirurgische Maßnahmen			
MIST versus MINST (GMT)			
CAL	12 Monate	MD: -0,22 [-1,12; 0,68]; 0,619; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

MIST versus MINST (GMT)

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der minimalinvasiven chirurgischen Therapie (MIST) im Vergleich zur minimalinvasiven nicht chirurgischen Therapie (MINST; entspricht GMT).

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

4.5.4.1 Ergebnisse zum Zahnverlust

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Zahnverlust lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Serino 2001) mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: 0,70 [-0,72; 2,12]; p = 0,328).

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

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

4.5.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor (Becker 2001, LANAP).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (MD [95 %-KI]: -0,13 [-0,55; 0,29] für Becker 2001; MD [95 %-KI]: -0,01 [-0,34; 0,32] für LANAP).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,07 [-0,65; 0,51]; $p = 0,806$).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

In der Gesamtschau konnte damit für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 mehrarmigen Studie (Becker 2001) für die Zeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,24 [-0,71; 0,23]; $p = 0,309$ für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate; MD [95 %-KI]: -0,22 [-0,81; 0,37]; $p = 0,452$ für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre).

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

4.5.4.3 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Modifizierte Widmanlappentechnik

GMT + mWLT versus GMT

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung, gemessen über den Papillenblutungsindex [128], lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: 0,10 [-0,24; 0,44]; $p = 0,561$).

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung konnte somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzendem mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.5.4.4 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT (mechanische Therapie nach chirurgischer Aufklappung unter Verwendung der mWLT), der ergänzenden mWLT oder der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.5.4.5 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien vor (Becker 2001, LANAP, Serino 2001). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,38 [-0,50; 1,26] für Becker 2001; MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,21 [-0,40; 0,82] für LANAP; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,12 [-0,56; 0,32] für Serino 2001).

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

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien mit insgesamt

3 Patientenkollektiven vor (Becker 2001, Wennström 1986, juvenile Patientinnen und Patienten und Wennström 1986, postjuvenile Patientinnen und Patienten).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der 2 beziehungsweise 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,24 [-1,46; 0,98] für Becker; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,17 [-0,81; 0,47] für Wennström 1986, juvenile Patientinnen und Patienten; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,16 [0,81; 0,49] für Wennström 1986, postjuvenile Patientinnen und Patienten).

Somit konnte für den Vergleich mWLT versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

GMT + mWLT versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien vor (Kaldahl 1988, Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981 und Polansky 2003).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte wegen bedeutender Heterogenität nicht ($I^2 = 76,3\%$; $p = 0,002$). Aus diesem Grunde ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt ebenfalls nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Das Prädiktionsintervall [-0,61; 1,17] schließt die -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle mit ein. 2 der 5 Studien zeigen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der alleinigen GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,81] für Mdala 2012; MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,51 [0,08; 0,94] für Polansky 2003). Jedoch nur bei Mdala 2012 war der Effekt auch klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Die 3 übrigen Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,19 [-0,54; 0,16] für Kaldahl 1988; MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,25 [-0,26; 0,76] für Knowles 1979; MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,02 [-0,72; 0,76] für Pihlstrom 1981). Daher liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 3 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien vor (Kaldahl 1988, Knowles 1979, Mdala 2012 und Pihlstrom 1981).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Nur 1 der 4 Studien (Mdala 2012) zeigte einen statistisch signifikanten Effekt, nämlich zugunsten der alleinigen GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,40 [0,20; 0,60]). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Die anderen 3 Studien zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI: -0,15 [-0,56; 0,26] für Kaldahl 1988; MD in Millimeter [95 %-KI: 0,46 [-0,07; 0,99] für Knowles 1979; MD in Millimeter [95 %-KI: -0,11 [-0,72; 0,50] für Pihlstrom 1981). Daher liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT für Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 3 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination mit der GMT (GMT + CTE versus GMT) lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Knowles 1979). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der alleinigen GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,59 [0,15; 1,03]; $p = 0,009$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag.

Somit ergibt sich für den Vergleich GMT + CTE versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 3 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + CTE versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Knowles 1979). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der alleinigen GMT (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,50 [0,04; 0,96]; $p = 0,033$). Dieser Effekt war aber nicht klinisch relevant, da die 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls lag.

Somit ergab sich für den Vergleich GMT + CTE versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 3 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + CTE versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Für den Vergleich der Osteoplastik mit der GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,02 [-1,02; 1,06]; $p = 0,969$).

Somit ergab sich für den Vergleich Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich Osteoplastik versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,42 [-2,09; 1,25]; $p = 0,611$).

Somit ergab sich für den Vergleich Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

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

GMT + Osteoplastik versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden Osteoplastik mit der GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergeb-

nissicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,05 [-0,31; 0,41]; $p = 0,786$).

Somit ergab sich für den Vergleich der GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,13 [-0,56; 0,30]; $p = 0,555$).

Somit ergab sich für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

MIST versus MINST

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Ribeiro 2011). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,22 [-1,12; 0,68]; $p = 0,619$).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der minimalinvasiven chirurgischen Therapie im Vergleich zur minimalinvasiven nicht chirurgischen Therapie (GMT) abgeleitet werden.

4.5.4.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Nur 1 Studie (LANAP) lieferte Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für den Vergleich mWLT versus GMT. In keiner der beiden Behandlungsgruppen waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten.

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

4.5.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 laufende Studien zu chirurgischen Maßnahmen identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind [143,144].

4.6 Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Im Rahmen der Fragestellung 2d wurden nicht antibiotische Prüfinerventionen im Vergleich zur GMT betrachtet, welche weder zur Lasertherapie noch zur fotodynamischen Therapie noch zu den chirurgischen Maßnahmen zu zählen sind. Für Fragestellung 2d – andere Maßnahmen lagen 8 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen vor (Bizzarro 2016 aus den Niederlanden [85], Chen 2002 [86] und Chen 2012 aus China [87], Giannopoulou 2006 aus der Schweiz [88,95], Jönsson 2014 aus Schweden [91-93], Krück 2012 aus Deutschland [94], Müller 2014 aus der Schweiz [96] und Santos 2013 aus Brasilien [97]). In diesen wurden insgesamt 408 Personen mit aggressiver beziehungsweise chronischer Parodontitis untersucht. Es lagen vorwiegend Daten zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate zu den Endpunkten Attachmentlevel beziehungsweise symptomatische Gingivitis vor. Nur die Studie Jönsson 2014 berichtet Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität nach 12 Monaten und die Studie Chen 2012 zum Endpunkt Zahnlockerung nach 2 Jahren. Die 8 Studien enthielten Daten zu folgenden Vergleichen:

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Die Studie Giannopoulou 2006 [88,95] mit Split-Mouth-Design untersuchte die Anwendung eines Schmelzmatrixderivats (Enamel Matrix Derivative; EMD) in Ergänzung zum SRP im Vergleich zum SRP allein. Dieser Vergleich wurde bei 16 Patientinnen und Patienten im Alter von 25 bis 65 Jahren vorgenommen, die zu 38 % weiblich waren.

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Die Studie Jönsson 2014 [91-93] verglich ein individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (Individually tailored oral Health educational Programme; ITOHEP), das als Teil der Vorbehandlung vor der eigentlichen parodontalen Therapie (SRP) stattfand, mit einem standardisierten Mundhygiene-Schulungsprogramm während der Vorbehandlung + SRP. ITOHEP ist ein Bestandteil der Vorbehandlung, basiert auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und besteht aus 7 aufeinander aufbauenden Komponenten. Während der Nachsorge wird beim ITOHEP-Verfahren die letzte Komponente – das Aufrechterhalten des Mundhygieneverhaltens und der Problemlösungsstrategien – beibehalten. Dieser Vergleich deckt jedoch nicht Fragestellung 4 ab, da laut Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen 2006 [2] die strukturierte Nachsorge auch lokale Maßnahmen an einzelnen Parodontien miteinschließt (siehe hierzu Kapitel 1).

113 Patientinnen und Patienten wurden hierzu in dieser Studie in den Prüflnterventionsarm (SRP + ITOHEP-Gruppe, 57 Personen, Durchschnittsalter 52, 56 % weiblich) und den Vergleichsinterventionsarm (SRP + Standardunterweisung, 56 Personen, Durchschnittsalter 50, 50 % weiblich) randomisiert.

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Die Studie Krück 2012 [94] verglich SRP mit zusätzlicher Taschenirrigation mit Antiseptika direkt nach Behandlung mit dem SRP plus zusätzlicher Spülung mit einer Kontrollspüllösung (Natriumchlorid [NaCl], also Kochsalz). In dieser 3-armigen Studie mit Full-Mouth-Design wurden je 17 Patientinnen und Patienten in die Arme SRP + CHX-Spülung, SRP + Povidon-Jod-Spülung und SRP + NaCl-Spülung randomisiert. Durchschnittsalter und Anteil weiblicher Patienten lagen bei 52 Jahren und 71 % (CHX-Interventionsgruppe), 50 Jahren 53 % (Povidon-Jod-Interventionsgruppe) beziehungsweise bei 51 Jahren und 47 % (Kontrollgruppe). Für die Nutzenbewertung einer Taschenirrigation mit Antiseptika als Ergänzung zum SRP im Vergleich zum SRP ohne Antiseptika (GMT + Irrigation mit Antiseptikum versus GMT) wurden die Daten der beiden Prüflnterventionsarme zusammengefasst und den Daten des Kontrollarms gegenübergestellt.

Die Studie Bizzarro 2016 [85] verglich im Full-Mouth-Design eine SRP-Therapie mit zusätzlicher Taschenirrigation mit Natriumhypochlorit (NaOCl) direkt nach Behandlung mit einer SRP-Therapie mit zusätzlicher Taschenirrigation mit einer Kontrollspüllösung (NaCl). Die 27 Patientinnen und Patienten im NaOCl-Behandlungsarm waren im Durchschnitt 48 Jahre alt und zu 44 % weiblich, die 29 Patientinnen und Patienten des Kontrollarmes 48 Jahre alt und zu 28 % weiblich.

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Die Studie Müller 2014 im Split-Mouth-Design [96] untersuchte subgingivales Air-Polishing mit 0,3%igem CHX-Erythritolpulver im Vergleich zum SRP. 50 Patientinnen und Patienten, 58 % davon weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren wurden hierfür in die Studie eingeschlossen.

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Die Studie Santos 2013 [97] aus Brasilien betrachtete die Anwendung von Chlorhexidin als Ergänzung zum SRP in Form von Einbringen eines CHX-Gels in die behandelten Taschen und Spülen mit CHX-Mundspülung 2-mal täglich für die ersten 2 Monate nach parodontaler Therapie im Vergleich zum SRP plus Placebogel und Placebomundspülung. In diese Studie mit Full-Mouth-Design waren 38 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. 19 Patientinnen und Patienten, die im Mittel 50 Jahre alt waren und zu 79 % weiblich, wurden in die

Prüfinterventionsgruppe randomisiert und 19 Patientinnen und Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren und zu 68 % weiblich in die GMT-Vergleichsinterventionsgruppe.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Die Studien Chen 2002 [86] und Chen 2012 [87] untersuchten im Split-Mouth-Design insgesamt 84 Patientinnen und Patienten zum Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT. Die Patientinnen und Patienten der Studie Chen 2002 waren im Durchschnitt 46 Jahre alt und zu 33 % weiblich. Die Patientinnen und Patienten der Studie Chen 2012 waren im Durchschnitt 24 Jahre alt und zu 43 % weiblich.

4.6.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 8 Studien zu 6 unterschiedlichen Prüfinterventionen konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 12 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Zahnverlust, Schmerz, parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit und unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT								
Giannopoulou 2006	-	-	-	-	-	-	-	●
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung								
Jönsson 2014	-	-	-	-	●	-	●	-
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT								
Bizzaro 2016	-	-	-	-	-	-	-	●
Krück 2012	-	-	-	-	-	-	-	●
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT								
Müller 2014	-	-	-	-	-	-	-	●
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT								
Santos 2013	-	-	-	-	-	-	-	●
Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie): GMT + HBO₂ vs. GMT								
Chen 2002	-	-	-	-	●	-	-	●
Chen 2012	-	●	-	-	●	-	-	●
CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); vs.: versus								

4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 6 der 8 Studien als hoch eingestuft (Giannopoulou 2006, Jönsson 2014, Krück 2012, Müller 2014, Chen 2002 und Chen 2012). Dies lag bei Jönsson 2014, Krück 2012 und Müller 2014 an der fehlenden Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie von Behandlerinnen und Behandlern, bei Krück 2012 außerdem an der Unklarheit bezüglich der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der verdeckten Gruppenzuteilung und bei Giannopoulou 2006 an der Unklarheit bezüglich der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und unklarer Verblindung der Behandlerin oder des Behandlers. Das Verzerrungspotenzial der 2 chinesischen Studien Chen 2002 und Chen 2012 wurde jeweils als hoch eingestuft wegen Unklarheit bezüglich der

Erzeugung der adäquaten Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung sowie wegen fehlender Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie Behandlerinnen und Behandlern.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der 6 Studien jeweils als hoch bewertet.

Santos 2013 und Bizzarro 2016 wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet. Die Ergebnisse für den Endpunkt Attachmentlevel wurden bei Bizzarro 2016 als niedrig und bei Santos 2013 wegen fehlender Verblindung des Endpunkterhebers als potenziell hoch verzerrt bewertet.

4.6.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die nachfolgende Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen.

Tabelle 13: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Andere Maßnahmen			
GMT + EMD versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,30 [-2,02; 2,62]; 0,792; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung			
symp- tomatische Gingivitis: GI	12 Monate	Globaler gingivaler Index MD: -0,27 [-0,35; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -1,24 [-1,64; -0,83] ^b Proximaler gingivaler Index MD -0,40 [-0,50; -0,30]; < 0,001 Hedges' g: -1,47 [-1,88; -1,05] ^b ; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens im Vergleich zum ergänzenden Standardverfahren
(mund-) gesundheitsbezogene Lebensqualität	12 Monate	OHQoL-UK-Score MD: -0,60 [-5,75; 4,55] ^c ; 0,817 GOHAI-Score MD: 0,30 [-2,45; 3,05] ^c ; 0,829 Global Rating of Oral Health MD: 0,30 [-0,08; 0,68] ^c ; 0,125; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT			
CAL	12 Monate	qualitative Zusammenfassung, keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Fragestellung 2d – andere Maßnahmen (Fortsetzung)

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Andere Maßnahmen			
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,30 [-0,30; 0,90]; 0,320; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,10 [-0,30; 0,50]; 0,619; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie): GMT + HBO₂ vs. GMT			
Zahnlockerung	2 Jahre	MD: -0,18 [-0,74; 0,38]; 0,526; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	MD: -0,70 [-3,98; 2,58]; 0,667; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -0,16 [-1,09; 0,77]; 0,734; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: Blutung (SBI)	12 Monate	MD: -0,50 [-3,23; 2,23]; 0,712; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	MD: -1,00 [-3,73; 1,73]; 0,461; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	MD: -0,91 [-2,18; 0,36]; 0,159; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>b: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2.</p> <p>c: MD > 0 ist als Effekt zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; GOHAI: General Oral Health Assessment Index; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OHQoL: Oral Health-related Quality of Life (mundgesundheitsbezogene Lebensqualität); OR: Odds Ratio; SBI: Sulkusblutungsindex</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

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

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

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

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

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

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

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

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

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

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

4.6.4.1 Ergebnisse zur Zahnlockerung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt Zahnlockerung Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie aus 1 Studie vor (Chen 2002). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,18 [-0,74; -0,38], p = 0,526).

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

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

4.6.4.2 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

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

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate (Chen 2002) und 2 Jahre (Chen 2012) nach Therapie aus jeweils 1 Studie vor. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,70 [-3,98; 2,58]; p = 0,667). Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,16 [-1,09; 0,77]; p = 0,734).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.6.4.3 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

HBO₂ + GMT versus GMT

Für den Vergleich HBO₂ + GMT versus GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum

Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Chen 2002), die den Sulkusblutungsindex untersuchte. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,50 [-3,23; 2,23]; $p = 0,712$).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.6.4.4 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens im Vergleich zur GMT mit Standardunterweisung abgeleitet werden, aber kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden HBO₂-Therapie im Vergleich zur GMT.

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

4.6.4.5 Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Daten, gemessen über den Oral-Health-related-Quality-of-Life-UK-Score (OHQoL-UK-Score) [145], den General Oral Health Assessment Index (GOHAI) [146] und dem Global Rating of Oral Health (1-Item-Instrument, [91]) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,60 [-5,75; 4,55]; $p = 0,817$ für den OHQoL-UK-Score; MD [95 %-KI]: 0,30 [-2,45; 3,05]; $p = 0,829$ für den GOHAI-Score und MD [95 %-KI]: 0,30 [-0,08; 0,68]; $p = 0,125$ für das Global Rating of Oral Health).

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

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 2d lagen bezüglich des Endpunkts (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt kein

Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der anderen Maßnahmen in alleiniger oder ergänzender Anwendung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.6.4.6 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Für den Vergleich GMT + EMD versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Giannopoulou 2006). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,30 [-2,02; 2,62]; $p = 0,792$).

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

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT

Für den Vergleich GMT + antiseptische Taschenirrigation versus keine GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 2 Studien vor (Bizzarro 2016 und Krück 2012). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,07 [-0,33; 0,47] für Bizzarro 2016 und MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,42 [-0,97; 0,13] für Krück 2012).

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

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Für den Vergleich Air-Polishing versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Müller 2014). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,30 [-0,30; 0,90]; $p = 0,320$).

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

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Für den Vergleich GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Santos 2013). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,10 [-0,30; 0,50]; $p = 0,619$).

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate (Chen 2002) und 2 Jahre (Chen 2012) nach Therapie aus jeweils 1 Studie vor. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,00 [-3,73; 1,73]; $p = 0,461$). Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,91 [-2,18; 0,36]; $p = 0,159$).

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

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

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

4.6.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde für den Vergleich GMT + EMD versus GMT 1 laufende Studie identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist [147].

Des Weiteren wurde eine potenziell relevante Studie mit unbekanntem Status zur ergänzenden lokalen Stammzelleninjektion im Bereich parodontaler Defekte identifiziert [148].

4.7 Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

4.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen lagen 14 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen vor, die sich 3 Vergleichen zuordnen ließen:

- systemische Antibiotikabehandlung versus GMT:
López 2006 aus Chile [112]
- GMT+ systemische Antibiotikabehandlung versus GMT:
ABPARO aus Deutschland [104,106,107], Borges 2017 aus Brasilien [100], Cosgarea 2017 aus Rumänien [101,102], Loesche 1991 aus Deutschland [110], Preus 2013 aus Norwegen [115-117], Saxén 1990 [119] und Saxén 1993 aus Finnland [118], Sigusch 2001 aus Deutschland [121,122], Silva-Senem 2012 [123] und Tinoco 1998 aus Brasilien [125]
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT:
Machion 2006 [113,120] und Martorelli de Lima 2004 aus Brasilien [114] sowie Tonetti 2012 aus Belgien, Deutschland, Griechenland und den Niederlanden [126].

Für den Vergleich systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurde die Studie López 2006 im Full-Mouth-Design mit 22 Patientinnen und Patienten mit chronischer Parodontitis eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 48 beziehungsweise 45 Jahre und die Personen waren zu 72 % beziehungsweise zu 63 % Frauen. Die Studie untersuchte die alleinige systemische Gabe von Amoxicillin + Metronidazol im Vergleich zur GMT. Es lagen Daten für den Endpunkt Attachmentlevel mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden in den 10 Studien im Full-Mouth-Design insgesamt 1046 Patientinnen und Patienten mit chronischer oder aggressiver Parodontitis untersucht. Das Durchschnittsalter reichte von 17 bis 57 Jahre und der Anteil der Frauen bewegte sich zwischen 43 % und 86 %. Als Prüfinerventionen wurde SRP in Kombination mit systemischer Gabe von Doxycyclin, Metronidazol, Clindamycin, Tetrazyklin beziehungsweise einer Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol untersucht. In der Studie Sigusch 2001 wurde zusätzlich zum SRP und zu dem systemischen Antibiotikum noch eine erweiterte Wurzelglättung nach SRP durchgeführt. Es lagen vorwiegend Daten zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis beziehungsweise Attachmentlevel nach 1 bis 2 Jahren vor. Darüber hinaus berichtete ABPARO Ergebnisse zu den Endpunkten Zahnverlust, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 27,5 Monate. Die Studie Loesche 1991 untersuchte die Endpunkte Notwendigkeit der parodontalen Chirurgie und Notwendigkeit der Exaktion mit einer Auswertung nach 2 Jahren. Die Studie Preus 2013 betrachtete den Endpunkt Zahnverlust mit einer Auswertung nach 12 Monaten und Attachmentlevel mit einer Auswertung nach 5 Jahren.

Für den Vergleich ergänzende lokale Antibiotikabehandlung versus GMT wurden 2 Studien im Full-Mouth-Design (Machion 2006, Tonetti 2012) mit insgesamt 250 Patientinnen und Patienten und 1 Studie (Martorelli de Lima 2004) im Split-Mouth-Design mit insgesamt 11 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter reichte von 40 bis 50 Jahren, und der Anteil der Frauen bewegte sich zwischen 49 % und 82 %. Die Studien untersuchten die ergänzende lokale Gabe von Doxycyclingel im Vergleich zur GMT bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis fortgeschrittener Parodontitis. Es lagen Daten für den Endpunkt Attachmentlevel mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

4.7.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Alle Studien mit verwertbaren Daten bis auf 4 (Loesche 1991, Saxén 1990, Saxén 1993, Tinoco 1998) untersuchten den Endpunkt Attachmentlevel, 3 Studien untersuchten den Endpunkt Zahnverlust (ABPARO, Loesche 1991 Preus 2013), 5 Studien untersuchten Endpunkte zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis (Borges 2017, Saxén 1990, Saxén 1993, Sigusch 2001, Tinoco 1998). Die RCT Loesche 1991 untersuchte außerdem die Notwendigkeit parodontalchirurgischer Eingriffe und nur 1 Studie (ABPARO) stellte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität in auswertbarer Weise dar (vgl. Tabelle 14). Zu den Endpunkten Zahnlockerung und Schmerz lagen keine auswertbaren Daten vor.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte zur Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Studie	Endpunkte							
	Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel (Surrogat für Zahnverlust)
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung								
López 2006	-	-	-	-	-	-	-	●
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung								
ABPARO	●	-	-	-	-	●	●	●
Borges 2017	-	-	-	-	●	-	-	●
Cosgarea 2017	-	-	-	-	-	-	-	●
Loesche 1991	●	-	-	●	-	-	-	-
Preus 2013	●	-	-	-	-	-	-	●
Saxén 1990	-	-	-	-	●	-	-	-
Saxén 1993	-	-	-	-	●	-	-	-
Sigusch 2001	-	-	-	-	●	-	-	●
Silva-Senem 2012	-	-	-	-	-	-	-	●
Tinoco 1998	-	-	-	-	●	-	-	-
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung								
Machion 2006	-	-	-	-	-	-	-	●
Martorelli de Lima 2004	-	-	-	-	-	-	-	●
Tonetti 2012	-	-	-	-	-	-	-	●

4.7.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 4 Studien als niedrig (ABPARO, Borges 2017, Cosgarea 2017 und Silva-Senem 2012) und für 10 Studien als hoch eingestuft. Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial waren, dass Angaben fehlten bezüglich der Erzeugung einer adäquaten Randomisierungssequenz und / oder Verdeckung der Gruppenzuteilung (López 2006, Loesche 1991, Preus 2013, Saxén 1990, Saxén 1993, Sigusch 2001, Tinoco 1998, Macchion 2006, Martorelli de Lima 2004 und Tonetti 2012). Darüber hinaus fehlten Angaben zur Verblindung der Patientinnen und Patienten (Saxén 1993, Sigusch 2001 und Machion 2006), der behandelnden Person (Loesche 1991, Saxén 1990, Saxén 1993

und Tinoco 1998), oder es fand keine Verblindung der Patientinnen und Patienten (Tonetti 2012) oder der behandelnden Personen statt (López 2006).

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

In den Studien ABPARO, Borges 2017 und Cosgarea 2017 wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte aller Studien bis auf Silva-Senem 2012 als hoch eingestuft.

4.7.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die nachfolgende Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zur Fragestellung 3a.

Tabelle 15: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT			
CAL	12 Monate	MD: 0,00 [-0,89; 0,89]; > 0,999; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT			
Zahnverlust	12 Monate	qualitative Zusammenfassung, keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
	2 bis 5 Jahre	qualitative Zusammenfassung, keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
Anzahl vorhandener Zähne	12 Monate	MD: -1,06 [-2,29; 0,17]; 0,091; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	27,5 Monate bzw. 5 Jahre	qualitative Zusammenfassung, keine statistisch signifikanten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
parodontal-chirurgische Behandlungsnotwendigkeit	12 Monate	OR: 1,15 [0,07; 20,34]; 0,998; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
	2 Jahre	OR: 0,36 [0,06; 2,31]; 0,318; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: GI	12 Monate	MD: -0,21 [-0,37; -0,05]; p = 0,014; Hegdes'g [95 %-KI]: -1,17 [-2,13; -0,2004] ^b ; aus 1 Studie	Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
	18 Monate	MD: -0,15 [-0,63; 0,33]; 0,521; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen (Fortsetzung)

Endpunkt	Auswertungszeitpunkt	Ergebnisse Effekt [95 %-KI] ^a ; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
symptomatische Gingivitis: Blutung	12 Monate	Hedges' g: -0,50 [-1,02; 0,02] ^b ; 0,060; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: Blutung	20 Monate bis 2 Jahre	qualitative Zusammenfassung, keine gleichgerichteten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
symptomatische Gingivitis: Suppuration	18 Monate und 2 Jahre	qualitative Zusammenfassung, keine gleichgerichteten Effekte; aus 2 Studien	kein Anhaltspunkt
(mund-) gesundheitsbezogene Lebensqualität	27,5 Monate	MD: -5,50 [-10,16; -0,84]; 0,021; Hedges' g [95 %-KI]: -0,23 [-0,43; -0,03] ^b ; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
CAL	12 Monate	qualitative Zusammenfassung, keine gleichgerichteten Effekte; aus 4 Studien	kein Anhaltspunkt
	2 bis 5 Jahre	qualitative Zusammenfassung, deutlich gleichgerichtete Effekte; aus 3 Studien	Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT
unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse	27,5 Monate	OR: 0,72 [0,16; 3,28]; 0,720; aus 1 Studie	kein Anhaltspunkt
GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT			
CAL	12 Monate	qualitative Zusammenfassung, keine gleichgerichteten Effekte; aus 3 Studien	kein Anhaltspunkt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind ein OR > 1, eine MD < 0 bzw. ein Hedges' g < 0 als Effekte zugunsten der Prüfintervention zu interpretieren.</p> <p>b: Der Effekt wird als klinisch relevant interpretiert, falls KI_o (Hedges' g) < -0,2.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); OR: Odds Ratio</p>			

Zusammenfassend lassen sich endpunktübergreifend folgende Aussagen treffen:

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

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

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Es ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT. Dieser Hinweis wird unter Vorbehalt gestellt, weil ein relevanter Anteil an Ergebnissen aus einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie fehlt.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

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

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

4.7.4.1 Ergebnisse zum Zahnverlust

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Zum Endpunkt Zahnverlust lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus insgesamt 3 Studien vor (ABPARO, Loesche 1991 und Preus 2013). Hierbei gab es 2 Operationalisierungen für Zahnverlust, die für die Nutzenverwertung verwertbar waren. Zum einen wurde die Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne (Loesche 1991, Preus 2013), zum anderen die Operationalisierung Anzahl (noch) vorhandener Zähne dargestellt (ABPARO, Preus 2013).

Zahnverlust – Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Loesche 1991, Preus 2013). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt (OR [95 %-KI]: 3,67 [0,14; 97,49] für Loesche 1991; OR [95 %-KI]: 1,02 [0,53; 1,98] für Preus 2013). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren

Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor (Loesche 1991, Preus 2013).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt (OR [95 %-KI]: 0,23 [0,02; 2,38] für Loesche 1991; OR [95 %-KI]: 0,64 [0,34; 1,20] für Preus 2013). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie.

Zahnverlust – Operationalisierung entsprechend der Anzahl erhaltener Zähne

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Preus 2013,). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -1,06 [-2,29; 0,17]; p = 0,091).

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend der Anzahl vorhandener Zähne kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Zeitpunkt 27,5 Monate bis 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor (ABPARO, Preus 2013). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt (MD [95 %-KI]: -0,20 [-1,10; 0,70] für ABPARO; MD [95 %-KI]: -1,26 [-2,69; 0,17] für Preus 2013). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend der Anzahl erhaltener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 27,5 Monate bis 5 Jahre nach Therapie.

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

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

4.7.4.2 Ergebnisse zur parodontalchirurgischen Behandlungsnotwendigkeit

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zu den Zeitpunkten 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor (Loesche 1991). Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,15 [0,07; 20,34], $p = 0,998$ für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate; OR [95 %-KI]: 0,36 [0,06; 2,31], $p = 0,318$ für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre).

Somit ergab sich für den Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT bis 2 Jahre nach Therapie.

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

4.7.4.3 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit mit einer Auswertung für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Tinoco 1998). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,21 [-0,37; -0,05]; $p = 0,014$) zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung. Für die Beurteilung der Relevanz des Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -1,17 [-2,13; -0,2004]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 18 Monate nach Therapie vor (Saxén 1993) Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,15 [-0,63; 0,33]; $p = 0,521$).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 18 Monate nach Therapie.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.7.4.4 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Borges 2017) Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: -0,50 [-1,02; 0,02]; $p = 0,060$).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Zeitpunkt 20 Monate bis 2 Jahre nach Therapie vor (Saxén 1990, Sigusch 2001). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Aufgrund der vorhandenen Heterogenität ($I^2 = 84,7\%$; $p = 0,011$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Nur 1 der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (Sigusch 2001). Für die Beurteilung der Relevanz des Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]:

-1,40 [-2,16; -0,65]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert. Die andere Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (Hedges' g [95 %-KI]: 0,29 [-0,77; 1,34] für Saxén 1990). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 20 Monate bis 2 Jahre nach Therapie.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.7.4.5 Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration lagen Daten zum Odds Ratio mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für den Zeitpunkt 18 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Saxén 1993). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]: 1,63 [0,06; 44,01]; $p = 0,590$).

Für den gleichen Endpunkt lagen außerdem Daten zur Mittelwertdifferenz mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie aus 1 Studie vor (Sigusch 2001). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (MD [95 %-KI]: -0,08 [-0,13; -0,03]; $p = 0,001$). Für die Beurteilung der Relevanz des Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -1,19 [-1,93; -0,45]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert.

Die Ergebnisse können nicht metaanalytisch zusammengefasst werden, da es sich um unterschiedliche Operationalisierungen handelt. Sie werden jedoch qualitativ zusammengefasst. Da die Ergebnisse nicht in die gleiche Richtung zeigten, ist es nicht möglich, daraus etwas abzuleiten. Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration konnte somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für die anderen Vergleiche der Fragestellung 3a lagen bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis: Suppuration keine Daten vor, sodass für diesen Endpunkt ebenfalls

kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung oder der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte.

4.7.4.6 Ergebnisse zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI konnte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden. Das Ergebnis zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis: Blutung und symptomatische Gingivitis: Suppuration widersprach diesen Ergebnissen nicht.

Somit konnte in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

4.7.4.7 Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Daten, gemessen über das Oral Health Impact Profile mit 49 Items (OHIP-G-49) [149], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für den Zeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (ABPARO). Es wurden laut Harks 2014 [106] mehrere Instrumente zur Auswertung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt, aber in Harks 2015 [107] wurden nur die Ergebnisse zum Oral-Health-Impact Profile(OHIP)-G-49 [149] berichtet.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -5,50 [-10,16; -0,84]; $p = 0,021$) zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung. Dieser Effekt war jedoch nicht klinisch relevant (Hegdes' g [95 %-KI]: -0,23 [-0,43; -0,03]).

Somit konnte für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Auswertungszeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

4.7.4.8 Ergebnisse zum Attachmentlevel

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor

(López 2006) Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,00 [-0,89; 0,89]; $p > 0,999$).

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

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Silva-Senem 2012) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien (Borges 2017, Cosgarea 2017, Preus 2013) zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

1 Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,35 [-0,96; 0,26] für Borges 2017). 3 der 4 Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,49 [-0,79; -0,18] für Cosgarea 2017; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,14 [-0,27; -0,02] für Preus 2013 und MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,30 [-0,58; -0,02] für Silva-Senem 2012), jedoch nur bei Cosgarea 2017 war der Effekt auch klinisch relevant (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien zum Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie vor (ABPARO, Preus 2013, Sigusch 2001).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Aufgrund der vorliegenden Heterogenität ($I^2 = 76,5$ %; $p = 0,014$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Hierbei wurden für Preus 2013 die Daten herangezogen, bei denen jeweils die Messstelle mit dem größten pathologischen Befund pro Zahn ausgewertet worden war.

Alle 3 Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ergänzenden Antibiotikabehandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,30 [-0,49; -0,11] für ABPARO; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,36 [-0,61; -0,11] für Preus 2013 und MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,65 [-2,55; -0,76] für Sigusch 2001). Diese Effekte waren auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jeweils unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle lag. Daher lagen deutlich gleichgerichtete Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Machion 2006, Martorelli de Lima 2004, Tonetti 2012).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. 2 der 3 Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,32 [-0,92; 0,28] für Machion 2006; MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,12 [-0,90; 0,66] für Tonetti 2012). Nur die Studie Martorelli de Lima 2004 zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,70 [-2,95; -0,45]; obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle). Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

4.7.4.9 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT lagen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie vor (ABPARO) Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95 %-KI]: 0,72 [0,16; 3,28]; p = 0,720).

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

4.7.5 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden für die ergänzende systemische Antibiotikatherapie 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien [150,151] mit einem Studienabschlussdatum Anfang August 2014 (Study Execute Time) beziehungsweise Ende des Jahres 2009 (Study Completion Date) sowie 1 Studie mit unbekanntem Status [152] identifiziert.

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

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

4.9 Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

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

4.10 Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

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

Es wurden jedoch 3 Studien in den öffentlichen Studienregistern identifiziert, die potenziell relevant sind, 1 laufende Studie [153] und 2 abgeschlossene Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen [151,154]. 1 abgeschlossene Studie gab als Studienabschlussdatum (Study Completion Date) Ende des Jahres 2009 an [151], die andere Ende des Jahres 2016 [154]. Bei der erstgenannten abgeschlossenen Studie ist nicht klar, ob die Nachsorge während der ganzen Nachbeobachtungszeit stattfand oder nur während der ersten 3 Monate. Für die letztgenannte abgeschlossene Studie sind die Ergebnisse für Anfang des Jahres 2018 angekündigt.

4.11 Allgemeine Anmerkungen

4.11.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Sofern Subgruppenanalysen zu vorab definierten Subgruppenmerkmalen möglich waren, wurden diese für in der Nutzenbewertung herangezogene Ergebnisse durchgeführt.

Für die überwiegende Anzahl der Fragestellungen beziehungsweise der darunter untersuchten Vergleiche lagen Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte aus weniger als 5 Studien vor, in vielen Fällen waren nicht mehr als 1 bis 3 Studien pro Endpunkt und Vergleich eingeschlossen worden. Aufgrund dieser geringen Anzahl von Studien und der gleichzeitig großen Anzahl möglicher Effektmodifikatoren (Parodontitisschweregrad, Raucherstatus etc.) waren Subgruppenanalysen nicht sinnvoll.

Darüber hinaus wurden in keiner Studie Subgruppenanalysen berichtet.

Bei den eingeschlossenen Studien wurde auch geprüft, ob sie hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, beispielsweise hinsichtlich Diagnosestellung oder einzelner Maßnahmen der Initialbehandlung (z. B. professioneller Zahnreinigung) auswertbare Daten lieferten. Es lagen hierzu jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daher konnten keine Tests auf Interaktion dieser Faktoren durchgeführt werden und es ergab sich kein Anhaltspunkt für Effektmodifikation.

4.11.2 Sensitivitätsanalysen

Es bestand kein Grund für Sensitivitätsanalysen.

4.11.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse konnten die Ergebnisse nur bei 2 Studien (ABPARO, LANAP) ausgewertet werden. Die anderen Studien lieferten keine verwertbaren Ergebnisse. Dies hatte unterschiedliche Gründe: Entweder wurden nur nicht schwerwiegende oder nicht schwere unerwünschte Ereignisse berichtet, die als nicht patientenrelevant eingestuft wurden, oder es war unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen waren. In den meisten Fällen traten laut Autorinnen und Autoren keine unerwünschten Ereignisse auf. Da jedoch in den Studien, in denen unerwünschte Ereignisse beschrieben waren, zumeist keine Angaben zur Erhebung oder Kategorisierung der Ereignisse gemacht wurden, wurden diese Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.12 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 16 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 16: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: Symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel als Surrogat für Zahnverlust
Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie							
<i>GMT versus keine Behandlung</i>							
-	-	-	-	↗	↔	-	↑
<i>GMT + mWLT versus keine Behandlung</i>							
-	-	-	-	↔	-	-	↗
<i>GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↗
Fragestellung 2a – Laser							
<i>Laser versus GMT</i>							
-	-	-	-	↔	-	-	↗
<i>GMT + Laser versus GMT</i>							
-	-	-	-	↗	-	-	↑↓
<i>LANAP-Verfahren versus GMT</i>							
-	-	-	-	↔	↔	-	↔
Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie							
<i>GMT + PDT versus GMT</i>							
-	-	-	-	↔	-	-	↔
<i>GMT + PAT + PDT versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↗

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: Symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel als Surrogat für Zahnverlust
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen							
<i>mWLT versus GMT</i>							
↔	-	-	-	↔	↔	-	↔
<i>GMT + mWLT versus GMT</i>							
-	-	-	-	↔	-	-	↔↔
<i>GMT + CTE versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>Osteoplastik versus GMT</i>							
-	-	-	-	↔	-	-	↔
<i>GMT + Osteoplastik versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>MIST versus MINST</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen							
<i>GMT + EMD versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung</i>							
-	-	-	-	↔	-	↔	-
<i>GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>GMT + Chlorhexidin versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>GMT +HBO₂ versus GMT</i>							
-	↔	-	-	↔	-	-	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität: Zahnverlust	Morbidität: Zahnlockerung	Morbidität: Schmerz	Morbidität: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit	Morbidität: Symptomatische Gingivitis	Unerwünschte Ereignisse	(Mund-)Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität: Attachmentlevel als Surrogat für Zahnverlust
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen							
<i>Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
<i>GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT</i>							
↔	-	-	↔	↗	↔	↔	↗
<i>GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	↔
Fragestellung 3b – systemische versus lokale Antibiotikabehandlung							
<i>GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT + lokale Antibiotikabehandlung</i>							
-	-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik							
<i>Mikrobielle Diagnostik + systemische Antibiotikabehandlung versus systemische Antibiotikabehandlung</i>							
-	-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge							
<i>GMT + strukturierte Nachsorge versus GMT</i>							
-	-	-	-	-	-	-	-
↗↗: Beleg für einen höheren Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden ↗: Hinweis auf einen höheren Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis ↗↘: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis -: keine (verwertbaren) Daten berichtet CHX: Chlorhexidin; CTE: chirurgische Taschenelimination; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie, HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik; PAT: fotoablative Therapie; PDT: fotodynamische Therapie							

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

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

Für den Abschlussbericht konnte eine große Zahl von RCTs eingeschlossen und auch ausgewertet werden, die für den Vorbericht keine verwertbaren Daten geliefert hatten oder die wegen Verletzung von Einschlusskriterien hatten ausgeschlossen werden müssen.

Dies lag zum einen an der Möglichkeit, für den Endpunkt Attachmentlevel bei den Mittelwertdifferenzanalysen eine Relevanzbewertung der Effekte durchzuführen, sodass für diesen Endpunkt nicht mehr auf Responderanalysen zurückgegriffen werden musste. Denn gerade für die Responderanalysen hatte nur ein Teil der eingeschlossenen RCTs die dazu notwendigen Daten geliefert. Die Nutzenbewertung von Mittelwertdifferenzanalysen wurde ermöglicht durch die Verwendung einer Irrelevanzschwelle für Attachmentlevel, die im Zusammenhang mit der Erörterung zum Vorbericht festgelegt werden konnte. Dadurch lieferten fast alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel, die für die Nutzenbewertung verwertbar waren.

Zum anderen konnten für den Abschlussbericht Studien eingeschlossen und ausgewertet werden, die bei der Erstellung des Vorberichts wegen fehlender Berücksichtigung der Abhängigkeit von Daten hatten ausgeschlossen werden müssen. Ermöglicht wurde dies durch die Verwendung von Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICCs), die von den Autorinnen und den Autoren der SHIP-Studie [39] und SHIP-Trend-Studie [40] aus diesen Studien für End- und Veränderungswerte für Attachmentlevel ermittelt worden waren, basierend auf den Daten dieser Studien. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es sich hier um eine Modellierung der Ergebnisse unter der Annahme handelt, dass die ICCs aus den beiden Beobachtungsstudien auf Interventionsstudien übertragbar sind. Diese Annahme sollte in künftigen Studien überprüft werden.

Aufgrund dieser beiden methodischen Änderungen konnten im Gegensatz zum Vorbericht viele Studien ausgewertet werden. Insgesamt waren dadurch Ergebnisse für die meisten der Fragestellungen und Vergleiche verfügbar. Dies führte zu Nutzenbewertungen und -ableitungen auch in Fällen, bei denen aufgrund fehlender verwertbarer Daten oder aufgrund fehlender RCTs im Vorbericht kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden hatte abgeleitet werden können.

Für Fragestellung 1 konnte auf Basis des Endpunkts Attachmentlevel ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden. Für Fragestellung 3a konnte auf Basis des Endpunkts Attachmentlevel ebenfalls ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden. Wegen des relevant hohen Anteils nicht veröffentlichter Daten einer abgeschlossenen Studie [151] wurde dieser Hinweis jedoch unter Vorbehalt gestellt.

Letzteres Ergebnis sollte aber neben dem Vorbehalt durch möglichen Publikationsbias auch unter Berücksichtigung des Aspekts möglicher Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse durch Antibiotika betrachtet werden. Für den Bericht lieferte hier jedoch nur 1 Studie (ABPARO) verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse. Die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bis hin zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch die Gabe von Antibiotika [155,156] und nicht zuletzt auch das allgemeine Problem der zunehmenden antimikrobiellen Resistenzentwicklung [157] sollten jedoch bei der Indikationsstellung der systemischen Antibiotikabehandlung in Ergänzung zur GMT Berücksichtigung finden.

Für eine ganze Reihe anderer Therapien ergaben sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen im Vergleich zur GMT, basierend auf unterschiedlichen Endpunkten. Es waren dies Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen für die alleinige und für die ergänzende Lasertherapie – Letzterer ebenfalls wegen möglichen Publikationsbias unter Vorbehalt –, für die ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser – jeweils im Vergleich zur GMT – sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens (GMT + individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm: GMT + ITOHEP) im Vergleich zu GMT + Standardunterweisung.

Zur Fragestellung 1 ergaben sich darüber hinaus noch 2 Anhaltspunkte für einen Nutzen, nämlich für die ergänzende mWLT (GMT + mWLT) und die ergänzende Osteoplastik (GMT + Osteoplastik) jeweils im Vergleich zu keiner Behandlung.

Nur in 2 Studien (ABPARO, LANAP) lagen verwertbare Angaben zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen vor. In der Studie ABPARO ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt, in der Studie LANAP lagen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.

Für die eingeschlossenen Studien wurde geprüft, ob sie in Bezug auf die Diagnosestellung mittels PSI-Code, in Bezug auf einzelne Maßnahmen der Initialbehandlung (beispielsweise professionelle Zahnreinigung [PZR]) oder andere Faktoren hinsichtlich einer Effektmodifikation ausgewertet werden konnten. Es lagen hierzu keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daher konnten keine Tests auf Interaktion dieser Faktoren durchgeführt werden und es ergab sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Dies bedeutet aber nicht im Umkehrschluss, dass beispielsweise die Diagnosestellung mittels PSI-Code oder einzelne Maßnahmen der Vorbehandlung wie die PZR keine Effektmodifikatoren darstellen, sie sind nur bisher nicht als solche untersucht worden.

Insgesamt besteht daher trotz der großen Zahl von RCTs im Bereich der Parodontologie weiterer Forschungsbedarf, gegebenenfalls durch eine neue Auswertung vorhandener Daten, nicht zuletzt unter Berücksichtigung der Abhängigkeiten von Daten. Auch sollten mehr patientenrelevante Endpunkte untersucht werden.

In den Studienregistern wurden für die meisten Fragestellungen der Nutzenbewertung potenziell relevante Studien identifiziert.

Hier ist besonders die IQaD-Studie zu nennen, die gegebenenfalls verwertbare Daten zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge liefern könnte [154]. Diese Studie aus Schottland, die u. a. die „parodontale Instrumentierung“ in verschiedenen Intervallen als Element der Nachsorge untersucht, ist abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden Anfang des Jahres 2017 an den Auftraggeber übermittelt. Ihre Publikation wird für Anfang des Jahres 2018 erwartet. Es wäre die 1. identifizierte Studie zu Fragestellung 4, die mit 3 Jahren Nachbeobachtungszeit den Einschlusskriterien entspricht und daher potenziell relevant ist und für die in nächster Zeit Ergebnisse erwartet werden. Ob die Art der Darstellung der Ergebnisse jedoch für den Bericht verwertbare Daten liefert, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

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

In der Gesamtschau wurden im vorliegenden Bericht methodische Entscheidungen getroffen, die die Nutzenbewertung in dieser Form erst möglich machten und die in vergleichbaren Berichten des Instituts bisher nicht erfolgt sind. Es sind dies unter anderem die Betrachtung des Endpunkts Attachmentlevel als ausreichend valides Surrogat für Zahnverlust, obgleich keine Validierung vorlag, die Übertragung eines ICC aus epidemiologischen Studien auf Interventionsstudien und die Festlegung einer Irrelevanzschwelle für Attachmentlevel-Mittelwertdifferenzen auf den Wert von 0,1 Millimeter.

6 Fazit

Fragestellung 1 – geschlossene mechanische Therapie (GMT)

- GMT versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- GMT + modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT) versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.

Fragestellung 2a – Laser

- Laser versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- GMT + Laser versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie, basierend auf der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.
Wegen eines möglichen Publikationsbias durch nicht berichtete Ergebnisse einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie wurde dieser Anhaltspunkt unter Vorbehalt gestellt.
- Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments (Laser-assisted new Attachment Procedure [LANAP]) versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens.

Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie (PDT)

- GMT + PDT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT.
- GMT + fotoablative Therapie (PAT) + PDT versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus fotodynamischem und fotoablativem Laser, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

- Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

- mWLT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT.
- GMT + mWLT versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT.
- Chirurgische Taschenelimination (CTE)
 - GMT + CTE versus GMT
Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
- Osteoplastik (Osseous Surgery)
 - Osteoplastik versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik.
 - GMT + Osteoplastik versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik.
- Minimalinvasive chirurgische Therapie
 - Minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST) versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST)
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der MIST.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der GMT mit ITOHEP-Verfahren (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm) im Vergleich zur GMT + Mundhygiene-Standardunterweisung, basierend auf der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis.

Weder für die ergänzende Behandlung mit Schmelzmatrixderivat, noch für die ergänzende Behandlung mit einer Kombination aus Chlorhexidin(CHX)-Gel und CHX-Mundspülung, noch für die ergänzende Taschenirrigation mit Antiseptikum, noch für das subgingivale Air-Polishing mit CHX-Erythritolpulver, noch für die ergänzende hyperbare Sauerstofftherapie ergaben sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

- Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung.

- GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung, basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel.
Wegen eines möglichen Publikationsbias durch nicht berichtete Ergebnisse einer abgeschlossenen aber unveröffentlichten Studie wurde dieser Hinweis unter Vorbehalt gestellt.
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT
Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung.

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Es lagen keine Studien (RCTs) vor.

Allerdings wurde 1 große RCT mit 3 Jahren Nachbeobachtungszeit identifiziert (IQuaD), die potenziell relevant ist. Die Studie ist schon abgeschlossen, die Ergebnisse wurden Anfang des Jahres 2017 an den Auftraggeber übermittelt und die Publikation dieser Ergebnisse ist für Anfang des Jahres 2018 geplant.

Übergreifende Aspekte

Es konnte eine große Zahl von RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, jedoch wurde noch eine sehr viel größere Anzahl weiterer RCTs zu den Fragestellungen identifiziert. Viele der insgesamt identifizierten RCTs erfüllten nicht alle Einschlusskriterien, beispielsweise waren die Nachbeobachtungszeiten zu kurz, die Prüfintervention entsprach nicht den Fragestellungen oder die Studien berichteten keine patientenrelevanten Endpunkte.

Registereinträge von Studien, zu denen keine Publikationen identifiziert wurden, obwohl mittlerweile Ergebnisse vorliegen müssten, führten dazu, dass der Hinweis zu Fragestellung 3a (GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT) sowie der Anhaltspunkt zu Fragestellung 2a (ergänzende Lasertherapie versus GMT) unter Vorbehalt gestellt wurden.

Alle Nutzaussagen beruhten auf den Endpunkten zur symptomatischen Gingivitis und auf dem Endpunkt Attachmentlevel. Zu den Endpunkten Zahnverlust, Zahnlockerung, (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wurden nur sehr vereinzelt Ergebnisse berichtet. Zum Endpunkt Schmerz lagen keine Ergebnisse vor.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

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

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

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

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 16.01.2017, wurde am 24.01.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.02.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 30.03.2017 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- In Abschnitt 4.1.3 wurde für den Endpunkt Attachmentlevel als Operationalisierung festgelegt, dass ein klinischer Attachmentgewinn von ≥ 0 Millimeter nach erfolgter Therapie als Response gilt und damit jeglicher Attachmentverlust nach Therapie als Non-Response.
- In Abschnitt 4.1.3 wurde darüber hinaus der Endpunkt „Blutung oder Suppuration bei Sondierung“ gestrichen, da diese Symptome speziell durch die Durchführung der Sondierungsmaßnahmen unabhängig von der Art der Intervention im Rahmen der Diagnostik zur Erhebung eines Attachmentlevels oder der Sondierungstiefe ausgelöst werden. Blutung oder Suppuration bei Sondierung würden ohne diese diagnostischen Maßnahmen von den Patientinnen und Patienten nicht wahrgenommen werden. Daher handelt es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt.
- In Abschnitt 4.1.5 wurde als Einschlusskriterium eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr festgelegt.
- In Abschnitt 4.2.3 wurde spezifiziert, dass Konferenzabstracts im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Kapitel 4 und Kapitel A3, also die Ergebnisteile des Berichts, wurden vollständig aktualisiert, da für den Abschlussbericht nicht zuletzt aufgrund methodischer Änderungen für viele Vergleiche eine Reihe weiterer Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten. Hierdurch ergaben sich auch einige Änderungen bezüglich des Fazits zu einzelnen Fragestellungen und Vergleichen.
- Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis wurden auch Ergebnisse zum berichteten Endpunkt Bleeding on Probing (BOP; Blutung auf Sondierung) herangezogen, sofern aus der Beschreibung hervorging, dass damit nicht die Blutung aus der Tiefe der Zahnfleischtasche aufgrund der Sondierung gemeint war, sondern ein Bluten der

marginalen Gingiva (siehe Abschnitt A2.2, Abschnitt „Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht“). Das Gleiche galt für den Endpunkt Suppuration.

- Da am 10.07.2017 die Allgemeinen Methoden 5.0 [38] veröffentlicht wurden, waren die dort beschriebenen Methoden maßgeblich. Die Metaanalysen mit zufälligen Effekten wurden bei der Nutzenbewertung dementsprechend unter Anwendung der Methode nach Knapp und Hartung durchgeführt und nicht mehr unter Anwendung der Methode nach DerSimonian und Laird. Dies führte unter anderem in einigen Fällen zu einer qualitativen Auswertung der Ergebnisse statt zu einem Poolen der Effekte (siehe Abschnitt A2.2, Abschnitt „Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht“).
- Da für den Endpunkt Attachmentlevel eine Irrelevanzschwelle für Mittelwertdifferenzanalysen von 0,1 Millimeter festgelegt werden konnte, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht mehr mittels Responderanalysen wie im Vorbericht, sondern mittels Mittelwertdifferenzanalysen, einschließlich Relevanzbewertung der beobachteten Effekte (siehe Abschnitt A2.2, Abschnitt „Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht“).
- Studien, die für den Vorbericht ausgeschlossen werden mussten, da die Abhängigkeit von Daten nicht berücksichtigt wurde, konnten für den Abschlussbericht herangezogen und ausgewertet werden. Infolge der Erörterung zum Vorbericht wurden basierend auf 2 großen epidemiologischen Studien (SHIP [39] und SHIP-Trend [40]) Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICCs) für Endwerte (ICC von 0,6) und Veränderungswerte (ICC von 0,5) zum Attachmentlevel berechnet. Diese wurden unabhängig vom betrachteten Endpunkt verwendet (siehe Abschnitt A2.2, Abschnitt „Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht“).
- Für Vergleiche bezüglich chirurgischer Maßnahmen wurden bei verfügbaren Auswertungen getrennt nach Tiefe der Zahnfleischtaschen nicht mehr die Werte zu den initial moderat tiefen Taschen für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern die Werte der initial tiefen Zahnfleischtaschen (siehe Abschnitt A2.2, Abschnitt „Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht“).

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

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

A2.1.1.1 Population

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

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

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

Folgende Prüf- und Vergleichsinterventionen werden untersucht:

Tabelle 17: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen

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

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

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

- Attachmentlevel

Der Krankheitswert von Parodontopathien, die im Rahmen einer systematischen Behandlung therapiert werden müssen, wird bestimmt durch einen Abbau des Zahnhalteapparats inklusive eines voranschreitenden, irreversiblen Attachmentverlusts beziehungsweise Knochenabbau, gemessen als Distanz von der Schmelz-Zement-Grenze bis zum sondierbaren Taschenfundus [7,158]. Bleibt eine behandlungsbedürftige Parodontopathie unbehandelt, führt dies zu Knochenabbau, der in Lockerung und schließlich Verlust von Zähnen münden kann [8]. Ohne einen Attachmentverlust beziehungsweise Knochenabbau wird im Rahmen einer Parodontopathie hingegen kein Zahnverlust erwartet. Eine epidemiologische Studie zeigt, dass das Attachmentlevel mit dem Risiko des Zahnverlusts zusammenhängt [159]. Aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen Knochenabbau und Lockerung / Verlust von Zähnen erscheint das Attachmentlevel geeignet, um als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt Zahnverlust berücksichtigt zu werden.

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

Aus physiologischer Sicht ist das anzustrebende Ziel der systematischen Behandlung der klinische Attachmentgewinn, der dadurch erreicht wird, dass sich im entzündungsfreien Zustand die Zahnfleischmanschette bedingt durch einen erhöhten Gewebedruck fester um den Zahn schließt [160, S.61]. Daraus folgend sollte als Minimalkriterium für einen Behand-

lungserfolg sich der parodontale Zustand durch die Therapie zumindest stabilisiert haben, sodass nach erfolgter Therapie kein weiterer Attachmentverlust eintritt.

A2.1.1.4 Studientypen

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

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

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

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

A2.1.1.5 Studiendauer

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

A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 18: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfinterventionen: geschlossene mechanische Therapie alleinig oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung, jegliche nicht antibiotische Behandlung, jegliche antibiotische Behandlung (lokal oder systemisch, alleinig oder ergänzend zur mechanischen Therapie), mikrobielle Diagnostik vor systemischer Antibiotikagabe, strukturierte Nachsorge wie in Abschnitt A2.1.1.2 formuliert
E3	Vergleichsinterventionen: keine Behandlung, geschlossene mechanische Therapie, geschlossene mechanische Therapie plus Placebo, systemische Antibiotikagabe zusätzlich zur geschlossenen mechanischen Therapie, systemische Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik, keine strukturierte Nachsorge wie in Abschnitt A2.1.1.2 formuliert
E4	patientenrelevante Endpunkte: Morbidität, unerwünschte Ereignisse und (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Patientin oder Patienten: Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Messungen ^b
E7	Studienlaufzeit: mindestens 1 Jahr
E8	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
E10	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [161] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. b: Aufgrund der Verwendung von ICCs ist für den Abschlussbericht dieses Einschlusskriterium nicht mehr relevant. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

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

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen.

Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

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

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

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

A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

A2.1.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

A2.1.2.2.4 Ausgewählte Fachzeitschriften

Eine Analyse von Blümle et al. 2009 zeigt, dass RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften nicht hinreichend in allgemeinen bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase erfasst sind [162]. Das Deutsche Cochrane Zentrum hat deshalb über eine Handsuche RCTs zu zahnmedizinischen Themen identifiziert und in die Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ eingepflegt. Sollten im Rahmen der Informationsbeschaffung des Berichts relevante RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften zum Thema gefunden werden, wird in diesen eine ergänzende Handsuche für den Zeitraum durchgeführt, der in der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ bislang nicht abgebildet ist.

A2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

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

A2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen

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

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 18) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

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

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

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

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

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

Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.1.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

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

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [163].

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 [164].

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

A2.1.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen 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 Metaanalysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [165]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festem Effekt eingesetzt. Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 [166].

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 [166]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

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

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

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse 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 Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierung der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Folgende Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht haben sich ergeben:

Geschlossene mechanische Therapie

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die verschiedenen Prüfinerventionen mit der GMT verglichen. Zur GMT wurden neben dem Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung) auch das subgingivale Debridement, die subgingivale Kürettage, die minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST) und ähnliche Vorgehen als synonyme

Behandlungsformen gezählt. Wesentlich war hierbei, dass ohne vorheriges Aufklappen des Operationsgebietes mit mechanischen Instrumenten die Therapie vorgenommen worden war.

Bei den Fragestellungen im Berichtsplan (siehe [167, Kapitel 2]) wurden zum Teil unterschiedliche Begriffe für die GMT verwendet. So wurde in Fragestellung 1 von der „geschlossenen Behandlung“ gesprochen und in Fragestellung 3a und 3b jeweils von „mechanischer Therapie“. Um Missverständnissen vorzubeugen, wurde im Vorbericht an dieser Stelle eine Präzisierung der Begrifflichkeit vorgenommen, indem einheitlich die Formulierung „geschlossene mechanische Therapie“ verwendet wurde.

Studieneinschluss

Design

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

Menge der Untersuchungseinheiten pro Randomisierungseinheit

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

Abhängigkeit von Daten

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

Bei einer Studie im Split-Mouth-Design resultiert – unabhängig von der bereits beschriebenen Abhängigkeit durch die Auswertung mehrerer Untersuchungseinheiten pro Patientin oder Patienten innerhalb einer Behandlungsgruppe – eine Abhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen. Unter der Annahme, dass zwischen den an einer Patientin oder an einem Patienten erhobenen Messungen eine positive Korrelation besteht, verliert man bei Nichtberücksichtigung dieser Art der Abhängigkeit – im Gegensatz zu der oben beschriebenen Abhängigkeit innerhalb einer Behandlungsgruppe – an Teststärke beim Vergleich

der an der gleichen Patientin oder dem gleichen Patienten durchgeführten Behandlungen, weil die Effektvarianz in diesem Fall überschätzt wird.

Oftmals liegen bei Studien im Split-Mouth-Design beide Arten der Abhängigkeit vor, da in den meisten Fällen mehrere Zähne oder Messstellen pro Gebisshälfte oder Quadranten ausgewertet werden. War nur die Abhängigkeit zwischen den Behandlungsgruppen unberücksichtigt geblieben, wurde die Studie eingeschlossen, da von einer positiven Korrelation zwischen den Daten und damit einer konservativen Schätzung der Effektvarianz ausgegangen wurde.

Datenextraktion und -auswertung

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

Auswertungszeitpunkte

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse von maximal 2 Auswertungszeitpunkten pro Studie betrachtet. Weil in den meisten eingeschlossenen Studien Ergebnisse für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung berichtet wurden, wurden diese in Hinblick auf eine metaanalytische Zusammenfassung ausgewählt. Wegen des Interesses an langfristigen Behandlungseffekten wurden im Falle von späteren Auswertungszeitpunkten in 1 Studie (zusätzlich) die Ergebnisse des jeweils letzten Auswertungszeitpunktes, zu dem noch verwertbare Daten vorlagen und der mindestens 18 Monate nach der Behandlung lag, betrachtet.

Vorgehen bei mehrarmigen Studien

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

Ebenso war es möglich, dass mehrere Behandlungsarme für dieselbe Fragestellung von Interesse waren (z. B. Behandlung mit unterschiedlichen Antibiotika). Sprach aus inhaltlichen beziehungsweise klinischen Gründen nichts gegen die gemeinsame Betrachtung verschiedener Interventionen, wurden die Ergebnisse der entsprechenden Behandlungsarme zusammengefasst dem Kontrollarm gegenübergestellt. Auf diese Weise gingen die Ergebnisse des Kontrollarms auch in eine gegebenenfalls durchgeführte Metaanalyse nur 1-mal ein. War

es erforderlich, die verschiedenen Paarvergleiche einer mehrarmigen Studie separat zu betrachten (z. B. für eine Untersuchung in Hinsicht auf Effektmodifikation durch unterschiedliche Antibiotika), wurde eine Aufteilung des Kontrollarms vorgenommen. In beiden Fällen wurde dem im Cochrane Handbook [168] beschriebenen Vorgehen gefolgt.

Nutzenableitung für den Endpunkt Attachmentlevel

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

Full-Mouth-Design

Lagen entsprechende Responderanalysen für eine Studie im Full-Mouth-Design, bei der Patientinnen und Patienten die Randomisierungseinheit bildeten, nicht vor, aber Angaben zur Veränderung im Attachmentlevel seit Studienbeginn in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen pro Behandlungsgruppe, wurden für den Vorbericht diese herangezogen, um unter Annahme einer Normalverteilung die Wahrscheinlichkeit für eine Response pro Gruppe und damit auch einen Effekt (Odds Ratio) mit Varianz gemäß Suissa [169] zu schätzen. Lagen lediglich Angaben zum Attachmentlevel zu Studienbeginn und nach Behandlung vor, war aufgrund der unbekanntenen Abhängigkeitsstruktur zwischen den beiden Messungen an einer Patientin oder einem Patienten keine Bestimmung der Varianz der Veränderung seit Studienbeginn und folglich keine eigene Responderanalyse möglich. Die Angaben zu den Mittelwertdifferenzen basierend auf den Veränderungen seit Studienbeginn oder den Werten zum Auswertungszeitpunkt wurden im Vorbericht ergänzend dargestellt, jedoch für die Nutzenableitung nicht herangezogen.

Split-Mouth-Design

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

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

Symptomatische Gingivitis

Bezüglich der symptomatischen Gingivitis wurden im Rahmen des Vorberichts zum einen die Schwellung und Blutung der Gingiva direkt untersucht, zum anderen der GI herangezogen. Der Score des GI bildet den Schweregrad der Gingivitis ab, unter Bewertung der Ausprägungsgrade von ebenjenen Symptomen (Rötung, Schwellung und Blutung der Gingiva) [160].

Fehlende Verblindung als potenziell verzerrender Aspekt

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

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

Studienpopulation

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

Änderung der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan vorgenommen.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es hat sich eine Spezifizierung der Methodik bezüglich der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergeben.

Einschlusskriterium symptomatische Gingivitis

Bezüglich der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis wurden als Endpunkte verschiedene Blutungsindizes, der GI und die Suppuration herangezogen [160]. In vielen Studien wurde außerdem der Endpunkt Bleeding on Probing (BOP; Blutung auf Sondierung) angegeben. Im Allgemeinen ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant, da nach heutigem Verständnis bei BOP ein Bluten nach Sondierung bis zum Zahnfleischtaschenboden gemeint ist, also ein iatrogenes Bluten aus der Tiefe der Tasche heraus. Diese Art von Blutung wird in Alltagssituationen jedoch von der Patientin oder vom Patienten nicht erfahren, daher wurde der Endpunkt BOP bei der Nutzenbewertung des Vorberichts nicht berücksichtigt.

Es kann aber der Fall sein, dass mit dem Begriff BOP in einigen Studien die Blutung nach sanftem Bestreichen des Gingivarandes mit der Sonde gemeint war, also ein Bluten der marginalen Gingiva. Diese Art Blutung kann auch durch alltägliche mechanische Irritationen ausgelöst werden, beispielsweise bei der Zahnreinigung oder beim Beißen harter Speisen. Sie ist daher von der Patientin oder von dem Patienten erfahrbare. War dies der Fall, handelte es sich um eine weitere Operationalisierung des Morbiditätspunkts symptomatische Gingivitis: Blutung und damit um einen patientenrelevanten Endpunkt. Daher wurden diejenigen Studien für die Nutzenbewertung herangezogen, bei denen aus der Beschreibung des Vorgehens hervorging, dass mit BOP ein Bluten der marginalen Gingiva gemeint war und nicht ein Bluten aus dem Boden der Zahnfleischtasche heraus. Deswegen wurden alle Studien hinsichtlich dieses Endpunkts noch einmal geprüft. Dies betraf die für den Vorbericht eingeschlossenen Studien, außerdem Studien, die im Rahmen des Vorberichts aufgrund der Verletzung von E4 wegen fehlender patientenrelevanter Endpunkte oder von E6 wegen fehlender Berücksichtigung von Abhängigkeiten ausgeschlossen worden waren, sowie alle relevanten Studien der Nachrecherchen.

Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit

Der Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit wurde in 1 Studie untersucht. Hierbei wurde zu den Auswertungszeitpunkten anhand parodontaler Parameter eine Indikation zur chirurgischen Therapie gestellt. Da aus der Beschreibung hervorging, dass sofort nach Indikationsstellung zu diesen Auswertungszeitpunkten die (sachgerechte) parodontalchirurgische Behandlung durchgeführt worden war, wurde dieser Endpunkt als patientenrelevant bewertet.

Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich einige zum Teil wesentliche Änderungen im Vergleich zum Vorbericht, nicht zuletzt, da eine aktualisierte Version der Allgemeinen Methoden 5.0 [38] veröffentlicht worden war.

Metaanalytische Auswertung

Am 10.07.2017 wurden die aktualisierten Allgemeinen Methoden 5.0 veröffentlicht. Die dort beschriebene Methodik war daher bei der Erstellung des Abschlussberichts maßgeblich. Die

Metaanalysen mit zufälligen Effekten wurden bei der Nutzenbewertung dementsprechend unter Anwendung der Methode nach Knapp und Hartung durchgeführt [38]. Bei dieser Methode gilt, dass bei einer metaanalytischen Auswertung von nur wenigen Studien das sehr breite Konfidenzintervall der Gesamteffektschätzung keine Aussage zur Evidenzlage mehr zulässt. Falls daher zu einem Vergleich weniger als 5 Studien vorlagen und wegen Heterogenität der Studien eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit festem Effekt nicht plausibel war, wurde für den Abschlussbericht in solchen Fällen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen.

Relevanzbewertung: Festlegung der Irrelevanzschwelle für Mittelwertdifferenzanalysen zum Endpunkt Attachmentlevel

Bei der Nutzenbewertung wird regelhaft vorzugsweise eine Mittelwertdifferenzanalyse mit Relevanzbewertung für den Gruppenunterschied vorgenommen (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [38, S. 183]). Um eine Nutzenbewertung zu Attachmentlevel auf Basis von Mittelwertdifferenzanalysen durchführen zu können, bedurfte es einer skalenspezifischen Irrelevanzschwelle. Für eine solche Irrelevanzschwelle gilt, dass jeweils das gesamte korrespondierende Konfidenzintervall jenseits dieser Schwelle liegen muss, damit der Effekt mit Sicherheit nicht irrelevant ist. Bei der Relevanzbewertung wird also von einer verschobenen Nullhypothese ausgegangen. Da eine solche Irrelevanzschwelle nicht vorlag, wurden für den Vorbericht analog zum erwünschten Vorgehen aus den „Allgemeinen Methoden“ für den Endpunkt Attachmentlevel Responderanalysen unter Verwendung eines Responsekriteriums durchgeführt [38, S. 183].

In der Erörterung zum Vorbericht wurde von den Stellungnehmenden in Anlehnung an die Übersichtsarbeit Smiley 2015a [170] als Irrelevanzschwelle eine Mittelwertdifferenz von 0,2 Millimeter vorgeschlagen (siehe hierzu auch das Wortprotokoll der Erörterung zum Vorbericht N15-01 am 30.03.2017 [171]). Hierbei wurde jedoch betont, dass dieser Wert von 0,2 Millimeter Mittelwertdifferenz zum Attachmentlevel analog zum Vorgehen in Smiley 2015a und Smiley 2015b die Punktschätzung betreffen solle und nicht das dazugehörige Konfidenzintervall.

Eine Irrelevanzschwelle muss aber immer auf das gesamte Konfidenzintervall angewandt werden. Daher musste für den Abschlussbericht eine Irrelevanzschwelle ermittelt werden, die unterhalb des Werts von 0,2 Millimeter liegt, um dem Konfidenzintervall dieser Punktschätzung Rechnung tragen zu können. Es wurde daher der Wert von 0,1 Millimeter Mittelwertdifferenz als Irrelevanzschwelle festgelegt. Das gesamte Konfidenzintervall der Effektschätzung muss sich jenseits dieser Schwelle befinden, damit ein Effekt nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als klinisch relevant betrachtet werden kann.

Relevanzbewertung: Auswertung der Ergebnisse – gleichgerichtete Effekte

Die Bewertung gleichgerichteter Effekte orientiert sich immer an der Nullhypothese (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [38, S. 50 f.]). Bei einer Irrelevanzschwelle von 0,1 Millimeter handelt es sich um eine verschobene Nullhypothese. Eine Studie ist somit signifikant und

nicht irrelevant, wenn das 95 %-Konfidenzintervall oberhalb von 0,1 Millimeter (bei zusätzlichem Attachmentverlust nach Therapie) beziehungsweise unterhalb von $-0,1$ Millimeter (bei klinischem Attachmentgewinn nach Therapie) Mittelwertdifferenz liegt.

Für gleichgerichtete Effekte werden demnach benötigt:

Mindestens 2 Studien mit Effektschätzungen, die in die gleiche Richtung zeigen (Effektschätzung $> 0,1$ Millimeter), und

- mit einem Gewicht von mindestens 80 %,
- mindestens 2 Studien dieser Studien sind signifikant und nicht irrelevant,
- das Gewicht der signifikanten und nicht irrelevanten Studien beträgt mindestens 50 %.

Datenextraktion und -auswertung

Waren Ergebnisse nach initialer Taschentiefe getrennt dargestellt worden, war aus biometrischen Gründen für den Vorbericht generell die Kategorie mit mitteltiefen Zahnfleischtaschen (in der Regel 4 bis 6 Millimeter Taschentiefe) für die Nutzenbewertung herangezogen worden. Es kann nämlich davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Parodontitis mit mitteltiefen Taschen ungefähr gleich der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten ist. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit tiefen Taschen jedoch kann deutlich kleiner sein als die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, da wahrscheinlich alle teilnehmenden Personen über Zähne mit mitteltiefen Taschen verfügen, aber nicht notwendigerweise alle über Zähne mit tiefen Taschen.

Für den Abschlussbericht wurde die Wahl der Kategorie mitteltiefer Taschen beibehalten, da die meisten Interventionen auch bei mitteltiefen Taschen Anwendung finden. Nur für die chirurgischen Maßnahmen (teilweise Fragestellung 1 und gesamte Fragestellung 2c betreffend) wurde nun die Kategorie mit initial tiefen Zahnfleischtaschen (zumeist Zahnfleischtaschen mit > 6 Millimeter oder > 7 Millimeter initialer Taschentiefe) herangezogen, da in der Regel erst bei einer größeren Taschentiefe die Indikation zur parodontalchirurgischen Behandlung gestellt wird. Als Folge davon konnte aus oben genanntem Grunde eine eingeschlossene Studie des Vorberichts (Ramfjord 1987) für den Abschlussbericht nur noch formal eingeschlossen werden, weil der Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingingen, mehr als 30 % betrug.

Abhängigkeit von Daten

Werden pro Randomisierungseinheit (Patientin oder Patient, Gebisshälfte, Quadrant etc.) mehrere Untersuchungseinheiten (Zähne oder mehrere Messstellen pro Zahn) ausgewertet, resultiert hieraus eine Abhängigkeit der Daten innerhalb der Behandlungsarme. Wird diese Abhängigkeit nicht berücksichtigt, so führt das in der Analyse zu einer Unterschätzung des Standardfehlers. Da keine verlässlichen Angaben zum Intraklassenkorrelationskoeffizienten

(ICC) vorlagen, mit dessen Hilfe diese Form der Abhängigkeit berücksichtigt werden kann, wurden im Vorbericht Studien ausgeschlossen, die diese Form der Abhängigkeit unberücksichtigt ließen.

Nach der Erörterung zum Vorbericht [171] wurden von den Autorinnen und Autoren der SHIP-Studie [39] und der SHIP-Trend-Studie [40] für das Attachmentlevel Werte für den ICC ermittelt, die auf Daten dieser beiden Studien basieren. Es handelt sich hierbei um epidemiologische Studien mit 4310 beziehungsweise 3086 Patientinnen und Patienten zur Ermittlung der Prävalenz von Parodontopathien beziehungsweise zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Parodontopathien und Diabetes mellitus Typ 2. Die Werte des ICC lagen für das Attachmentlevel je nach berücksichtigter Abhängigkeitsstruktur (mehrere Messstellen pro Patientin oder Patienten, mehrere Zähne [Messstellen pro Zahn gemittelt beziehungsweise Maximalwert pro Zahn] pro Patientin oder Patienten) für Patientinnen und Patienten zwischen 35 und 65 Jahren mit moderater oder fortgeschrittener Parodontopathie adjustiert für Alter und Geschlecht vor.

Die Werte für den ICC [95 %-Konfidenzintervall] variieren für die Istwerte (1191 Patientinnen und Patienten) je nach Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen 0,441 [0,420; 0,463] (mehrere Messstellen pro Patientin oder Patienten) und 0,568 [0,544; 0,591] (mehrere Zähne [Messstellen pro Zahn gemittelt] pro Patientin oder Patienten). Für die Veränderungswerte (746 Patientinnen und Patienten) liegen sie zwischen 0,315 [0,290; 0,340] (mehrere Messstellen pro Patientin oder Patienten) und 0,500 [0,467; 0,533] (mehrere Zähne [Messstellen pro Zahn gemittelt] pro Patientin oder Patienten).

Basierend auf den oben beschriebenen Berechnungen wurde für diesen Bericht bei der Auswertung von Istwerten (Daten zum Auswertungszeitpunkt) der ICC auf 0,6 und bei der Auswertung von Veränderungswerten auf 0,5 gesetzt. Diese Werte wurden unabhängig vom betrachteten Endpunkt verwendet.

Die Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten erfolgte im Bericht über die Adjustierung der Fallzahl mittels folgender Formel $n_{adj} = \frac{n}{1+(m-1) \cdot ICC}$ [172]. Dabei bezeichnet n die Anzahl der Zähne beziehungsweise Messstellen im Behandlungsarm und m die Anzahl der Zähne beziehungsweise Messstellen pro Patientin oder Patienten. Die so berechneten Fallzahlen wurden auf die nächst niedrigere ganze Zahl abgerundet.

Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen

Im Vorbericht wurde eine Subgruppenanalyse zu Fragestellung 3a für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT vorgenommen. Hierbei wurden die Ergebnisse je nach verabreichtem Antibiotikum und für verschiedene Alterskategorien getrennt dargestellt. Es konnte keine Effektmodifikation festgestellt werden.

Darüber hinaus wurde wegen bedeutender Heterogenität eine Sensitivitäts-Metaanalyse ohne die Studie Sigusch 2001 durchgeführt, deren Effekt sehr viel größer war als der der anderen

beiden Studien. Der Grund für das abweichende Ergebnis von Sigusch 2001 war nicht eindeutig zu bestimmen.

Für den Abschlussbericht wurde für jede Fragestellung und jeden Vergleich eine genaue Prüfung der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der in Abschnitt A2.1.4.5 genannten Faktoren als mögliche Ursache von Effektmodifikation vorgenommen. Die Studien unterschieden sich in der Regel hinsichtlich mehrerer Variablen gleichzeitig (Parodontitis-schweregrad, Raucherstatus, Alter, systemische Erkrankungen etc.) und in unterschiedlicher Weise.

Da zu den meisten Fragestellungen beziehungsweise Vergleichen Ergebnisse aus weniger als 5 Studien vorlagen, häufig sogar nur aus 1 oder 2 Studien, war aufgrund der geringen Anzahl von Studien pro Vergleich und der gleichzeitig großen Anzahl variabler Daten die Durchführung von Subgruppenanalysen nicht sinnvoll.

Eine wie für den Vorbericht durchgeführte Sensitivitätsanalyse für Sigusch 2001 zum Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel und den Auswertungszeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie erübrigte sich, da für den Abschlussbericht ohnehin wegen geringer Zahl eingeschlossener Studien (3 Studien) eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen wurde. Deswegen wurde für den Abschlussbericht auf diese Sensitivitätsanalyse verzichtet.

Statusänderungen von Studien

Für den Abschlussbericht wurden 2 Studien zu Fragestellung 3a nur noch formal eingeschlossen, die im Vorbericht eingeschlossen und ausgewertet worden waren. Es waren dies die Studien Dannewitz 2009 und Guentsch 2008. In beiden Fällen unterschied sich der Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, zwischen den Behandlungsgruppen erheblich (> 15 Prozentpunkte). So konnte nicht mehr von strukturgleichen Behandlungsgruppen ausgegangen werden.

Bei der Studie Polansky 2003 erfolgte aus inhaltlichen Gründen eine Umgruppierung hinsichtlich der chirurgischen Intervention. Die mWLT-Behandlungsgruppe des Vorberichts (Vergleich mWLT versus GMT) wurde für den Abschlussbericht der Gruppe der ergänzenden mWLT zugeordnet, also dem Vergleich GMT + mWLT versus GMT.

Statusänderungen von Registereinträgen

Für den Abschlussbericht wurden 2 Registereinträge ausgeschlossen, die im Vorbericht eingeschlossen waren. Die Studie mit dem Registereintrag NCT00016835 [173] erfüllte nicht die Einschlusskriterien, weil die Kontrollintervention nicht passte. Die GMT wurde erst nach 9 Monaten durchgeführt. Die Studie mit dem Registereintrag NCT02030470 [174] wurde ausgeschlossen, weil es sich nicht um eine RCT handelte.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 20.09.2017 statt.

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

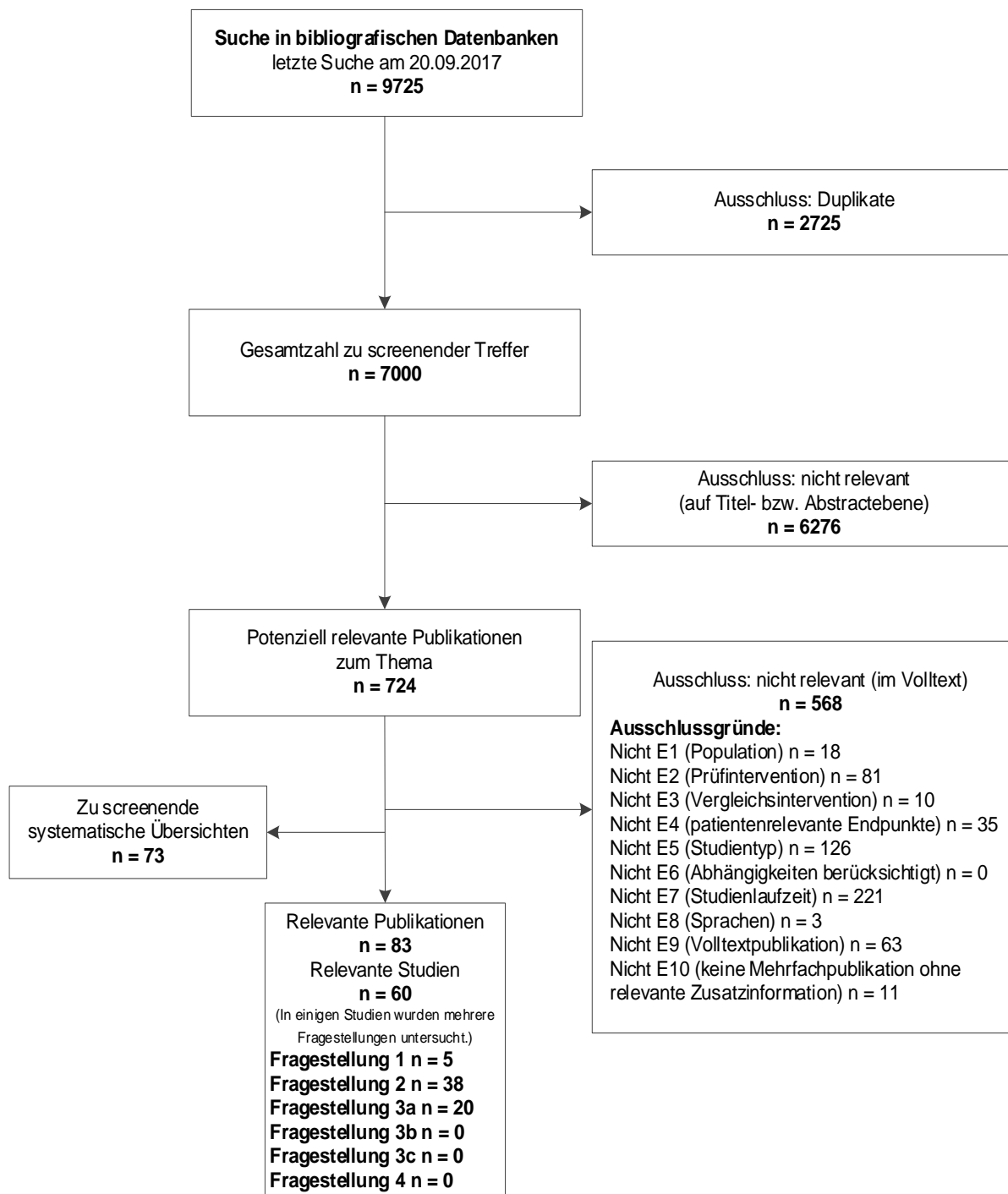


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 20):

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung			
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [175]	ja
Fragestellung 2a – Laser			
ISRCTN07764690	Sanz-Sanchez 2015	ISRCTN [176]	nein
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [175]	ja
Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie			
DRKS00010732	Tabenski 2016	DRKS [177]	nein
NCT01034501	Carvalho 2015	ClinicalTrials.gov [178]	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen			
NCT01098448	Mdala 2012	ClinicalTrials.gov [179]	nein
NCT01282229	LANAP	ClinicalTrials.gov [175]	ja
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen			
ISRCTN36043780	Bizzarro 2016	ISRCTN [180]	nein
NCT02062047	Santos 2013	ClinicalTrials.gov [181]	nein
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen			
ISRCTN17605083	Cosgarea 2017	ISRCTN [182]	nein
ISRCTN64254080, NCT00707369 2006-005854-61	ABPARO	ClinicalTrials.gov [183], ISRCTN [184], EU Clinical Trials Register [185]	nein
NCT01046435	López 2012	ClinicalTrials.gov [186]	nein
NCT01318928	Preus 2013	ClinicalTrials.gov [187]	nein
NCT02735395	Borges 2017	ClinicalTrials.gov [188]	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung			
kein Registereintrag identifiziert			
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik			
kein Registereintrag identifiziert			
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge			
kein Registereintrag identifiziert			

Für die in Tabelle 21 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden zum Teil Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt A3.1.2.5).

Tabelle 21: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Register ID)	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung				
ChiCTR-TRC-09000365	ChiCTR-TRC-09000365	ChiCTR-TRC [130]	abgeschlossen	nein
ChiCTR-TRC-10001062	ChiCTR-TRC-10001062	ChiCTR-TRC [131]	abgeschlossen	nein
ISRCTN10227738	ISRCTN10227738	ISRCTN [135]	laufend	nein
ISRCTN39062047	ISRCTN39062047	ISRCTN [132]	laufend	nein
ISRCTN83229304	ISRCTN83229304	ISRCTN [127]	abgeschlossen	nein
Jprn-Umin000013278	Jprn-Umin000013278	UMIN-CTR Clinical Trial [133]	laufend	nein
NCT01598155	NCT01598155	ClinicalTrials.gov [136]	unbekannt	nein
NCT03279718	NCT03279718	ClinicalTrials.gov [134]	laufend	nein
Fragestellung 2a – Laser				
ChiCTR-TRC-14004822	ChiCTR-TRC-14004822	ChiCTR-TRC [138]	abgeschlossen	nein
NCT03034824	NCT03034824	ClinicalTrials.gov [137]	abgeschlossen	nein
Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie				
NCT02407379	NCT02407379	ClinicalTrials.gov [142]	laufend	nein
NCT02938988	NCT02938988	ClinicalTrials.gov [139]	abgeschlossen	nein
NCT03039244	NCT03039244	ClinicalTrials.gov [140]	abgeschlossen	nein
RBR-5 g79z8	RBR-5 g79z8	ReBEC [141]	laufend	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen				
ChiCTR-INR-16008407	ChiCTR-INR-16008407	ChiCTR-INR [144]	laufend	nein
NCT01642641	NCT01642641	ClinicalTrials.gov [143]	laufend	nein
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen				
NCT02523651	NCT02523651	ClinicalTrials.gov [148]	unbekannt	nein
NCT02551770	NCT02551770	ClinicalTrials.gov [147]	laufend	nein
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen				
ChiCTR-IPR-15007666	ChiCTR-IPR-15007666	ChiCTR-IPR [150]	abgeschlossen	nein
NCT00066001	NCT00066001	ClinicalTrials.gov [151]	abgeschlossen	nein
NCT01405365	NCT01405365	ClinicalTrials.gov [152]	unbekannt	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung				
keine Einträge				

(Fortsetzung)

Tabelle 21: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Register ID)	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik				
keine Einträge				
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge				
ISRCTN16761141	ISRCTN16761141	ISRCTN [153]	laufend	nein
ISRCTN56465715	IQuaD	ISRCTN [154]	abgeschlossen	nein
NCT00066001	NCT00066001	ClinicalTrials.gov [151]	abgeschlossen	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 21.09.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Suchquellen

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

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

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

Daraus wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 22):

Tabelle 22: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Knowles 1979	Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years [73].

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

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

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

A3.1.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften

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

A3.1.2.4 Anhörung

Es wurde ein relevantes Dokument zu einer bereits identifizierten Studie genannt (siehe Abschnitt A4.4.20).

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen zu Studien unklarer Relevanz versendet. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie (Studienakronym)	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Laufende Studien			
ChiCTR-TRC-14004822	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
ISRCTN56465715 (IQuaD)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erscheinungsdatum der Ergebnisse ▪ Planung von Interimsanalysen ▪ Subgruppenanalysen für die verschiedenen Populationen hinsichtlich der parodontalen Diagnose (parodontal gesunde; Gingivitispatienten; Parodontitispatienten) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monografie an Fördermittelgeber geplant für Januar 2017 ▪ Publikation geplant für 2018 ▪ Es wird keine Interimsanalysen geben. ▪ Folgende Subgruppenanalysen werden jeweils für die Endpunkte Sondierungstiefe nach 3 Jahren und Selbstwirksamkeit der MH nach 3 Jahren (PRO, Fragebogen) und für die primären Vergleiche personalisierte MHI versus Routine-MHI, und PI alle 12 Monate versus PI alle 6 Monate versus keine PI während der Nachsorge durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (jünger als 45 Jahre; 45 bis 64 Jahre; 65 Jahre oder älter) ▫ Rauchverhalten (Raucher oder Nichtraucher) ▫ Schweregrad der parodontalen Erkrankung (keine klinischen Anzeichen; Auftreten von gingivaler Blüten bei Sondierung; Taschentiefen ≤ 4 mm oder > 4 mm) ▫ Behandler (Zahnarzt / Zahnärztin oder Dentalhygieniker / Dentalhygienikerin in der Praxis)
JPRN-UMIN000013278	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT01642641	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT02407379	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation in Vorbereitung

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie (Studienakronym)	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
NCT02523651	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
NCT02551770	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ Studie noch laufend
RBR-5g79z8	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
Abgeschlossene Studien			
ChiCTR-TRC-09000365	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
ChiCTR-TRC-10001062	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
ChiCTR-IPR-15007666	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
ISRCTN36043780	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ 1 Publikation bereits erschienen ▪ 1 weitere Publikation eingereicht
ISRCTN39063047	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ Publikation frühestens in 1,5 Jahren infolge einer langsamen Rekrutierung
ISRCTN52833273 (OPERA)	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ Auswertung der Studie läuft ▪ 6 Monate Nachbeobachtung

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie (Studienakronym)	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ISRCTN83229304	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Publikation angenommen (Stand Januar 2018) ▪ Veröffentlichung „bald“
NCT00016835	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT00066001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT00196456	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studie nicht relevant, da Nachbeobachtung 3 Monate
NCT01282229 (LANAP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Link zu Publikation mit 6 Monatsdaten ▪ weitere Publikation in Vorbereitung ▪ Ergebnisse auf ClinicalTrials.gov verfügbar
NCT01598155	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT02030470	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT02938988	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
NCT03034824	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie (Studienakronym)	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
NCT03039244	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
Studien mit unbekanntem Status			
NCT01405365	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entfällt
IQuaD: Improvement of Quality in Dentistry; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; OPERA: Outcomes of Periodontal Therapy in Rheumatoid Arthritis; PI: parodontale Instrumentierung; PRO: Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt, Patienteneinschätzung)			

A3.1.3 Zusätzliche relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 24):

Tabelle 24: Zusätzliche relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
LANAP	Change in clinical indices following laser or scalpel treatment for periodontitis: a split-mouth, randomized, multi-center trial [48].

A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 61 relevante Studien (86 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 25). Die entsprechenden Zitate finden sich in Kapitel A6. Alle diese Studien konnten aus öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 25: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregister	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung			
Gomes 2014	ja [41]	nein	nein
Kaldahl 1988	ja [42,46,47]	nein	nein
Kapellas 2014 ^a	ja [43]	nein	nein
LANAP	ja [48]	ja [49]	nein
Polansky 2003	ja [44]	nein	nein
Zhou 2014	ja [45]	nein	nein
Fragestellung 2a – Lasertherapie			
Dilsiz 2014	ja [50]	nein	nein
Kelbauskiene 2011	ja [51]	nein	nein
Krohn-Dale 2012	ja [52]	nein	nein
Lai 2009	ja [53]	nein	nein
LANAP	ja [48]	ja [49]	nein
Lopes 2010	ja [54]	nein	nein
Qadri 2011	ja [55]	nein	nein
Sanz-Sanchez 2015	ja [56,57]	nein	nein
Schwarz 2003	ja [58,59]	nein	nein
Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie			
Alwaeli 2015	ja [63]	nein	nein
Carvalho 2015	ja [60,66]	nein	nein
Giannelli 2012	ja [61,67]	nein	nein
Lulic 2009	ja [62]	nein	nein
Petelin 2015	ja [64]	nein	nein
Tabenski 2016	ja [65]	nein	nein
Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen			
Becker 2001	ja [68,69]	nein	nein
Bezerra 2015 ^a	ja [70,76]	nein	nein
Kaldahl 1988	ja [42,46,47]	nein	nein
Knowles 1979	ja [73,79]	nein	nein
LANAP	ja [48]	ja [49]	nein
Lindhe 1985 ^a	ja [74]	nein	nein
Mdala 2012	ja [71,75]	nein	nein
Pihlstrom 1981	ja [77]	nein	nein
Polansky 2003	ja [44]	nein	nein
Ramfjord 1987 ^a	ja [72,78]	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregister	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Ribeiro 2011	ja [80,81]	nein	nein
Serino 2001	ja [82]	nein	nein
Shiloah 1998 ^a	ja [83]	nein	nein
Wennström 1986	ja [84]	nein	nein
Fragestellung 2d – andere Maßnahmen			
Bizzarro 2016	ja [85]	nein	nein
Chen 2002	ja [86]	nein	nein
Chen 2012	ja [87]	nein	nein
Giannopoulou 2006	ja [88,95]	nein	nein
Grossi 1996 ^a	Ja [89,90]	nein	nein
Jönsson 2014	ja [91-93]	nein	nein
Krück 2012	ja [94]	nein	nein
Müller 2014	ja [96]	nein	nein
Santos 2013	ja [97]	nein	nein
Shiloah 1996 ^a	ja [98]	nein	nein
Stenman 2017 ^a	ja [99]	nein	nein
Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen			
ABPARO	ja [104,106,107]	nein	nein
Borges 2017	ja [100]	nein	nein
Cosgarea 2017	ja [101,102]	nein	nein
Dannewitz 2009 ^a	ja [103]	nein	nein
Grossi 1996 ^a	ja [89,90]	nein	nein
Guentsch 2008 ^a	ja [105]	nein	nein
Loesche 1991	ja [110]	nein	nein
Loesche 2002 ^a	ja [108,109]	nein	nein
López 2006	ja [112]	nein	nein
López 2012 ^a	ja [111]	nein	nein
Machion 2006	ja [113,120]	nein	nein
Martorelli de Lima 2004	ja [114]	nein	nein
Preus 2013	ja [115-117]	nein	nein
Saxén 1990	ja [119]	nein	nein
Saxén 1993	ja [118]	nein	nein
Sigusch 2001	ja [121,122]	nein	nein
Silva-Senem 2012	ja [123]	nein	nein
Söder 1999 ^a	ja [124]	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregister	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Tinoco 1998	ja [125]	nein	nein
Tonetti 2012	ja [126]	nein	nein
Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung			
keine			
Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik			
keine			
Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge			
keine			
a: nur formal eingeschlossen, da keine verwertbaren Daten			

A3.1.5 Studien unklarer Relevanz

Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

In der Studienregisterrecherche wurden für die Fragestellung 1 insgesamt 8 Studien [127,130-136] identifiziert, bei denen die Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da noch keine Vollpublikationen vorliegen.

In der Studie NCT01598155 [136] erhielten die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe eine supra- und subgingivale Behandlung, die in der Kontrollgruppe nur eine supragingivale Behandlung. Die anderen Studien fokussierten sich auf Patientinnen und Patienten mit Parodontitis, die zusätzlich an Diabetes mellitus Typ 2 (ChiCTR-TRC-09000365 [130], ChiCTR-TRC-10001062 [131], ISRCTN83229304 [127], UMIN000013278 [133]), an chronischer Nierenerkrankung (ISRCTN10227738 [135]) oder an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (NCT03279718 [134]) litten oder die ein erhöhtes Risiko hatten, an vaskulären Ereignissen zu erkranken (ISRCTN39062047 [132]). Laut Studienregister war der Status von 3 Studien mit 475 Personen abgeschlossen [127,130,131], von 4 Studien mit 714 Personen laufend [132-135] und von 1 Studie mit 70 Personen unbekannt [136].

Fragestellung 2a – Laser

Es wurden bezüglich der Lasertherapie 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind. Die chinesische Studie ChiCTR-TRC-14004822 [138] im Full-Mouth-Design untersuchte an 50 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Anwendung eines ER,CR:YSGG-Lasers als Ergänzung zur SRP im Vergleich zur SRP als alleiniger Therapie. Die 3-armige türkische Studie NCT03034824 [137] im Split-Mouth-Design verwendete bei 26 Personen einen

ER,CR:YSGG-Laser oder einen Diodenlaser in Ergänzung zur SRP. Als Vergleich dient die SRP als alleinige Therapie.

Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie

Es wurden 2 abgeschlossene unveröffentlichte Studien mit 53 Personen und 1 laufende Studie mit 40 Personen bezüglich der fotodynamischen Therapie sowie 1 laufende Studie zur Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Diodenlaser mit 27 Personen identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind. Für keine der Studien wurden bisher Ergebnisse berichtet.

Die 2 abgeschlossenen Studien hatten als Vergleichsintervention SRP als alleinige Therapie. Als Intervention erhielten die Patientinnen und Patienten jeweils die fotodynamische Therapie 4-mal innerhalb von 14 Tagen ergänzend zur SRP. Die Studien wurden Oktober 2016 (NCT02938988 [139]) und September 2017 (NCT03039244 [140]) abgeschlossen.

Die laufende Studie mit Full-Mouth-Design aus Brasilien (RBR-5g79z8 [141]) untersuchte die ergänzende fotodynamische Therapie im Vergleich zu SRP bei insgesamt 40 Patientinnen und Patienten mit Downsyndrom. Die Rekrutierungsphase war Ende September 2014 abgeschlossen.

Die laufende Studie NCT02407379 [142] aus Italien im Split-Mouth-Design untersuchte an 27 Patientinnen und Patienten die Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Diodenlaser im Vergleich zu SRP mit einer Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren in Hinsicht auf den Endpunkt Attachmentlevel. Angedachter Abschlussstermin der primären Datenerhebung ist für Oktober 2016 angedacht, geschätzter Termin für den Abschluss der Studie ist Mai 2019.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 laufende Studien bezüglich chirurgischer Maßnahmen identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sind. In der 1 Studie aus UK (NCT01642641 [143]) wird das nicht chirurgische subgingivale Debridement (GMT) verglichen mit einer vereinfachten Form der papillenerhaltenden Lappenbildung sowie mit einer resezierenden parodontalen Lappenbildung einschließlich Rekonturierung des Knochens. Die andere Studie aus China (ChiCTR-INR-16008407 [144]) vergleicht das endoskopassistierte Wurzeloberflächendebridement mit Debridement nach Aufklappung bei 44 Patientinnen und Patienten.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde bezüglich des Vergleichs GMT + Schmelzmatrixderivate versus GMT 1 laufende Studie identifiziert, die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant ist (NCT02551770 [147]). Die Studie aus den USA schließt 50 Personen ein. Eine Studie dieser Größe könnte einen so großen Einfluss haben, dass sich das Fazit ändern könnte, da in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen

Studie im Split-Mouth-Design (Giannopoulou 2006 [88,95]) nur insgesamt 16 Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden waren.

Des Weiteren wurde 1 chinesische Studie mit unbekanntem Status identifiziert (NCT02523651 [148]), die die Einschlusskriterien für Fragestellung 2d erfüllt. Sie untersucht eine lokale Stammzelleninjektion im Bereich der parodontalen Defekte im Anschluss an die GMT versus GMT plus Placeboinjektion ohne Stammzellen in dem betroffenen Bereich.

Fragestellung 3a

In der Studienregisterrecherche wurden für die Fragestellung 3a insgesamt 3 Studien [150-152] identifiziert, bei denen die Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da noch keine Vollpublikationen vorliegen.

In der in den USA durchgeführten Studie (NCT00066001 [151]) wurden Patientinnen und Patienten älter als 35 Jahre mit Parodontitis eingeschlossen. Die Studie hatte 4 Untersuchungsarme. In dem für die Fragestellung 3a relevanten Untersuchungsarm wurde als Prüfintervention eine GMT in Kombination mit Metronidazol durchgeführt. Die Studie hatte eine Laufzeit von 2 Jahren und wurde 2009 abgeschlossen.

Die abgeschlossene 3-armige Studie aus China (ChiCTR-IPR-15007666 [150]) rekrutierte 42 Personen mit aggressiver Parodontitis, die entweder zuerst SRP und anschließend Amoxicillin und Metronidazol für 7 Tage oder zuerst Amoxicillin und Metronidazol für 7 Tage und anschließend SRP oder SRP und Placebo erhielten. Die Registrierung erfolgte Dezember 2015, Angaben zum Studienende fehlen.

Für die abgeschlossene Studie aus Brasilien (NCT01405365 [152]) wurden 96 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder SRP und Metronidazol für 10 Tage oder SRP und Placebo erhielten. Das Studienende wurde für Dezember 2012 erwartet.

Fragestellung 3b

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

Fragestellung 3c

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

Fragestellung 4

Es wurden 3 Studien in den öffentlichen Studienregistern identifiziert, die potenziell relevant sind: die abgeschlossene IQuaD-Studie [154] aus Großbritannien, 1 laufende Studie aus Schweden (ISRCTN16761141 [153]) und 1 abgeschlossene Studie aus den USA, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen (NCT00066001 [151]).

Zur abgeschlossenen IQuaD-Studie wurde eine Autorenanfrage gestellt (vgl. hierzu Abschnitt A3.1.2.5). In dieser Studie werden die Patientinnen und Patienten in 6 Behandlungsarme randomisiert. Die Interventionsstrategien der Behandlungsarme setzten sich zusammen aus einer Kombination aus Mundhygieneinstruktionen (personalisierte Mundhygieneinstruktion versus Routineinstruktion) vor der GMT und verschiedenen Frequenzen einer parodontalen Instrumentierung (PI) während der Nachsorge (keine PI, PI alle 6 Monate beziehungsweise PI alle 12 Monate). Die Studie hat eine Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren mit jährlichen Auswertungszeitpunkten, die Veröffentlichung ist für das Jahr 2018 geplant.

In der laufenden Studie aus Schweden mit 100 geplanten Teilnehmerinnen und Teilnehmern erhalten Personen in der Kontrollgruppe nur zu Studienbeginn Mundhygieneinstruktionen und SRP. Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe hingegen erhalten Behandlungen alle 3 Monate für 1 Jahr. Die Publikation der Ergebnisse wird für das Jahr 2020 erwartet.

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

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

Für den Vergleich der GMT mit keiner Behandlung konnten 5 Studien mit verwertbaren Ergebnissen eingeschlossen werden (Gomes 2014, Kaldahl 1988, LANAP, Polansky 2003 und Zhou 2014).

Für den Vergleich der GMT mit ergänzender mWLT versus keine Behandlung (GMT + mWLT vs. GMT) konnten 2 Studien mit verwertbaren Ergebnissen eingeschlossen werden (Kaldahl 1988, Polansky 2003).

Für den Vergleich der GMT mit ergänzender Osteoplastik versus keine Behandlung (GMT + Osteoplastik vs. GMT) konnte 1 Studie mit verwertbaren Ergebnissen eingeschlossen werden (Kaldahl 1988).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 26 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 27 und die Interventionen in Tabelle 28.

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungs- zeitpunkte	Endpunkte ^a
<i>Gomes 2014</i>	SM	25	Brasilien, 05/2008–10/2009	15 Monate (ca. 12 Monate nach Therapie)	CAL
<i>Kaldahl 1988</i>	SM	82	USA, k. A.	12 Monate 2 Jahre	CAL
<i>LANAP</i>	SM	59	USA, 10/2010–03/2014	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI CAL UE
<i>Polansky 2003</i>	SM	29	Österreich, k. A.	17 Monate (12 Monate nach Therapie)	symptomatische Gingivitis: Blutung (PBI) CAL
<i>Zhou 2014^b</i>	FM	40	China, 03/2007 bis k. A.	12 Monate 2 Jahre	symptomatische Gingivitis: Blutung (BI) CAL

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

b: Insgesamt wurden 60 Personen randomisiert. Die in der Studie berichtete Gruppe 3 (SGS + Mundhygieneanweisungen) entspricht nicht den Fragestellungen des Berichts und wird nicht dargestellt.

BI: Bleeding Index (Blutungsindex); CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); SGS: supragingivales Scaling; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	AgP oder ChP (Schweregrad)	Studienabbrucher n (%)
Alleinige oder ergänzende GMT versus keine Behandlung					
<i>Gomes 2014</i>					
SRP	25	47 (6 ^a)	72 / 28 ^b	ChP (k. A.)	5 (20)
SGS					
<i>Kaldahl 1988</i>					
SRP					
SRP + mWLT					
SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery)	82	44 (k. A.)	37 / 63 ^b	ChP (md bis fg)	4 (5 ^b) ^c 7 (9 ^b) ^d
SGS					
<i>LANAP</i>					
SRP	59	k. A. (k. A.) ^e	47 / 53 ^b	ChP (fg)	2 (3)
SGD					
<i>Polansky 2003</i>					
SRP					
SRP + mWLT	29	55 [38; 75] ^f	72 / 28	ChP ^g (k. A.)	k. A.
SGS					
<i>Zhou 2014</i>					
SRP	20	64 (9)	20 / 80	ChP (k. A.)	0 (0)
keine Behandlung	20	68 (8)	20 / 80	ChP (k. A.)	1 (5) ^c 2 (10) ^d
<p>a: Keine Angaben zum verwendeten Streuungsmaß; es wird davon ausgegangen, dass es sich um die SD handelt.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: nach 12 Monaten</p> <p>d: nach 2 Jahren</p> <p>e: 51 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahre, 6 Patientinnen und Patienten älter als 65 Jahre, 2 Patientinnen oder Patienten ohne Altersangabe.</p> <p>f: [Min; Max]</p> <p>g: Originalbezeichnung in der Studie: „adult periodontitis“</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; fg: fortgeschrittene Parodontitis; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; md: moderate Parodontitis; m: männlich; MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: supragingivales Debridement; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich</p>					

Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Gomes 2014</i>	SGS + SRP	SGS
<i>Kaldahl 1988</i>	<p>Gruppe 1: SRP Vorbehandlung: MHI + SGS (Handinstrumente + Ultraschall) Therapie: subgingivale Wurzelglättung (Handinstrumente + Ultraschall) Nachsorge: ab 3 Monate nach Therapie alle 3 Monate: MHI, SGS, Subgingivale mechanische Therapie und Politur</p> <p>Gruppe 3: SRP + mWLT Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP + mWLT Nachbehandlung: wie in Gruppe 1</p> <p>Gruppe 4: SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery) Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Bildung eines Mukoperiostlappens mit anschließender Ostektomie. Bei Eröffnung der Furkation oder Gefährdung eines relevanten Anteils unterstützender Knochenstrukturen des Nachbarzahnes erfolgt entweder Wurzelamputation oder Extraktion der betroffenen Zähne Nachbehandlung: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 2: keine Behandlung Vorbehandlung: wie in Gruppe 1, Therapie: SGS Nachsorge: ab 3 Monate nach Therapie alle 3 Monate: MHI, SGS und Politur</p>
<i>LANAP^a</i>	<p>Gruppe 1: SRP Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: subgingivales Debridement mit Handinstrumenten (Scaler, Küretten)</p>	<p>Gruppe 2: SGD Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: keine weitere Therapie</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Polansky 2003</i>	<p>Gruppe 1: SRP Vorbehandlung: MHI; SGS inklusive Politur Therapie: Deep Scaling (entspricht SRP); Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen Nachsorge: MHI und Remotivation nach 3 und 6 Monaten</p> <p>Gruppe 3: SRP + mWLT Vorbehandlung: wie in Gruppe 1, zusätzlich Deep Scaling (entspricht SRP) Therapie: mWLT; Behandlung unter Sicht, d. h. offene Kürettage und Wurzelglättung; Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen. Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 2: keine Behandlung Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<i>Zhou 2014^b</i>	<p>Gruppe 1: SRP Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP (Handinstrumente + Ultraschall) Nachsorge: SRP nach 6, 12 und 24 Monaten</p>	<p>Gruppe 2: keine Behandlung Vorbehandlung: MHI Therapie: keine Nachsorge: nach 6, 12 und 24 Monaten keine parodontale Behandlung</p>
<p>a: Die Studie umfasste insgesamt 4 Studienarme, von denen nur die 2 genannten für diese Fragestellung relevant sind. b: Die in der Studie berichtete Gruppe 3 (SGS + Mundhygieneanweisungen) entspricht nicht den Fragestellungen des Berichts und wird nicht dargestellt. MHI: Mundhygieneinstruktion; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; SGD: supragingivales Debridement; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>		

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Gomes 2014	ja	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Kaldahl 1988	unklar	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
LANAP	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Polansky 2003	unklar	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Zhou 2014	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

A3.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Es lagen verwertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten symptomatische Gingivitis: GI, symptomatische Gingivitis: Blutung, Attachmentlevel und unerwünschte Ereignisse vor.

A3.2.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

In Tabelle 30 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI dargestellt.

Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
LANAP	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

GMT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI lagen Daten für den Vergleich GMT versus keine Behandlung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (LANAP) für den

Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor (vgl. Tabelle 31). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Tabelle 31: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 1)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung</i>	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Hedges' g [95 %- KI]; p-Wert
GMT versus keine Behandlung					
LANAP					
<i>12 Monate nach Behandlung (Auswertung vermutlich alle Zähne pro Quadrant)</i>					
SRP	823 (57) ^c	2,44 (0,96)	k. A.	-1,26 (1,20)	-0,10 [-0,37; 0,17]; 0,472 ^d
SGD	810 (57) ^c	2,43 (0,95)	k. A.	-1,14 (1,22)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: Gingivaler Indexscore von 0–4; negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>c: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>d: eigene Berechnung von Hedges' g, 95 %-KI und p-Werts anhand der Veränderungswerte; Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messstellen pro Patientin beziehungsweise pro Patienten mittels ICC (n = 106 pro Behandlungsarm)</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: supragingivales Debridement; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

A3.2.3.2 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

In Tabelle 32 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Tabelle 32: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 1)

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

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da eine fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie Behandlerinnen und Behandlern zu einem Kointerventionsbias führen kann.
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

GMT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung lagen Daten für den Vergleich GMT versus keine Behandlung, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI) [128], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Darüber hinaus lagen Daten für diesen Vergleich, gemessen über den Blutungsindex (BI) [129], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Zhou 2014) für die Zeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Behandlung vor (vgl. Tabelle 33).

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Bei der qualitativen Zusammenfassung ergab sich für Zhou 2014 ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zugunsten der GMT. Bei Polansky 2003 ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Deswegen konnte nicht von gleichgerichteten Effekten gesprochen werden (siehe Abschnitt A2.2), und es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre lagen Daten aus 1 Studie vor (Zhou 2014). Es ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt zugunsten der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung (Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,04; -0,66]; $p < 0,001$; die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt unterhalb der -0,2 Irrelevanzschwelle) (vgl. Tabelle 33).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

GMT + mWLT versus keine Behandlung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung lagen Daten für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung, gemessen über den Papillenblutungsindex (PBI) [128], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 33).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT + mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Tabelle 33: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 1)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Hedges' g [95 %- KI]; p-Wert
GMT versus keine Behandlung					
Polansky 2003^c					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
SGS + SRP	29	2,4 (1,1)	0,7 ^d (0,6)	-1,7 (k. A.)	k. A.
SGS	29	2,0 (1,1)	1,0 ^d (0,8)	-1,0 (k. A.)	
Zhou 2014^e					
<i>12 Monate (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	2,33 (0,54)	2,11 (0,40)	k. A.	
keine Behandlung	20	2,35 (0,57)	2,57 (0,55)	k. A.	k. A.
Zhou 2014^e					
<i>2 Jahre (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	2,33 (0,54)	1,64 (0,50)	k. A.	-1,35 [-2,04; -0,66];
keine Behandlung	20	2,35 (0,57)	2,35 (0,53)	k. A.	< 0,001 ^f
GMT + mWLT versus keine Behandlung					
Polansky 2003^c					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
SGS + SRP + mWLT	29	2,2 (1,0)	0,8 ^d (0,7)	-1,4 (k. A.)	-0,26 [-0,78; 0,25];
SGS	29	2,0 (1,1)	1,0 ^d (0,8)	-1,0 (k. A.)	0,320 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 1)
(Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden
b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.
c: PBI nach Saxer et al. 1977 [128]; Score 0–4; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Blutung.
d: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn
e: BI nach Mazza et al. 1981 [129]; Score 0–5; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.
f: eigene Berechnung von Hedges' g; 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt
BI: Blutungsindex; GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus

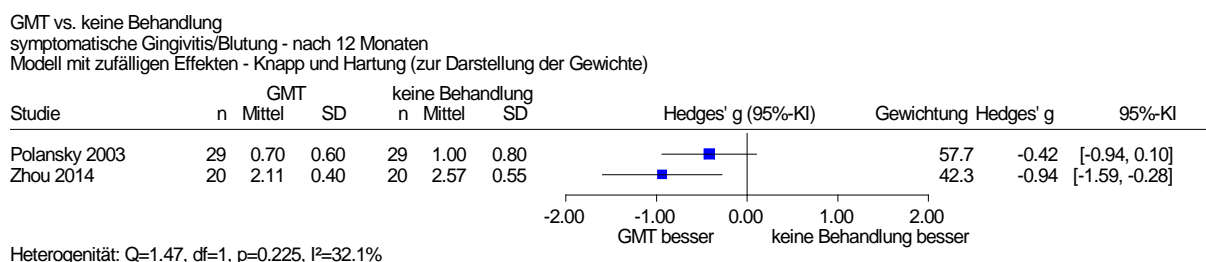


Abbildung 2: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung

A3.2.3.3 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT versus keine Behandlung für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT mit ergänzender mWLT (GMT + mWLT) im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

A3.2.3.4 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

In Tabelle 34 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Gomes 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Kaldahl 1988	hoch	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
LANAP	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Polansky 2003	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Zhou 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^c

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
 b: Es ist unklar, warum sich trotz Split-Mouth-Design unterschiedlich viele Patientinnen und Patienten in den einzelnen Behandlungsgruppen befinden.
 c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da eine fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie Behandlerinnen und Behandlern zu einem Kointerventionsbias führen kann.
 ITT: Intention to treat

Ergebnisse zum Attachmentlevel

GMT versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten aus 5 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Gomes 2014, Kaldahl 1988, LANAP, Polansky 2003 und Zhou 2014).

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Gesamteffekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,53 [-1,00; -0,05]; p = 0,037; Irrelevanzschwelle -0,1 Millimeter liegt innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel für die Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Für die Auswertung zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Endpunkt Attachmentlevel aus 2 Studien vor (Kaldahl 1988; Zhou 2014).

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre. Eine meta-analytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Wegen bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2 = 84,9\%$; $p = 0,010$) war eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festem Effekt nicht plausibel. Deswegen erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Beide Studien zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede (obere Grenze der 95 %-Konfidenzintervalle jeweils unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle) im Attachmentlevel zugunsten der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung, sodass deutlich gleichgerichtete Effekte vorlagen.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1)

Studie Auswertungs- zeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
GMT versus keine Behandlung					
Gomes 2014					
<i>15 Monate (12 Monate nach Therapie) (Auswertung aller Zähne eines bzw. zweier Quadranten)</i>					
SGS + SRP	Messstellen von 25 Patienten	3,34 (0,28 ^c)	2,48 (0,22 ^c)	k. A.	k. A.; < 0,05 ^d
SGS	Messstellen von 25 Patienten	3,50 (0,23 ^c)	3,02 (0,23 ^c)	k. A.	
Kaldahl 1988					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von 5–6 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP	78	k. A.	k. A.	-1,09 (0,09 ^e)	k. A.; < 0,05
keine Behandlung	76	k. A.	k. A.	-0,57 (0,09 ^e)	
Kaldahl 1988					
<i>2 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von 5–6 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP	75	k. A.	k. A.	-0,82 (0,08 ^e)	k. A.; < 0,05
keine Behandlung	73	k. A.	k. A.	-0,41 (0,10 ^e)	
LANAP					
<i>12 Monate (Auswertung Sites mit initialer Taschentiefe von 5–6 mm)</i>					
SRP	495 (52) ^f	5,364 (1,244)	k. A.	-1,425 (1,810)	k. A.; k. A.
SGD	439 (52) ^f	5,468 (1,486)	k. A.	-1,033 (1,857)	
Polansky 2003					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
SRP	160 (29) ^f	2,6 (1,2)	2,54 ^g (0,9)	-0,06 (k. A.)	k. A.; k. A.
keine Behandlung	160 (29) ^f	2,9 (1,8)	2,76 ^g (1,1)	-0,14 (k. A.)	
Zhou 2014					
<i>12 Monate (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	4,58 (1,72)	4,02 (1,27)	k. A.	k. A.; < 0,001 ^h
keine Behandlung	20	5,27 (1,69)	5,49 (1,59)	k. A.	
Zhou 2014					
<i>2 Jahre (Auswertung aller Zähne außer Weisheitszähnen)</i>					
SRP	20	4,58 (1,72)	3,86 (1,07)	k. A.	-1,57 [-2,45; -0,69]; < 0,001 ⁱ
keine Behandlung	20	5,27 (1,69)	5,43 (1,61)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie Auswertungs- zeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
GMT + mWLT versus keine Behandlung					
Kaldahl 1988					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + mWLT	71	k. A.	k. A.	-2,07 (0,12) ^e	k. A.; < 0,05
keine Behandlung	56	k. A.	k. A.	-0,78 (0,16) ^e	
Kaldahl 1988					
<i>2 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + mWLT	66	k. A.	k. A.	-1,74 (0,12) ^e	-1,23 [-1,72; -0,74]; < 0,001 ^j
keine Behandlung	48	k. A.	k. A.	-0,51 (0,22) ^e	
Polansky 2003					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
SRP + mWLT	160 (29) ^f	3,3 (1,5)	3,05 ^f (1,1)	-0,25 (k. A.)	k. A.; k. A.
keine Behandlung	160 (29) ^f	2,9 (1,8)	2,76 ^f (1,1)	-0,14 (k. A.)	
GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus keine Behandlung					
Kaldahl 1988					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery)	69	k. A.	k. A.	-1,83 (0,13) ^e	-1,05 [-1,45; -0,65]; < 0,001 ^j
keine Behandlung	56	k. A.	k. A.	-0,78 (0,16) ^e	
Kaldahl 1988					
<i>2 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery)	66	k. A.	k. A.	-1,72 (0,14) ^e	-1,21 [-1,72; -0,70]; < 0,001 ^j
keine Behandlung	48	k. A.	k. A.	-0,51 (0,22) ^e	

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.
 b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.
 c: SE; Huber-White-Sandwich-Schätzer zur Berücksichtigung von Abhängigkeiten
 d: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; Wald-Test
 e: SE
 f: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)
 g: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn
 h: Bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; aus Kovarianzanalyse mit Adjustierung bez. Werten zu Studienbeginn
 i: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt
 j: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert anhand der Veränderungswerte
 GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SGD: supragingivales Debridement; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus

GMT vs. keine Behandlung
Attachmentlevel - nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

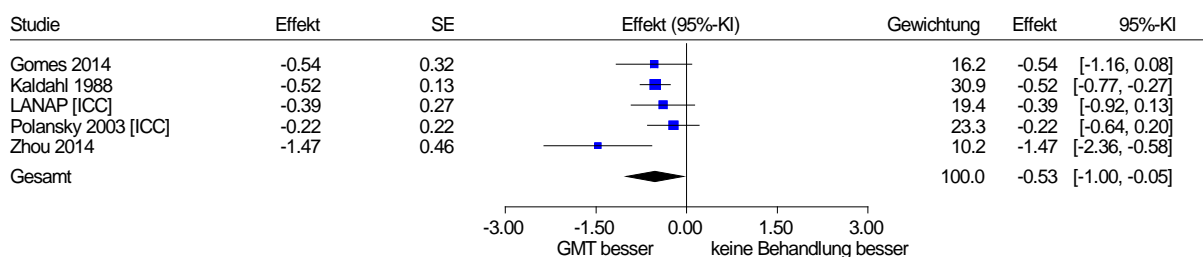


Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert. (Polansky 2003: n = 43 pro Behandlungsarm)

GMT vs. keine Behandlung
Attachmentlevel - nach 2 Jahren
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

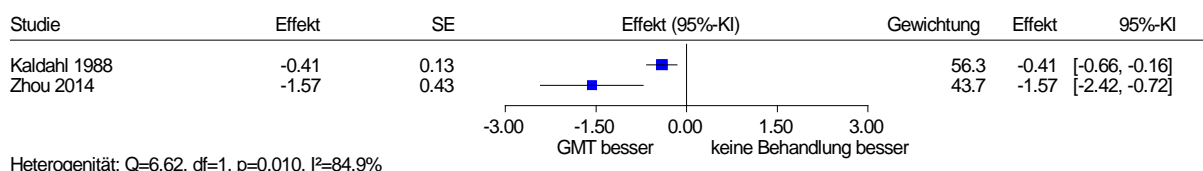


Abbildung 4 Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT versus keine Behandlung

GMT + mWLT versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT + mWLT versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 2 Studien mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Kaldahl 1988; Polansky 2003). Kaldahl 1988 lieferte außerdem Daten zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie.

Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate. Eine meta-analytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Aufgrund der beobachteten Heterogenität ($I^2 = 95,6\%$; $p < 0,001$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Nur für 1 der 2 Studien (Kaldahl 1988) zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der GMT mit ergänzender mWLT. Für Polansky 2003 ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Deswegen konnte nicht von gleichgerichteten Effekten gesprochen werden und es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre lagen Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: $-1,23 [-1,72; -0,74]$; $p < 0,001$; vgl. Tabelle 35).

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT + mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

GMT + mWLT vs. keine Behandlung
 Attachmentlevel - nach 12 Monaten
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

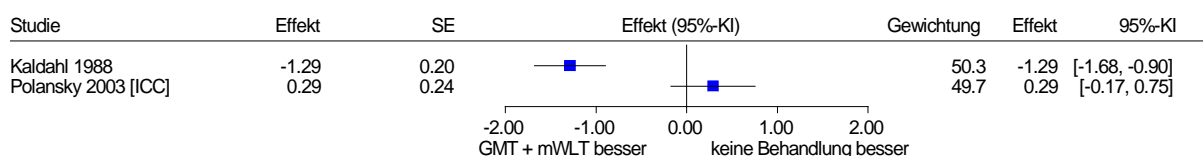


Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 1: GMT + mWLT versus keine Behandlung. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung

Für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988).

Für den Zeitpunkt 12 Monate ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,05 [-1,45; -0,65]; $p < 0,001$; vgl. Tabelle 35).

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,21 [-1,72; -0,70] $p < 0,001$; vgl. Tabelle 35).

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

A3.2.3.5 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

GMT versus keine Behandlung

Nur 1 Studie (LANAP) lieferte Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für den Vergleich GMT versus keine Behandlung. In keiner der beiden Behandlungsgruppen waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten.

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

A3.2.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

GMT versus keine Behandlung

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich daher ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse, die dem Hinweis auf den Endpunkt Attachmentlevel widersprachen.

Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Vergleich GMT versus keine Behandlung existiert ein Studienregistereintrag zu 1 potenziell relevanten Studie mit 12 Monaten Nachbeobachtung [127]. Die Studie war Anfang 2015 abgeschlossen worden. Das Manuskript wurde Ende 2017 zur Publikation angenommen, war jedoch zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht veröffentlicht. Diese Daten könnten theoretisch die 12-Monats-Ergebnisse zum Attachmentlevel noch ändern.

Da sich jedoch der endpunktübergreifende Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung aus den Ergebnissen des Attachmentlevels nach 2 Jahren ergibt, bleibt dieser davon unbeeinflusst. Daher wird der endpunktübergreifende Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung nicht unter Vorbehalt gestellt.

GMT + mWLT versus keine Behandlung

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse, die dem Anhaltspunkt für den Endpunkt Attachmentlevel widersprachen. Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender mWLT im Vergleich zu keiner Behandlung.

GMT + Osteoplastik versus keine Behandlung

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse, die dem Anhaltspunkt für den Endpunkt Attachmentlevel widersprachen. Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der GMT mit ergänzender Osteoplastik im Vergleich zu keiner Behandlung.

A3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2a – Laser

Es wurden 3 Vergleiche untersucht, für die insgesamt 9 Studien mit verwertbaren Ergebnissen eingeschlossen werden konnten.

- Laser versus GMT
(Krohn-Dale 2012, Lopes 2010, Schwarz 2003)
- GMT + Laser versus GMT
(Dilsiz 2014, Kelbauskiene 2011, Lai 2009, Lopes 2010, Qadri 2011, Sanz-Sanchez 2015).
- LANAP-Verfahren versus GMT
(LANAP)

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in der folgenden Tabelle 36 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 37 und die Interventionen in Tabelle 38.

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Rekrutierungs- zeitraum	Relevante Auswertungs- zeitpunkte	Endpunkte ^a
Laser versus GMT					
<i>Krohn-Dale 2012</i>	SM	15	Norwegen; 11/2007–09/2008	12 Monate	symptomatische Gingivitis: Blutung ^b CAL
<i>Schwarz 2003</i>	SM	20	Deutschland; k. A.	12 Monate 2 Jahre	symptomatische Gingivitis: GI CAL
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
<i>Dilsiz 2014</i>	SM	24	Türkei; k. A.	12 Monate	CAL
<i>Kelbauskiene 2011</i>	SM	30	Litauen; 03/2006–03/2008	12 Monate	CAL
<i>Lai 2009</i>	SM	16	Hongkong; k. A.	12 Monate	CAL
<i>Qadri 2011</i>	SM	30	Schweden; k. A.	20 Monate ^c	symptomatische Gingivitis: GI
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>	FM	40	Spanien; 12/2008–12/2009	12 Monate	CAL
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT					
<i>Lopes 2010</i>	SM	21	Brasilien; 2003–2005	12 Monate	CAL
LANAP-Verfahren versus GMT					
<i>LANAP</i>	SM	59	USA; 10/2010–03/2014	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI CAL UE
<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: Gingival Bleeding Index (gingivaler Blutungsindex) nach Ainamo und Bay 1975 [189]</p> <p>c: Mediane Nachbeobachtungszeit; die Zeiten lagen zwischen 12 und 39 Monaten.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Laser versus GMT					
<i>Krohn-Dale 2012c</i>					
ER:YAG-Laser	15	58 (9) ^d	20 / 80	ChP	0 (0)
SRP					
<i>Schwarz 2003c</i>					
ER:YAG-Laser	20	54 [28; 79] ^e	70 / 30	k. A. (fg)	0 (0)
SRP					
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
<i>Dilsiz 2014</i>					
SRP + KTP-Laser	24	41 (7)	54 / 46 ^f	ChP (k. A.)	0 (0)
SRP					
<i>Kelbauskiene 2011</i>					
SRP + Er,Cr:YSGG-Laser	30	k. A. [26; 58] ^e	47 / 53 ^f	ChP (1 bis md)	0 (0)
SRP					
<i>Lai 2009c</i>					
SGD + He-Ne-Laser	16 ^g	44 ^g [33; 57] ^e	87 / 13 ^h	ChP (md bis fg)	2 (13) ^{h, i}
SGD					
<i>Qadri 2011c</i>					
SRP + Nd:YAG-Laser	30	50 ^j [26; 70] ^{e, j}	57 / 43 ^{f, j}	ChP (md bis fg)	8 (27) ^f
SRP					
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>					
SRP +ER:YAG-Laser	19	49 [37; 71] ^e	63 / 37	ChP (1 bis md)	2 (11)
SRP	21	57 [39; 71] ^e	76 / 24	ChP (1 bis md)	1 (5)
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT					
<i>Lopes 2010c</i>					
ER:YAG-Laser	21	43 [31; 55] ^e	67 / 33	ChP	2 (10)
SRP + ER:YAG-Laser					
SRP					
LANAP-Verfahren versus GMT					
LANAP	59	k. A. (k. A.) ^k	47 / 53 ^f	ChP (fg)	2 (3)
SRP					

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2a – Laser)
(Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben
c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design.
d: eigene Berechnung aus individuellen Patientendaten
e: [Min; Max]
f: eigene Berechnung
g: s. o., relevante Abweichung zwischen den randomisierten Patienten und denen, für die die Baselineangaben vorliegen
h: Angaben beziehen sich auf die 14 ausgewerteten Patientinnen und Patienten.
i: zusätzlich ging 1 / 28 Site in der Kontrollgruppe verloren, da Zahn nach Trauma extrahiert werden musste
j: Angaben beziehen sich auf 22 ausgewertete Patientinnen und Patienten.
k: 51 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahre, 6 Patientinnen oder Patienten älter als 65 Jahre, 2 Patientinnen oder Patienten ohne Altersangabe.
AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; ER,CR:YSGG-Laser: Erbium/Chrom-dotierter Yttrium-Scandium-Gallium-Granat-Laser; fg: fortgeschritten; GMT: geschlossene mechanische Therapie; He-Ne-Laser: Helium-Neon-Laser; k. A.: keine Angabe; KTP-Laser: Kaliumtitanylphosphat-Laser; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); l: leicht; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis, Nd:YAG-Laser: Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: supragingivales Debridement; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich

Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Intervention	Vergleich
Laser versus GMT		
Krohn-Dale 2012	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: supragingivale Reinigung; MHI Therapie: Er:YAG-Laser mit deaktivierter Feedback-Option, Behandlung bis Wurzel gereinigt und geglättet Nachsorge: MHI und erneute Behandlung entsprechend Gruppenzuteilung zu Monat 3, 6, und 9	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: zunächst Ultraschall-Debridement, dann Wurzelglättung durch Handinstrumentierung Nachsorge: wie in Gruppe 1
Schwarz 2003	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: 4 Wochen vor Therapie MHI und supragingivale Zahnreinigung sowie zu Baseline Therapie: ER:YAG-Laserbehandlung, bis Wurzeloberflächen sauber und glatt erschienen Nachsorge: MHI + supragingivale Zahnreinigung nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP mit Handinstrumenten bis Wurzeloberflächen sauber und glatt erschienen Nachsorge: wie in Gruppe 1
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT		
Dilsiz 2014	Gruppe 1: SRP + KTP-Laser Vorbehandlung: MHI und supra- und subgingivales SRP mit Ultraschall Therapie: 7 Tage nach Vorbehandlung, subgingivales SRP mit Handinstrumenten bei allen Zähnen unter Lokalanästhesie bis Wurzeloberfläche gereinigt und geglättet erscheint, danach Spülung mit Kochsalzlösung, anschließend KTP-Laser Applikation, bestehend aus 2-mal 30 Sekunden Anwendung in beide Richtungen, sodass jeder Zahn 60 Sekunden bestrahlt wurde. Pause von 20 Sekunden zwischen beiden Anwendungen zur thermischen Relaxation des Weichteilgewebes. Nachsorge: professionelle Prophylaxe 4 und 8 Monate nach der Therapie	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, aber ohne Laserbehandlung
Kelbauskiene 2011	Gruppe 1: SRP + Er,Cr:YSGG-Laser Vorbehandlung: MHI und individuelle Anleitung für eine professionelle supragingivale Zahnreinigung Therapie: subgingivales SRP mit Ultraschall, anschließend Er,Cr:YSGG-Laser Applikation Nachsorge: MHI, individuelle Anleitung für eine professionelle supragingivale Zahnreinigung und supra-gingivales Scaling und Polieren 3 und 6 Monate nach Erstbehandlung	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, aber ohne Laserbehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2a – Laser) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Lai 2009</i>	Gruppe 1: SGD + He-Ne-Laser Nicht chirurgische parodontale Therapie: MHI; supra- und subgingivales Debridement; Low-Power-Lasertherapie mittels He-Ne-Laser Nachsorge: Erfassung des oralen Hygienezustands; bei Bedarf Remotivation; SGD wo ST \geq 5 mm	Gruppe 2: SGD nicht chirurgische parodontale Therapie sowie Nachsorge wie in Gruppe 1, aber ohne Laserbehandlung
<i>Qadri 2011</i>	Gruppe 1: SRP + Nd:YAG-Laser Therapie: SRP mit Handinstrumenten + Ultraschall an allen Zähnen des UK (außer Weisheitszähnen), danach Nd:YAG Applikation Nachsorge: k. A., Wiedervorstellung nach 1 Woche, nach 3 Monaten (Abfrage von UEs) und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten zur erneuten Messung (Minimum – Maximum: 12–39 Monate)	Gruppe 2: SRP Therapie: SRP mit Handinstrumenten + Ultraschall an allen Zähnen des UK (außer Weisheitszähnen) Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Sanz-Sanchez 2015</i>	Gruppe 1: SRP + ER: YAG-Laser Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP mit Ultraschall; 1 Woche später ER:YAG-Laser Applikation in initial moderaten und tiefen Taschen mit aktiviertem Feedback System Nachsorge: MH-Reinstruktionen, Zahnpolitur; Patienten mit CAL von \geq 2 mm an \geq 4 Zähnen oder mit parodontalem Abszess verließen die Studie und erhielten „standard periodontal therapy“.	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, aber ohne Laserbehandlung
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT		
<i>Lopes 2010^a</i>	Gruppe 1: ER:YAG-Laser Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: Lasertherapie, bis Wurzeloberfläche gereinigt und geglättet erscheint Nachsorge: wie in Gruppe 2 Gruppe 3: SRP + ER:YAG-Laser Vorbehandlung: wie in Gruppe 2 Therapie: wie in Gruppe 2; im Anschluss 30 Sekunden lang Laserbehandlung Nachsorge: wie in Gruppe 2	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: 6 Monate vor Behandlung 15- oder 30-Tage-Programm zur supragingivalen Plaquekontrolle; MH; Zahnreinigung zu Baseline Therapie: SRP (Handinstrumente) Nachsorge: wöchentliche Zahnreinigung nach Therapie für 4 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2a – Laser) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
LANAP-Verfahren versus GMT		
<i>LANAP^b</i>		
	Gruppe 1: LANAP-Verfahren: Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: lasergestütztes Entfernen von erkranktem Gewebe, ultraschallgestütztes Entfernen von Ablagerungen, Modifizierung des Knochens, Bildung eines Fibrinthrombus mittels Laser und Reattachment der Gingiva mittels Fibrinthrombus, Einschleifen von okklusalen Traumen	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: subgingivales Debridement mit Handinstrumenten (Scaler, Küretten)
a: Die Studie umfasste insgesamt 4 Studienarme, von denen nur die 3 genannten für diese Fragestellung relevant sind. b: Die Studie umfasste insgesamt 4 Studienarme, von denen nur die 2 genannten für diese Fragestellung relevant sind. CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); ER:YAG-Laser: Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; ER,CR:YSGG-Laser: Erbium/Chrom-dotierter Yttrium-Scandium-Gallium-Granat-Laser; GMT: geschlossene mechanische Therapie; He-Ne-Laser: Helium-Neon-Laser; k. A.: keine Angabe; KTP-Laser: Kaliumtitanylphosphat-Laser; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; Nd:YAG-Laser: Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; SGD: supragingivales Debridement; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Unterkiefer		

A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Laser versus GMT							
Krohn-Dale 2012	ja	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Schwarz 2003	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT							
Dilsiz 2014	ja	unklar	ja	nein	ja	ja	hoch
Kelbauskiene 2011	ja	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Lai 2009	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Qadri 2011	ja	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Sanz-Sanchez 2015	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT							
Lopes 2010	ja	unklar	nein	ja ^b / nein ^c	ja	ja	hoch
LANAP-Verfahren versus GMT							
LANAP	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Studie wurde als „single-masked“ bezeichnet, mit verblindetem Endpunkterheber.
b: für den Vergleich Laser + SRP versus SRP
c: für den Vergleich Laser versus SRP
GMT: geschlossene mechanische Therapie; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)

A3.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Es lagen verwertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten symptomatische Gingivitis: GI, symptomatische Gingivitis: Blutung, Attachmentlevel und unerwünschte Ereignisse vor.

A3.3.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

Laser versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen Lasertherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Schwarz 2003) für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor.

GMT + Laser versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden Lasertherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Quadri 2011) für den Auswertungszeitpunkt 20 Monate nach Therapie vor.

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Vergleich des alleinigen LANAP-Verfahrens mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (LANAP) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

In der folgenden Tabelle 40 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI dargestellt.

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Laser versus GMT						
Schwarz 2003	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
GMT + Laser versus GMT						
Quadri 2011	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
LANAP-Verfahren versus GMT						
LANAP	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^c
a: keine Angaben zu LTFU-Patientinnen und -Patienten b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); LTFU: Lost to Follow-up						

Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

Laser versus GMT

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse aus 1 Studie (Schwarz 2003) für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

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

GMT + Laser versus GMT

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse aus 1 Studie (Qadri 2011) für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den medianen Auswertungszeitpunkt 20 Monate (12 bis 39 Monate) nach Therapie. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der ergänzenden Lasertherapie.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Weitere Ergebnisse von anderen Endpunkten zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis lagen für die ergänzende Lasertherapie im Vergleich zur GMT nicht vor.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

LANAP-Verfahren versus GMT

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse aus 1 Studie (LANAP) für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen LANAP-Therapie im Vergleich zur GMT.

Weitere Ergebnisse von anderen Endpunkten zur Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis lagen für die alleinige LANAP-Therapie im Vergleich zur GMT nicht vor.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2a – Laser)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertung zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Laser versus GMT					
Schwarz 2003^b					
<i>12 Monate</i>					
ER:YAG-Laser	20	1,9 (0,6)	0,4 (0,3)	k. A.	-0,10 [-0,29; 0,09]; 0,298 ^c
SRP	20	1,9 (0,6)	0,5 (0,3)	k. A.	
Schwarz 2003^b					
<i>2 Jahre</i>					
ER:YAG-Laser	20	1,9 (0,6)	1,0 (0,6)	k. A.	-0,10 [-0,48; 0,28]; 0,60 ^c
SRP	20	1,9 (0,6)	1,1 (0,6)	k. A.	
GMT + Laser versus GMT					
Qadri 2011					
<i>20 Monate (mediane Nachbeobachtungszeit)</i>					
SRP + Nd:YAG-Laser	22	2,18 (0,62)	1,03 (0,52)	-1,15 (0,59)	-0,99 ^d [-1,39; -0,59] ^d ; < 0,001
SRP	22	1,97 (0,54)	1,80 (0,56)	-0,16 (0,72)	Hedges' g [95 %-KI]: -1,48 [-2,15; -0,80] ^d
LANAP-Verfahren versus GMT					
LANAP^e					
<i>12 Monate</i>					
LANAP-Verfahren	832 (57) ^f	2,48 (0,95)	k. A. (k. A.)	-1,29 (1,19)	-0,03 [-0,35; 0,29]; 0,855 ^g
SRP	823 (57) ^f	2,44 (0,96)	k. A. (k. A.)	-1,26 (1,20)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Gingivaler Index nach Loe und Silness [190] Score 0–3; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>c: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt</p> <p>d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) sowie Hedges' g [95 %-KI] anhand der Veränderungswerte</p> <p>e: Gingivaler Indexscore von 0–4; negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>f: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>g: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Veränderungswerte; Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messstellen pro Patientin oder Patienten mittels ICC (n = 106 pro Behandlungsarm)</p> <p>ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); ER:YAG-Laser: Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Nd:YAG-Laser: Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

A3.3.3.2 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Laser versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen Lasertherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Krohn-Dale 2012) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

In der folgenden Tabelle 42 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung dargestellt.

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Laser versus GMT						
Krohn-Dale 2012 ^a	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Gingival Bleeding Index (gingivaler Blutungsindex) nach Ainamo und Bay [189]: prozentualer Anteil von Zähnen mit Blutungen						
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Laser versus GMT

Tabelle 43 zeigt die Ergebnisse aus 1 Studie (Krohn-Dale 2012) für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung, hier gingivaler Blutungsindex (GBI) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

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

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Studie Auswertungszeitpunkt Behandlung	N ^a	Anzahl (%) Studienbeginn	Anzahl (%) Auswertungs- zeitpunkt	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
Laser versus GMT				
Krohn-Dale 2012^b				
<i>12 Monate (die 2 tiefsten, nicht nebeneinanderliegenden Zahnfleischtaschen pro Quadrant eingeschlossen)</i>				
ER: YAG Laser	30 (15) ^c	26 (86,7) ^d	22 (73,3) ^d	- ^e
SRP	30 (15) ^c	26 (86,7) ^d	25 (83,3) ^d	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Gingivaler Blutungsindex nach Ainamo und Bay [189]: prozentualer Anteil von Zähnen mit Blutungen</p> <p>c: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Ohne die Berücksichtigung der Abhängigkeiten ergibt sich bei eigener Berechnung ein OR [95 %-KI] von 0,55 [0,16; 1,93] und ein p-Wert von 0,527 (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Martin Andrés [191]).</p> <p>ER:YAG-Laser: Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>				

A3.3.3.3 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau ergab sich für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für die alleinige Lasertherapie oder das LANAP-Verfahren ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT.

A3.3.3.4 Endpunkt Attachmentlevel

Laser versus GMT

Für den Vergleich Laser versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit jeweils mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010 und Schwarz 2003). Zusätzlich lagen Daten aus 1 Studie für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie vor (Schwarz 2003).

GMT + Laser versus GMT

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit jeweils mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Dilsiz 2014, Kelbauskiene 2011, Lai 2009, Lopes 2010 und Sanz-Sanchez 2015).

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Vergleich LANAP-Verfahren (lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung) versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (LANAP).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

In der folgenden Tabelle 44 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung dargestellt.

Tabelle 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel
Fragestellung 2a – Laser)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Laser versus GMT						
Krohn-Dale 2012	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Schwarz 2003	hoch	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT						
Dilsiz 2014	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Kelbauskiene 2011	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Lai 2009	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
Sanz-Sanchez 2015	hoch	ja	nein ^d	ja	ja	hoch
Alleinige und ergänzende Laserbehandlung: Laser versus GMT + Laser versus GMT						
Lopes 2010	hoch	ja ^e / nein ^f	ja	ja	ja	hoch
LANAP-Verfahren versus GMT						
LANAP	hoch	ja	nein ^g	ja	ja	hoch
<p>a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>b: keine Angaben zu LTFU-Patientinnen und -Patienten</p> <p>c: wegen relevant hohen Anteils von nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %)</p> <p>d: weil sich der Anteil der nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>e: für den Vergleich Laser + SRP versus SRP</p> <p>f: für den Vergleich Laser versus SRP</p> <p>g: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); LTFU: Lost to Follow-up; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>						

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Laser versus GMT

Für den Vergleich Laser versus GMT lagen 3 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Krohn-Dale 2012, Lopes 2010, Schwarz 2003).

Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5

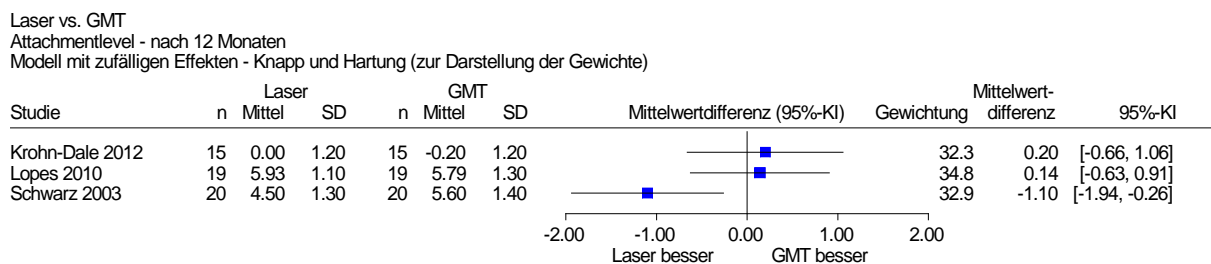
Studien eingeschlossen worden waren. Aufgrund der beobachteten Heterogenität ($I^2 = 66,7 \%$; $p = 0,0496$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Nur 1 Studie (Schwarz 2003) zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten der Lasertherapie. Die beiden anderen Studien zeigten keine statistisch signifikanten Effekte. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie lagen Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel aus 1 Studie vor (Schwarz 2003). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Lasertherapie (MD in Millimeter [95 %-KI]: $-0,90 [-1,54; -0,26]$; $p = 0,007$). Dieser Effekt war auch klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle lag (vgl. Tabelle 45).

Die Ergebnisse des Auswertungszeitpunktes 12 Monate nach Therapie widersprachen nicht dem Ergebnis des Auswertungszeitpunktes 2 Jahre nach Therapie.

Somit konnte in der Gesamtschau für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.



Heterogenität: $Q=6.01$, $df=2$, $p=0.050$, $I^2=66.7\%$

Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung;
 Fragestellung 2a: Laser versus GMT

Tabelle 45: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Laser versus GMT					
Krohn-Dale 2012 <i>12 Monate (die 2 tiefsten, nicht nebeneinanderliegenden Zahnfleischtaschen pro Quadrant eingeschlossen)</i>					
ER:YAG-Laser	15	12,0 (2,1)	12,0 (1,8)	0,0 (1,2)	k. A. [k. A.];
SRP	15	11,9 (2,7)	11,7 (2,8)	-0,2 (1,2)	0,533 ^c
Lopes 2010 <i>12 Monate (pro Patientin oder Patienten 4 nicht nebeneinanderliegende Sites mit Blutung auf Sondierung eingeschlossen, mit je 1 Site pro Behandlungsarm bzw. Quadrant)</i>					
ER:YAG-Laser	19	6,61 (1,1)	5,93 (1,1)	k. A.	k. A. [k. A.];
SRP	19	7,20 (1,3)	5,79 (1,3)	k. A.	k. A.
Schwarz 2003 <i>12 Monate (ausgewählte kontralaterale Zahnpaare mit positivem BOP-Befund, Konkrementen und Sondierungstiefe von > 4 mm)</i>					
ER:YAG-Laser	20	6,3 (1,1)	4,5 (1,3)	k. A.	k. A. [k. A.];
SRP	20	6,5 (1,0)	5,6 (1,4)	k. A.	< 0,001
Schwarz 2003 <i>2 Jahre (ausgewählte kontralaterale Zahnpaare mit positivem BOP-Befund, Konkrementen und Sondierungstiefe von > 4 mm)</i>					
ER:YAG-Laser	20	6,3 (1,1)	4,9 (1,0)	k. A.	-0,90 [-1,54;
SRP	20	6,5 (1,0)	5,8 (1,0)	k. A.	-0,26]; 0,007 ^d
Ergänzende Laserbehandlung: GMT + Laser versus GMT					
Dilsiz 2014 <i>12 Monate</i>					
SRP + KTP-Laser	62 (24) ^e	7,5 (0,72)	4,42 (0,78)	-3,08 (1,06)	k. A. [k. A.];
SRP	62 (24) ^e	7,38 (0,77)	5,08 (1,14)	-2,29 (1,16)	k. A.
Kelbauskiene 2011 <i>12 Monate (einwurzelige Zähne mit gingivaler Entzündung, positivem BOP-Befund, Konkrementen und Sondierungstiefe von 3-6 mm bei mindestens einer Site)</i>					
SRP + Er,Cr:YSGG-Laser	509 (30) ^f	4,47 (1,2)	2,8 (1,27)	-1,68 (1,36)	k. A. [k. A.];
SRP	579 (30) ^f	4,23 (0,92)	3,4 (1,19)	-0,84 (1,09)	k. A.
Lai 2009 <i>12 Monate (jeweils nur 2 Sites – je 1 Site Frontzahn und 1 Site Prämolare – pro Behandlungsarm und Patient eingeschlossen)</i>					
SGD + He-Ne-Laser	28 (14) ^f	k. A.	k. A.	-1,86 (1,41)	k. A. [k. A.];
SGD	27 (14) ^f	k. A.	k. A.	-2,11 (1,55)	0,72 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2a – Laser) (Fortsetzung)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Lopes 2010					
<i>12 Monate (pro Patientin oder Patienten 4 nicht nebeneinanderliegende Sites mit positivem BOP-Befund eingeschlossen, mit je 1 Site pro Behandlungsarm bzw. Quadrant)</i>					
SRP + ER:YAG-Laser	19	6,71 (1,4)	5,56 (1,4)	k. A.	k. A. [k. A.];
SRP	19	7,20 (1,3)	5,79 (1,3)	k. A.	k. A.
Sanz-Sanchez 2015					
<i>12 Monate (für SRP in beiden Gruppen alle Sites eingeschlossen, für Lasertherapie nur Sites mit Sondierungstiefe ≥ 4,5 mm eingeschlossen, Auswertung über alle Sites)</i>					
SRP + Er:YAG-Laser	17	3,8 (0,74)	3,44 (0,63)	-0,28 (0,44)	k. A. [k. A.];
SRP	20	3,77 (0,46)	3,57 (0,58)	-0,15 (0,41)	k. A.
LANAP-Verfahren versus GMT					
LANAP					
<i>12 Monate (Sites mit initial 5–6 mm Taschentiefe)</i>					
LANAP	445 (52) ^h	5,431 (1,301)	k. A. (k. A.)	-1,498 (1,638)	-0,07 [-0,57; 0,43]; 0,774 ⁱ
SRP	495 (52) ^h	5,364 (1,244)	k. A. (k. A.)	-1,425 (1,810)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: aus Varianzanalyse mit Messwiederholungen</p> <p>d: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>e: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>f: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>g: Bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Gruppen; es liegen auch Analysen aus einem GEE-Modell vor: -0,11 [-0,72; 0,51]; 0,737.</p> <p>h: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>i: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test); Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messstellen pro Patientin oder Patienten mittels ICC (n = 92 [LANAP] und n = 94 [SRP])</p> <p>BOP: Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung); ER:YAG-Laser; Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser; GEE: Generalized Estimate Equation Analysis; GMT: geschlossene mechanische Therapie; He-Ne-Laser: Helium-Neon-Laser; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KTP-Laser: Kaliumtitanylphosphat-Laser; LANAP: Laser-assisted new Attachment Procedure (Lasergestütztes Verfahren zur Bildung eines neuen Attachments, einschließlich lasergestützter chirurgischer Entfernung des Taschenepithels und Knochenmodifizierung); MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGD: supragingivales Debridement; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

GMT + Laser versus GMT

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 5 Studien vor (Dilsiz 2014, Kelbauskieni 2011, Lai 2009, Lopes 2010, Sanz-Sanchez 2015).

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da bedeutende Heterogenität vorlag ($I^2 = 64\%$; $p = 0,025$). Aufgrund der beobachteten Heterogenität ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt ebenfalls nicht plausibel. Nur 2 der 5 Studien zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt, mit einem Gesamtgewicht von $< 50\%$. Daher liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

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

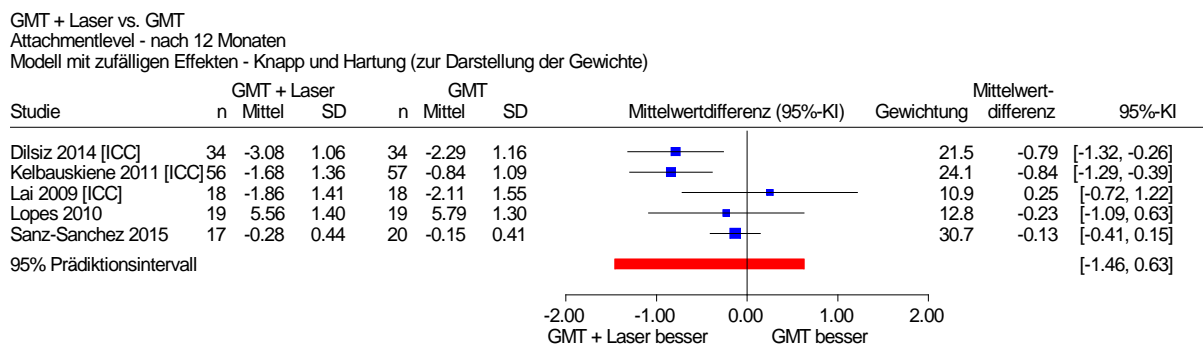


Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2a: GMT + Laser versus GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Vergleich LANAP-Verfahren versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (LANAP). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 45).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Vergleich LANAP-Verfahren versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (LANAP). In beiden Gruppen ergaben sich keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Somit konnte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

A3.3.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Laser versus GMT

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

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

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

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse für die anderen Endpunkte, die dem Anhaltspunkt zum Endpunkt Attachmentlevel widersprachen.

Somit konnte auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der alleinigen Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

GMT + Laser versus GMT

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT.

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse der anderen Endpunkte, die dem Anhaltspunkt zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI widersprachen.

Somit konnte auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Es existiert jedoch 1 Studie, die laut Registereintrag im August 2015 abgeschlossen wurde und deren Ergebnisse zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht vorliegen [137]. Es

liegen daher für die Nutzenbewertung für einen relevanten Anteil (15,56 %) der Ergebnisse keine Daten vor.

Somit wird der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Lasertherapie im Vergleich zu keiner Behandlung aufgrund möglichen Publikationsbias unter Vorbehalt gestellt.

LANAP-Verfahren versus GMT

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit konnte auch endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des LANAP-Verfahrens im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

A3.4 Ergebnisse zu Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie

Für den Interventionsbereich fotodynamische Therapie innerhalb der Fragestellung 2 konnten 6 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zu 2 Vergleichen eingeschlossen werden.

- GMT + PDT versus GMT
(Alwaeli 2015, Carvalho 2015, Lulic 2009, Petelin 2015, Tabenski 2016)
- GMT + Kombinationstherapie aus fotodynamischem Laser (PAT) und PDT versus GMT
(Giannelli 2012)

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

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist jeweils in der folgenden Tabelle 46 und in Tabelle 47 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen jeweils in Tabelle 48 und Tabelle 49, und die Interventionen jeweils in Tabelle 50 und Tabelle 51.

A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 46: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Rekrutierung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
<i>Alwaeli 2015</i>	SM	21 ^b	Jordanien; 02/2011–11/2012	12 Monate	CAL
<i>Carvalho 2015</i>	FM	38	Brasilien; 04/2010–08/2012	12 Monate	CAL
<i>Lulic 2009</i>	FM	10	Schweiz; 03/2005–07/2006	12 Monate	CAL
<i>Petelin 2015</i>	FM	27	Slowenien; 10/2010–06/2012	12 Monate	CAL
<i>Tabenski 2016</i>	FM	33 ^c	Deutschland; k. A.	12 Monate	symptomatische Gingivitis; Blutung (PBI) CAL
<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: Es bleibt unklar, ob alle 21 Patienten, die zustimmten, an der Studie teilzunehmen, auch randomisiert wurden. Insgesamt 16 Patienten schlossen die Studie erfolgreich ab.</p> <p>c: 3-armige Studie, aber nur 2 Behandlungsarme mit 15 beziehungsweise 18 Patienten sind für diese Fragestellung relevant.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); PDT: fotodynamische Therapie; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)</p>					

Tabelle 47: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Rekrutierung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT					
<i>Giannelli 2012</i>	SM	26	Italien, 01/2009–04/2010 ^b	12 Monate 4 Jahre	CAL
<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: genaue Dauer unklar, im genannten Zeitraum wurden die Patienten für die Studie ausgewählt („selected“)</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GMT: geschlossene mechanische Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PAT: fotoablativ Therapie; PDT: fotodynamische Therapie; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt)</p>					

Tabelle 48: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
<i>Alwaeli 2015</i>					
SRP + PDT	16 ^c	41 (13)	69 ^d / 31	ChP (k. A.)	0 (0)
SRP					
<i>Carvalho 2015</i>					
SRP + PDT	19	48 (10) ^e	61 ^d / 39	ChP (k. A.)	1 (5)
SRP + Sham-PDT	19	52 (8) ^e	37 ^d / 63	ChP (k. A.)	3 (16)
<i>Lulic 2009</i>					
SRP + PDT	5	56 [44; 74] ^f	40 / 60	ChP ^g	0 (0)
SRP + Sham-PDT	5	52 [40; 57] ^f	20 / 80	ChP ^g	0 (0)
<i>Petelin 2015</i>					
SRP (US) + PDT	9	47 [36; 59] ^f	44 / 56 ^b	ChP ^h	0 (0)
SRP (US)	9	51 [42; 64] ^f	56 / 44 ^b	ChP ^h	0 (0)
SRP (HI)	9	43 [37; 51] ^f	67 / 33 ^b	ChP ^h	0 (0)
<i>Tabenski 2016</i>					
SRP + PDT	15	54 [52; 56]	67 / 33	ChP (md bis fg)	0 (0)
SRP	15 ⁱ	57 [51; 59]	67 / 33	ChP (md bis fg)	0 (0)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung von Prozentangaben c: Es bleibt unklar, ob alle 21 Patienten, die zustimmten, an der Studie teilzunehmen, auch randomisiert wurden. Insgesamt 16 Patienten schlossen die Studie erfolgreich ab. d: Prozentzahlen aus der Publikation übernommen e Keine Angaben zum verwendeten Streuungsmaß, es wird davon ausgegangen, dass es sich um die SD handelt. f: [Min; Max] g: mit Resttaschen ≥ 5 mm h: mit Resttaschen ≥ 4 mm i: Anzahl der ausgewerteten Patienten. Aus den ursprünglich 18 randomisierten Patienten wurden 15 zufällig für die Auswertung ausgewählt.</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; fg: fortgeschritten; GMT: geschlossene mechanische Therapie; HI: Handinstrumente; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PDT: fotodynamische Therapie; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); US: Ultraschall; w: weiblich</p>					

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

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

Tabelle 50: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Intervention	Vergleich
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT		
<i>Alwaeli 2015</i>		
	Gruppe 1: SRP + PDT Vorbehandlung: SRP (Ultraschall); MHI Therapie: PDT in Kombination mit Photosensitizer (Phenothiazine Chloride), Nachsorge: MH-Remotivation	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: keine Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Carvalho 2015</i>		
	Gruppe 1: SRP + PDT Vorbehandlung: MHI, SRP Therapie: PDT mit Methylenblau als Photosensitizer 45 Tage nach SRP; Wiederholung nach 3, 6 und 9 Monaten nach initialer Behandlung Nachsorge: MH-Remotivation; Plaque- und Zahnsteinentfernung	Gruppe 2: SRP + Sham-PDT Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Sham-Laser-Behandlung wie in Gruppe 1, aber Salzlösung statt Methylenblau zur Taschenspülung, Laser nicht eingeschaltet Nachsorge: wie in Gruppe 1

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PDT) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Lulic 2009</i>	<p>Gruppe 1: SRP + PDT Vorbereitung: MHI Therapie: SRP an Sites mit ≥ 5 mm ST mit Handinstrumenten, gefolgt von PDT (Laser) inklusive Photosensitizer; Prozedur wurde wiederholt an Tag 0, 1, 2, 7 und 14. Nachsorge: MHI nach 1, 3, 6 und 12 Monaten sowie Prophylaxemaßnahmen (Zahnreinigung)</p>	<p>Gruppe 2: SRP + Sham-PDT Vorbereitung, Therapie und Nachsorge wie in Gruppe 1, jedoch war Laser in „light mode“, d. h. nicht kompatibel mit Photosensitizer (d. h., dass die PDT nicht wirksam war)</p>
<i>Petelin 2015</i>	<p>Gruppe 1: SRP (US) + PDT Vorbereitung: supragingivale Belagsentfernung an allen Zähnen 14 Tage vor Therapiebeginn Therapie: subgingivales Debridement (US), dann Kombitherapie mit US und anschließend 3 Mal PDT am 1., 3. und 7. Tag nach US-Therapie Nachsorge: 3, 6, 9 und 12 Monate nach Therapie: UPT der Resttaschen mit ≥ 4 mm Taschentiefe und positivem BOP-Befund</p>	<p>Gruppe 2: SRP (US) Vorbereitung: wie in Gruppe 1 Therapie: subgingivales Debridement (US), dann SRP (US) Nachsorge: wie in Gruppe 1</p> <p>Gruppe 3: SRP (HI) alle Therapieschritte wie in Gruppe 2, jedoch SRP mit Handinstrumenten</p>
<i>Tabenski 2016</i>	<p>Gruppe 1: SRP + PDT Vorbereitung: MHI, supragingivale Zahnreinigung, konservierende Therapie, Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne Therapie: SRP mit US und anschließend Gracey-Küretten; subgingivale Spülung mit 0,2 % CHX; PDT: nach Spülung mit 0,9 % NaCl-Lösung Behandlung mit Helbo-Laser an Zähnen mit Taschentiefen von ≥ 6 mm, Wiederholung der PDT nach 7 Tagen Nachsorge: nach 6 Wochen, 3, 6, 9 und 12 Monaten gegebenenfalls MHI, PZR, subgingivale Nachbehandlung nur bei massiven Entzündungszeichen</p>	<p>Gruppe 2: SRP Vorbereitung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP mit US und anschließend Gracey-Küretten, subgingivale Spülung mit 0,2 % CHX Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<p>BOP: Bleeding on Probing; CHX: Chlorhexidin; GMT: geschlossene mechanische Therapie; HI: Handinstrumente; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; NaCl: Natriumchlorid (Kochsalzlösung als Kontrollspülung); PDT: fotodynamische Therapie; PZR: professionelle Zahnreinigung; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe; UPT: unterstützende Parodontitistherapie; US: Ultraschall</p>		

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

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

A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist jeweils in Tabelle 52 und Tabelle 53 dargestellt.

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT							
Alwaeli 2015	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Carvalho 2015	ja	ja	ja	unklar	ja	ja	hoch
Lulic 2009	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Petelin 2015	unklar	unklar	unklar	nein	ja	ja	hoch
Tabenski 2016	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
GMT: geschlossene mechanische Therapie; PDT: fotodynamische Therapie							

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT							
Giannelli 2012	unklar	ja	ja	unklar	ja	ja	hoch
GMT: geschlossene mechanische Therapie; PAT: fotoablative Therapie; PDT: fotodynamische Therapie							

A3.4.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.4.3.1 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

GMT + PDT versus GMT

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung ist in Tabelle 54 dargestellt.

Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Tabenski 2016	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; PDT: fotodynamische Therapie						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

GMT + PDT versus GMT

Für den Vergleich GMT + PDT versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 55).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung und auch für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

Tabelle 55: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2b)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in % M [IQR]	Werte Auswer- tungszeit- punkt in % M [IQR]	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b in % M [IQR]	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Tabenski 2016^c					
<i>12 Monate insgesamt 4 Zähne mit Taschentiefe ≥ 6 mm und positivem BOP-Befund</i>					
SRP + PDT	15	7 [2;15]	3,5 [3; 8]	k. A.	-0,17 [-3,23; 2,89]; 0,912 ^d
SRP	15	6 [3;8]	4 [3; 8]		
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>c: Laut Publikation PBI nach Saxer et al. 1977 [128]; Score 0–4; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Blutung. Allerdings werden zum SBI nur Prozentangaben gemacht, bei denen unklar ist, wie sie berechnet wurden.</p> <p>d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Umrechnung der Mediane und Perzentile mittels der Formel von Wan 2014 [192]</p> <p>BOP: Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung); IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand; 25 % Perzentile und 75 % Perzentile); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M: Median; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); PDT: fotodynamische Therapie; SBI: Sulkusblutungsindex; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

A3.4.3.2 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

A3.4.3.3 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Attachmentlevel ist jeweils in Tabelle 56 und in Tabelle 57 dargestellt.

Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung, Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT						
Alwaeli 2015	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Carvalho 2015	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Lulic 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Petelin 2015	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Tabenski 2016	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
<p>a: Es ist unklar, ob alle 21 Patienten, die zustimmten, an der Studie teilzunehmen, auch randomisiert wurden; nach 1 Jahr hatten 16 Patienten (76,2 %) die Studie abgeschlossen. Der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, kann somit > 10 % betragen.</p> <p>b hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>c: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; PDT: fotodynamische Therapie</p>						

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

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

Ergebnisse zum Attachmentlevel

GMT + PDT versus GMT

Für den Vergleich GMT + PDT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Lulic 2009) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien vor (Alwaeli 2015, Carvalho 2015, Petelin 2015, Tabenski 2016).

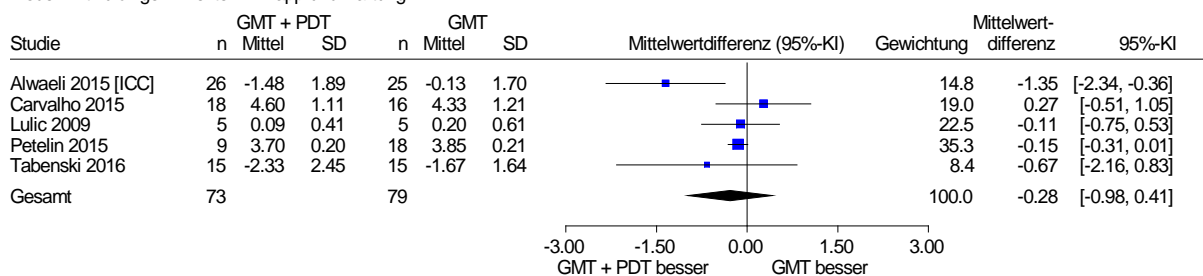
Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

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

Tabelle 58: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PDT)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende fotodynamische Therapie: GMT + PDT versus GMT					
Alwaeli 2015 <i>12 Monate (mindestens 4 und im Schnitt 4,25 Zähne pro Quadrant mit Attachmentverlust von ≥ 4 mm ausgewertet; davon mindestens je ein Prämolare und ein Molar pro Quadrant)</i>					
SRP + PDT	73 (16) ^c	9,22 (2,16)	7,74 (2,02)	-1,48 (1,89)	k. A. ^d
SRP	63 (16) ^c	9,0 (2,0)	8,87 (2,13)	-0,13 (1,7)	
Carvalho 2015 <i>12 Monate (alle erkrankten Messstellen mit Taschentiefe ≥ 4 mm)</i>					
SRP + PDT	18	5,56 (0,83)	4,60 (1,11)	-0,96 (k. A.)	k. A. [k. A.];
SRP + Sham-PDT	16	5,87 (1,39)	4,33 (1,21)	-1,54 (k. A.)	0,09 ^e
Lulic 2009 <i>12 Monate (alle erkrankten Messstellen mit Taschentiefe ≥ 5 mm)</i>					
SRP + PDT	5	6,70 (2,17)	6,79 (2,37)	0,09 (0,41)	k. A. [k. A.];
SRP + Sham-PDT	5	7,55 (1,73)	7,76 (1,66)	0,20 (0,61)	> 0,05 ^f
Petelin 2015 <i>12 Monate (unklar, ob Auswertung des gesamten Mundes; alle Zähne mit ≥ 4 mm scheinen behandelt worden zu sein)</i>					
SRP (US) + PDT	9	4,2 (0,3)	3,7 (0,2)	k. A.	k. A.
SRP (US)	9	4,3 (0,3)	3,7 (0,2)	k. A.	
SRP (HI)	9	4,7 (0,3)	4,0 (0,2)	k. A.	
SRP	18	4,5 (0,4)	3,9 (0,2)	k. A.	
Tabenski 2016 <i>12 Monate (insgesamt 4 Zähne mit Taschentiefe ≥ 6 mm und positivem BOP Befund)</i>					
SRP + PDT	15	10 [8;12] ^g	8 [6; 9] ^g	-2 [-4; -1] ^g	k. A.
SRP	15	8 [7;10] ^g	8 [5; 9] ^g	-1 [-3; -1] ^g	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: Anzahl randomisierter Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>d: p-Wert der Publikation bezieht sich auf die Messstellen und ist somit nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>e: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; aus Varianzanalyse</p> <p>f: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Mann-Whitney-Test</p> <p>g: Median (Q1; Q3)</p> <p>BOP: Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HI: Handinstrumente; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PDT: fotodynamische Therapie; Q1: 1. Quartil (0,25-Quartil); Q3: 3. Quartil (0,75-Quartil); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); US: Ultraschall; vs. versus</p>					

GMT + PDT vs. GMT
Attachmentlevel - nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.23$, $df=4$, $p=0.124$, $I^2=44.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.13, $p=0.324$, Tau(Paule-Mandel)=0.415

Abbildung 8: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; GMT + PDT versus GMT (Effektmaß: Mittelwertdifferenz); Fragestellung 2b: GMT + PDT versus GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

GMT + PAT + PDT versus GMT

Für den Vergleich der Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser (GMT + PAT + PDT) versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 4 Jahre nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Giannelli 2012, vgl. Tabelle 59).

Es zeigte sich zu beiden Zeitpunkten jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jeweils unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der Kombinationstherapie (GMT + PAT + PDT): Nach 12 Monaten wird unter der ergänzenden Kombinationstherapie PAT + PDT im Vergleich zur GMT ein im Mittel um 1,7 Millimeter größerer Attachmentgewinn erzielt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,70 [-2,27; -1,13]; $p < 0,001$). Dieser statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Effekt war mit einem im Mittel um 3,3 Millimeter größeren Attachmentgewinn (MD in Millimeter [95 %-KI]: -3,30 [-3,87; -2,73]; $p < 0,001$) zum Zeitpunkt 4 Jahre nach Therapie noch stärker ausgeprägt.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser im Vergleich zur GMT.

Tabelle 59: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2b – PAT + PDT)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt und (Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SE)	Werte Auswertungszeitpunkt in mm MW (SE)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SE)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser: GMT + PAT + PDT versus GMT					
Giannelli 2012 <i>12 Monate (anscheinend alle Zähne pro Quadrant eingeschlossen)</i>					
PAT + PDT + SRP	26	5,6 (0,2)	3,1 (0,2)	k. A.	-1,70 [-2,27; -1,13]; < 0,001 ^c
Sham-PAT + Sham-PDT + SRP	26	5,6 (0,2)	4,8 (0,2)	k. A.	
Giannelli 2012 <i>4 Jahre (anscheinend alle Zähne pro Quadrant eingeschlossen)</i>					
PAT + PDT + SRP	24	5,6 (0,2)	2,2 (0,2)	k. A.	-3,30 [-3,87; -2,73]; < 0,001 ^c
Sham-PAT + Sham-PDT + SRP	24	5,6 (0,2)	5,5 (0,2)	k. A.	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; t-Test; eigene Berechnung von 95 %-KI; keine Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen					
GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PAT: fotoablative Therapie; PDT: fotodynamische Therapie; SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

A3.4.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

GMT + PDT versus GMT

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

GMT + PAT +PDT versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden fotodynamischen Therapie im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Da keine Ergebnisse vorlagen, die dem Anhaltspunkt für den Endpunkt Attachmentlevel widersprachen, konnte auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

A3.5 Ergebnisse zu Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Modifizierte Widmanlappentechnik (mWLT)

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

- mWLT versus GMT
(Becker 2001, LANAP, Serino 2001, Wennström 1986)
- GMT + mWLT versus GMT
(Kaldahl 1988, Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981, Polansky 2003)

Chirurgische Taschenelimination (CTE)

- GMT + CTE versus GMT
(Knowles 1979)

Osteoplastik

- Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT
(Becker 2001)
- GMT + Osteoplastik versus GMT
(Kaldahl 1988)

Minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST)

- MIST versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST)
(Ribeiro 2011)

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in der folgenden Tabelle 60 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 61 und die Interventionen in Tabelle 62.

Tabelle 60: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
mWLT versus GMT					
<i>LANAP</i>	SM	59	USA, 10/2010–3/2014	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI CAL UE
<i>Serino 2001</i>	FM	64	Schweden, 1979–1985 ^b	12 Monate	Zahnverlust CAL
<i>Wennström 1986</i>	SM	16	Schweden, 1979–1980 ^b	5 Jahre	CAL
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT					
<i>Mdala 2012</i>	FM	231 ^c	USA / Schweden, 03/1999–01/2004	12 Monate 2 Jahre	CAL
<i>Pihlstrom 1981</i>	SM	17	USA, k. A.	12 Monate 3 Jahre	CAL
<i>Polansky 2003</i>	SM	29	Österreich, k. A.	17 Monate (12 Monate nach Therapie)	symptomatische Gingivitis: Blutung (PBI) CAL
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
<i>Becker 2001</i>	SM	16	USA, k. A.	12 Monate 5 Jahre	symptomatische Gingivitis: GI CAL
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT					
<i>Knowles 1979</i>	SM	82 ^d	USA, ab 07/1966 ^e	12 Monate 3 Jahre	CAL
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
<i>Kaldahl 1988</i>	SM	82	USA, k. A.	12 Monate 2 Jahre	CAL
Minimal invasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST (GMT)					
<i>Ribeiro 2013</i>	FM	29 ^f	Brasilien, 06/2008–12/2010	12 Monate	CAL

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.
b: Rekrutierungszeitraum
c: Angabe aus der Publikation von Goodson et al. 2012 [71]. Laut Mdala et al. 2012 [75] waren es 229 Patientinnen und Patienten. Diese Studie enthielt 8 Behandlungsarme, nur 2 davon sind für die Fragestellung 2 relevant, mit insgesamt 44 Patientinnen und Patienten.
d: Patienten mit abgeschlossener parodontaler Therapie, Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten unklar
e: Rekrutierungsbeginn
f: Laut Publikation wurden nur 28 Patientinnen und Patienten randomisiert; es ist unklar, wie es zu dieser Diskrepanz kommt.
CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CTE: chirurgische Taschenelimination; FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimal invasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimal invasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex); SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
mWLT versus GMT					
<i>LANAP^c</i>					
mWLT	59	k. A. (k. A.) ^d	47 / 53	ChP (fg)	8 (14)
GMT					
<i>Serino 2001</i>					
mWLT	32	46 (7)	43 / 57	k. A. (fg)	11 (34) ^e
SRP	32	44 (9)	52 / 48	k. A. (fg)	16 (50) ^e
<i>Wennström 1986^e juvenile Gruppe</i>					
mWLT	11	17 (2 ^f)	45 / 55	AgP ^g	0 (0)
SRP					
<i>Wennström 1986^e postjuvenile Gruppe</i>					
mWLT	5	27 (2 ^f)	80 / 20	AgP ^g	0 (0)
SRP					

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT					
<i>Mdala 2012^h</i>					
SRP + mWLT	27	48 (8)	43 / 57	ChP (md bis fg)	6 (22) ⁱ
SRP	28	46 (12)	48 / 52	ChP (md bis fg)	5 (18) ⁱ
<i>Pihlstrom 1981</i>					
SRP + mWLT	17	43 [22; 59] ^j	76 / 24	k. A. (md bis fg)	k. A.
SRP					
<i>Polansky 2003^c</i>					
Deep Scaling ^k + mWLT	29	55 [38; 75] ^j	72 / 28	ChP ^l	k. A.
Deep Scaling ^k					
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
<i>Becker 2001^c</i>					
mWLT					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	42 [30; 57] ^j	69 / 31	ChP ^l (md bis fg)	0 (0)
SRP					
mWLT versus GMT					
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + Osteoplastik versus GMT					
<i>Kaldahl 1988</i>					
SRP + mWLT					
SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery)	82	44 (k. A.)	37 / 63 ^b	ChP (md bis fg)	4 (5 ^b) 7 (9 ^b) ^m
SRP					
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT					
<i>Knowles 1979</i>					
SRP + mWLT					
SRP + CTE	82 ^o	40 (13)	k. A.	k. A.	18 (22) ^p
SRP ⁿ					

(Fortsetzung)

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP / ChP	Studienabbrecher, n (%) ^b
Minimalinvasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST (GMT)					
<i>Ribeiro 2013</i>					
MIST	14	45 (7)	57 / 43	ChP (md bis fg)	0 (0)
MINST (SRP)	15	45 (8)	69 / 31	ChP (md bis fg)	2 (13)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte).
b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben
c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design
d: 51 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahre, 6 Patientinnen und Patienten älter als 65 Jahre, 2 Patientinnen und Patienten ohne Altersangabe
e: für den Zeitraum der 13-jährigen Nachbeobachtung
f: eigene Berechnung von SD aus individuellen Patientendaten
g: Angabe in Publikation lautet juvenile und postjuvenile Parodontitis, entspricht AgP nach neuer Klassifikation.
h: Zum Teil diskrepante Angaben in den beiden Publikationen Mdala et al. 2012 [75] und Goodson et al. 2012 [71]; sofern Informationen aus beiden Publikationen vorlagen, wurden Angaben aus Mdala verwendet.
i: laut Goodson et al. 2012 [71]
j: [Min; Max]
k: tiefes (subgingivales) Scaling
l: Angabe in der Publikation lautet Erwachsenenparodontitis, entspricht ChP nach neuer Klassifikation
m: Studienabbrecher nach 2 Jahren
n: GMT hier SRP + subgingivale Kürettage
o: Patientinnen oder Patienten mit abgeschlossener parodontaler Therapie, Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten unklar
p: ausgehend von den 82 Patientinnen und Patienten, die die Behandlung abgeschlossen hatten
AgP: aggressive Parodontitis; ChP: chronische Parodontitis; CTE: chirurgische Taschenelimination;
fg: fortgeschritten; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; m: männlich;
Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie, d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis, SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich

Tabelle 62: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Intervention	Vergleich
mWLT versus GMT		
<i>LANAP^a</i>	Gruppe 1: mWLT + Osteoplastik Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: Zugangsoperation mittels mWLT; SRP unter Sicht (Ultraschall, Handinstrumente); Konturierung des Kieferkamms (Osteoplastik) vor Verschluss des Operationsgebietes	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: koronales Debridement mit Ultraschall und Handinstrumenten Therapie: subgingivales Debridement mit Handinstrumenten (Scaler, Küretten)
<i>Serino 2001</i>	Gruppe 1: mWLT Vorbehandlung: MHI Therapie: in 4 bis 6 Sitzungen chirurgische Behandlung innerhalb von 2 Monaten mit mWLT; Spülen mit 0,2 % CHX-Lösung ab 1. chirurgischer Behandlung 2-mal täglich für 2 Monate Nachsorge: 3- bis 4-mal im Jahr sorgfältige UPT: Plaque-Kontrolle; bei Bedarf MHI; Remotivation, erneute subgingivale Instrumentierung bei Zähnen mit Blutung auf leichte Sondierung und ST \geq 5 mm	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP in 4 bis 6 Sitzungen innerhalb von 2 Monaten; Spülen mit 0,2 % CHX-Lösung wie in Gruppe 1 Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Wennström 1986</i>	Gruppe 1: mWLT Therapie: mWLT; Anweisung zur Spülung mit CHX (0,2 %) 2-mal täglich für 60 Sekunden für die Dauer von 4 Wochen postoperativ Nachsorge: postoperativ PZR alle 4 Wochen für 6 Monate; im Anschluss PZR alle 3 Monate 2 Jahre postoperativ: Einstellen der Nachsorge und Übergabe der Patientinnen und Patienten in die Obhut ihrer Hauszahnärzte	Gruppe 2: SRP Therapie: zum Zeitpunkt des Nahtentfernens in Gruppe 1 (1 Woche postoperativ) SRP (geschlossene Behandlung); 3 Wochen später 2. Sitzung SRP (geschlossene Behandlung) Nachsorge: wie in Gruppe 1
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT		
<i>Mdala 2012^b</i>	Gruppe 1: SRP + mWLT Vorbehandlung: MHI, Triclosanzahnpasta, elektrische Zahnbürste Therapie: wie in Gruppe 2; zusätzlich nach 3 Monaten mWLT bei Spülung mit 0,12 % CHX-Lösung 2-mal täglich während und für 2 Wochen nach chirurgischer Therapie Nachsorge: nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten: MH-Kontrolle und MHI; beim 12-Monats-Recall SRP an Zähnen mit ST \geq 5 mm und Blutung bei Sondierung	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP in 4 Wochen, währenddessen Spülung mit 0,12 % CHX-Lösung 2-mal täglich Nachsorge: wie in Gruppe 1

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Pihlstrom 1981</i>	<p>Gruppe 1: SRP + mWLT Vorbereitung: wie in Gruppe 2, d. h. auch SRP durch Parodontologen Therapie: mWLT Nachsorge: wie in Gruppe 2</p>	<p>Gruppe 2: SRP Vorbereitung: MHI; okklusale Füllungstherapie oder Beseitigen von Überständen; SRP durch Parodontologen im Training Therapie: keine weitere Therapie Nachsorge: Recall zur Prophylaxe, unterschiedlich häufig, meist 3- bis 4-mal im Jahr; Remotivation; MHI; bei Blutung oder Pusentleerung aus Zahnfleischtaschen erfolgte Root planing; bei Therapieversagen erfolgten lokale chirurgische Maßnahmen.</p>
<i>Polansky 2003^c</i>	<p>Gruppe 1: Deep Scaling + mWLT Vorbereitung: MHI; supragingivales Scaling und Politur Therapie: Deep Scaling, dann mWLT d. h. offene Kürettage und Wurzelglättung; Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen. Nachsorge: MHI; Remotivation nach 3 und 6 Monaten</p>	<p>Gruppe 2: Deep Scaling Vorbereitung: wie in Gruppe 1 Therapie: Deep Scaling (geschlossene Behandlung) durch Dentalhygienikerin; Versorgung mit Teleskopprimärkronen bzw. Teleskopprothesen. Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT		
<i>Becker 2001</i>	<p>Gruppe 1: mWLT Vorbereitung: wie in Gruppe 2 Therapie: mWLT; SRP; Entfernung Granulationsgewebe Nachsorge: wie in Gruppe 2</p> <p>Gruppe 3 Osseous Surgery (Osteotomie, Ostektomie oder Osteoplastik) Vorbereitung: wie Gruppe 2 Therapie: interne Gingivektomie; Entfernung Granulationsgewebe; Osteotomie, Ostektomie oder Osteoplastik nach Bedarf Nachsorge: wie in Gruppe 2</p>	<p>Gruppe 2: SRP Vorbereitung: 2 Sitzungen à 1 Stunde MHI und SRP (gesamter Mund) durch Dentalhygienikerin; Baselineerhebung 4 Wochen nach Vorbereitung Therapie: 4–6 Wochen nach Baselineerhebung SRP für 1 Stunde / Sextant durch Parodontologen Nachsorge: 3-monatiges Recall; MH-Check und SRP, Zahnpolitur</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT+ mWLT versus GMT + CTE versus GMT		
<i>Knowles 1979</i>		
	<p>Gruppe 1: mWLT Vorbereitung: wie in Gruppe 2 Therapie: mWLT und OFD Nachsorge: wie in Gruppe 2</p> <p>Gruppe 3: CTE Vorbereitung: wie in Gruppe 2 Therapie: CTE Nachsorge: wie in Gruppe 2</p>	<p>Gruppe 2: subgingivale Kürettage Vorbereitung: MHI; SRP; okklusale Korrekturen Therapie: subgingivale Kürettage Nachsorge: Recall alle 3 Monate zur Prophylaxe</p>
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT+ mWLT versus GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT		
<i>Kaldahl 1988</i>		
	<p>Gruppe 1: SRP + mWLT Vorbereitung: Vorbereitung: MHI + SRP (Handinstrumente + Ultraschall) Therapie: mWLT Nachbehandlung: ab 3 Monate nach Therapie alle 3 Monate: subgingivale mechanische Therapie und Politur</p> <p>Gruppe 2: SRP + Osteoplastik (Osseous Surgery) Vorbereitung: wie in Gruppe 1 Therapie: Bildung eines Mukoperiostlappens mit anschließender Ostektomie. Bei Eröffnung der Furkation oder Gefährdung eines relevanten Anteils unterstützender Knochenstrukturen des Nachbarzahnes erfolgt entweder Wurzelaufpreparierung oder Extraktion der betroffenen Zähne Nachbehandlung: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: SRP Vorbereitung: wie in Gruppe 1 Therapie: Wurzelglättung (Handinstrumente + Ultraschall) Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Minimalinvasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST (GMT)		
<i>Ribeiro 2013</i>	<p>Gruppe 1: MIST Vorbehandlung: SRP; MHI + UPT (für 6 Monate) Therapie: Inzision an betroffenen Stellen (parodontale intraossäre Defekte) mit papillenschonender Technik; Bildung eines Mukoperiostlappens; SRP wie in Gruppe 2; Repositionierung des Lappens und passive interne Matratzennaht Nachsorge: wie in Gruppe 2; Nahtentfernung 10 Tage postoperativ</p>	<p>Gruppe 2: MINST (SRP) Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP mit Miniküretten und Ultraschall mit speziellen Ansätzen an betroffenen Sites (parodontale intraossäre Defekte) Nachsorge: Paracetamol alle 6 Stunden für 2 Tage bei Schmerz, Spülen mit 0,12 % CHX-Lösung 2-mal täglich für 15 Tage; Re-Assessment nach 15 Tagen, 30 Tagen, dann monatlich, einschließlich supragingivaler Prophylaxe</p>
<p>a: Die Studie umfasste insgesamt 4 Studienarme, von denen nur die 2 genannten für diese Fragestellung relevant sind. b: Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienarme, von denen nur die beiden genannten für diese Fragestellung relevant sind. c: Die Studie umfasste insgesamt 3 Studienarme, von denen nur die beiden genannten für diese Fragestellung relevant sind.</p> <p>CHX: Chlorhexidin; CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; OFD: Open Flap Debridement; PZR: professionelle Zahnreinigung; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); ST: Sondierungstiefe; UPT: unterstützende Parodontitistherapie</p>		

A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 63 dargestellt.

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
mWLT versus GMT							
LANAP	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Serino 2001	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	nein ^a	hoch
Wennström 1986	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
mWLT als Ergänzung GMT + mWLT versus GMT							
Mdala 2012	ja	unklar	nein	nein	nein ^b	ja	hoch
Pihlstrom 1981	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Polansky 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Chirurgische Maßnahmen: mWLT versus Osseous Surgery versus GMT							
Becker 2001	unklar ^c	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT+ CTE versus GMT							
Knowles 1979	ja	unklar	unklar	unklar	ja	nein ^d	hoch
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT+ Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT							
Kaldahl 1988	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Minimalinvasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST (GMT)							
Ribeiro 2013	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
<p>a: Intransparenter Patientenfluss. Aufgrund der Prozentangaben in Serino et al. 2001 [82] wird angenommen, dass zum 1-Jahres-Zeitpunkt in jeder der Gruppen 4 Patientinnen oder Patienten fehlen. Für die Patientinnen und Patienten, die bis zum 13-Jahres-Zeitpunkt die Studie abbrachen, gab es keine genauen Angaben zum Abbruchzeitpunkt.</p> <p>b: diskrepante Angaben in den Publikationen Mdala et al. 2012 [75] und Goodson et al. 2012 [71]</p> <p>c: Es wurde beschrieben, dass die Zuteilung der 3 Behandlungen auf den Ober- oder Unterkiefer per Münzwurf erfolgte, eine Angabe zur Zuteilung der Kieferhälften fehlt.</p> <p>d: intransparenter Patientenfluss</p> <p>CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht</p>							

A3.5.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.5.3.1 Endpunkt Zahnverlust

Für den Vergleich mWLT versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Serino 2001) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Zahnverlust

In der folgenden Tabelle 64 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Zahnverlust dargestellt.

Tabelle 64: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

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

Ergebnisse zum Zahnverlust

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Zum Endpunkt Zahnverlust lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Serino 2001) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (vgl. Tabelle 65). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

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

Tabelle 65: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i>	N ^a	Anzahl Zähne Studienbeginn MW (SD)	Anzahl Zähne Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Serino 2001					
12 Monate					
mWLT	28	18,7 (1,9)	18,2 (2,5)	k. A. (k. A.)	0,70
SRP	24	17,6 (2,5)	17,5 (2,6)	k. A. (k. A.)	[-0,72; 2,12]; 0,328 ^b
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: bezieht sich auf Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

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

A3.5.3.2 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

Für die Vergleiche der alleinigen mWLT mit der GMT und der Osteoplastik mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Becker 2001, LANAP) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

In Tabelle 66 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI dargestellt.

Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

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

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Modifizierte Widmanlappentechnik

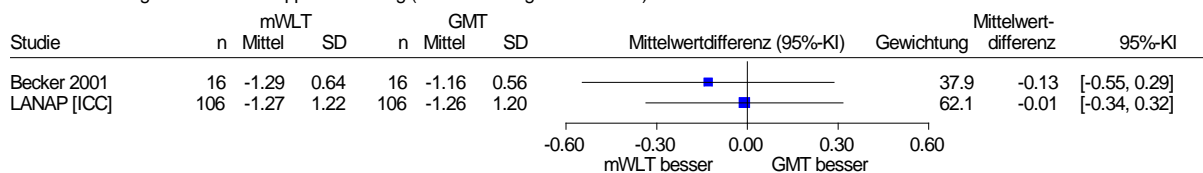
mWLT versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien vor (Becker 2001, LANAP; vgl. Tabelle 67).

Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

mWLT vs. GMT
 symptomatische Gingivitis/gingivaler Index - nach 12 Monaten
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.657$, $I^2=0\%$

Abbildung 9: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 67).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen Osteoplastik versus GMT lagen für die Auswertungszeitpunkte 12 Monate und 5 Jahre nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 67).

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

Tabelle 67: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Becker 2001^c <i>12 Monate</i>					
mWLT	16	1,98 (k. A.)	0,68 (k. A.)	-1,29 (0,64)	-0,13 [-0,56; 0,30]; 0,545 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,75 (k. A.)	-1,16 (0,56)	
Becker 2001^c <i>5 Jahre</i>					
mWLT	16	1,98 (k. A.)	0,54 (k. A.)	-1,43 (0,67)	-0,07 [-0,65; 0,51]; 0,806 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,56 (k. A.)	-1,36 (0,91)	
LANAP^e <i>12 Monate</i>					
mWLT	819 (57) ^f	2,42 (0,95)	k. A. (k. A.)	-1,27 (1,22)	
SRP	823 (57) ^f	2,44 (0,96)	k. A. (k. A.)	-1,26 (1,20)	k. A.
Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
Becker 2001^c <i>12 Monate</i>					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	2,02 (k. A.)	0,61 (k. A.)	-1,40 (0,74)	-0,24 [-0,71; 0,23]; 0,309 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,75 (k. A.)	-1,16 (0,56)	
Becker 2001^c <i>5 Jahre</i>					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	2,02 (k. A.)	0,43 (k. A.)	-1,58 (0,71)	-0,22 [-0,81; 0,37]; 0,452 ^d
Scaling	16	1,92 (k. A.)	0,56 (k. A.)	-1,36 (0,91)	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.					
c: Gingivaler Index nach Löe und Sillness 1963 [190]; Score 0–3: niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.					
d: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Veränderungswerte					
e: Gingivaler Indexscore von 0–4; negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.					
f: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)					
GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

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

A3.5.3.3 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Für den Vergleich der ergänzenden mWLT mit der GMT (GMT + mWLT versus GMT) lagen Daten zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung, gemessen mittels PBI [128], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

In Tabelle 68 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung, gemessen über den PBI, dargestellt.

Tabelle 68: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT						
Polansky 2003 ^a	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
a: PBI GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; PBI: Papillary Bleeding Index (Papillenblutungsindex)						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Modifizierte Widmanlappentechnik

GMT + mWLT versus GMT

Tabelle 69 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung, gemessen mittels PBI.

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung (PBI) lagen Ergebnisse für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Polansky 2003) vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

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

Tabelle 69: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Papillenblutungsindex) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
GMT + mWLT versus GMT					
Polansky 2003^c					
<i>17 Monate (12 Monate nach Therapie)</i>					
Deep Scaling ^d + mWLT ^e	29	2,2 (1,0)	0,8 ^f (0,7)	-1,4 (k. A.)	0,10 [-0,24; 0,44]; 0,561 ^g
Deep Scaling ^d	29	2,4 (1,1)	0,7 ^f (0,6)	-1,7 (k. A.)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einer Reduzierung der Symptomatik.</p> <p>c: Index nach Saxer et al. 1977 [128]; Score 0–4; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>d: tiefes (subgingivales) Scaling</p> <p>e: offene Kürettage und Root planing (Wurzelglättung)</p> <p>f: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn</p> <p>g: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); vs.: versus</p>					

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

A3.5.3.4 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT (mechanische Therapie nach chirurgischer Aufklappung unter Verwendung der mWLT), der ergänzenden mWLT oder der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

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

A3.5.3.5 Endpunkt Attachmentlevel

Für alle 6 Vergleiche lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus insgesamt 10 Studien vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

In der folgenden Tabelle 70 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 70: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mWLT versus GMT						
LANAP	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Serino 2001	hoch	unklar	unklar ^b	ja	ja	hoch
Wennström 1986	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT						
Mdala 2012	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Pihlstrom 1981	hoch	unklar	nein ^c	ja	ja	hoch
Polansky 2003	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Chirurgische Maßnahmen mWLT versus Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT						
Becker 2001	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + CTE versus GMT						
Knowles 1979	hoch	unklar	nein ^d	ja	ja	hoch
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + mWLT versus GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT						
Kaldahl 1988	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^e
Minimalinvasive chirurgische Maßnahmen: MIST versus MINST (GMT)						
Ribeiro 2013	hoch	ja	nein ^f	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

<p>a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>b: fehlende Angaben zum Umgang mit Lost-to-Follow-up-Patienten in relevantem Umfang (> 10 %)</p> <p>c: Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, zudem wurden 31 Zähne von insgesamt 4 Patientinnen und Patienten aus dem SRP-Behandlungsarm nachbehandelt und aus der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p>d: Es fehlen Angaben zur Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in den Behandlungsgruppen. Zum 12-Monats-Zeitpunkt liegt ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vor. Zum 3-Jahres-Zeitpunkt ist ein relevant hoher Anteil von Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen (> 10 %). Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten sind nicht verwertbar, da entweder sich der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterschied (> 5 Prozentpunkte) oder mehr als 30 % der randomisierten Patienten nicht in die Auswertung eingingen.</p> <p>e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>f: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITT: Intention to treat; MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>
--

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Modifizierte Widmanlappentechnik

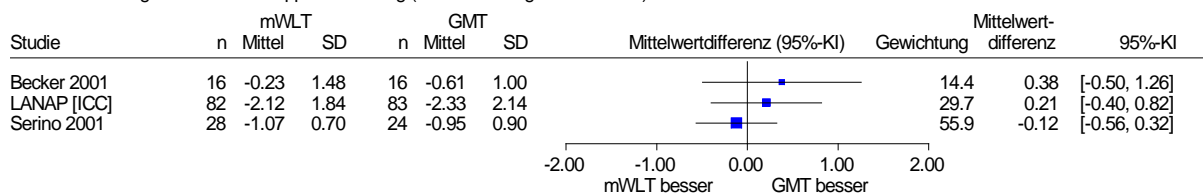
mWLT versus GMT

Für den Vergleich der alleinigen mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien vor (Becker 2001, LANAP, Serino 2001; vgl. Tabelle 71)

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt.

Somit konnte für den Vergleich mWLT versus GMT für Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

mWLT vs. GMT
Attachmentlevel - nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=1.38$, $df=2$, $p=0.503$, $I^2=0\%$

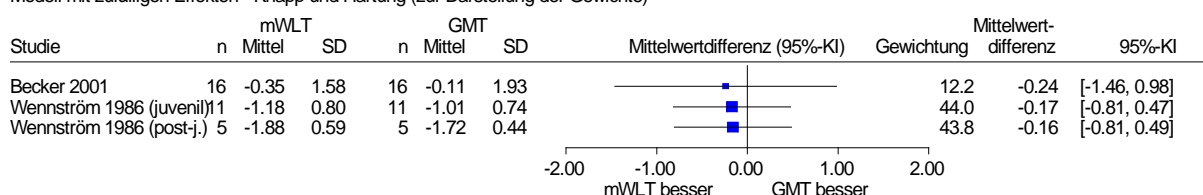
Abbildung 10: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien mit insgesamt 3 Patientenkollektiven vor (Becker 2001, Wennström 1986, juvenile Patientinnen und Patienten und Wennström 1986, postjuvenile Patientinnen und Patienten; vgl. Tabelle 71).

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Keine der 2 beziehungsweise 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt.

Somit konnte für den Vergleich mWLT versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

mWLT vs. GMT
Attachmentlevel - nach 5 Jahren
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=2$, $p=0.993$, $I^2=0\%$

Abbildung 11: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 5 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 2c: mWLT vs. GMT. post-j.: postjuvenil

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

Tabelle 71: Ergebnisse zum Attachmentlevel: mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT versus GMT					
Becker 2001					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm; keine Frontzähne)</i>					
mWLT	16	6,12 (k. A.)	5,89 (k. A.)	-0,23 (1,48)	k. A.
Scaling	16	6,15 (k. A.)	5,54 (k. A.)	-0,61 (1,00)	
Becker 2001					
<i>5 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm; keine Frontzähne)</i>					
mWLT	16	6,12 (k. A.)	5,77 (k. A.)	-0,35 (1,58)	k. A.
Scaling	16	6,15 (k. A.)	6,00 (k. A.)	-0,11 ^c (1,93)	
LANAP					
<i>12 Monate (Sites mit initial ≥ 7 mm Taschentiefe)</i>					
mWLT	224 (51) ^d	7,737 (1,586)	k. A. (k. A.)	-2,120 (1,840)	k. A.
SRP	239 (51) ^d	7,528 (1,751)	k. A. (k. A.)	-2,330 (2,137)	
Serino 2001					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 6 mm; nur Frontzähne und Prämolaren eingeschlossen)</i>					
mWLT	28	k. A.	k. A.	-1,07 (0,7)	k. A.
SRP	24	k. A.	k. A.	-0,95 (0,9)	
Wennström 1986					
<i>juvenile Gruppe</i>					
<i>5 Jahre (alle erkrankten Sites eingeschlossen)</i>					
mWLT	11	k. A.	k. A.	-1,18 (0,80)	k. A.
SRP	11	k. A.	k. A.	-1,01 (0,74)	
Wennström 1986					
<i>postjuvenile Gruppe</i>					
<i>5 Jahre (alle erkrankten Sites eingeschlossen)</i>					
mWLT	5	k. A.	k. A.	-1,88 (0,59)	k. A.
SRP	5	k. A.	k. A.	-1,72 (0,44)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: unerklärte Diskrepanz in der Mittelwertdifferenz zu den Angaben für Studienbeginn und Auswertungszeitpunkt</p> <p>d: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

GMT + mWLT versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden mWLT versus GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien vor (Kaldahl 1988, Knowles 1979, Mdala 2012, Pihlstrom 1981 und Polansky 2003; vgl. Tabelle 72).

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte wegen bedeutender Heterogenität nicht ($I^2 = 76,3\%$; $p = 0,002$). Aus demselben Grunde ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt ebenfalls nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Das Prädiktionsintervall schließt die Irrelevanzschwelle mit ein. 2 der 5 Studien zeigen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der alleinigen GMT (Mdala 2012 und Polansky 2003), jedoch nur bei 1 Studie (Mdala 2012) war der Effekt auch klinisch relevant (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle). Daher liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

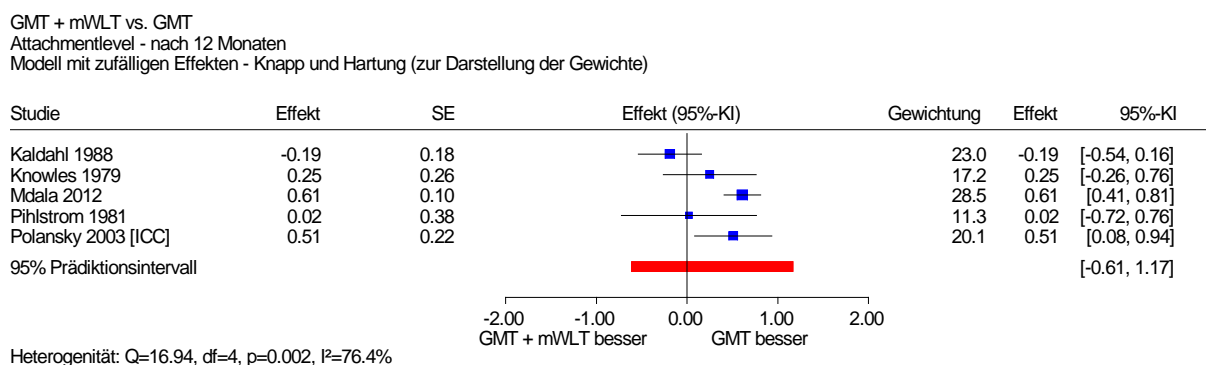


Abbildung 12: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2c: GMT + mWLT vs. GMT. [ICC]: Fallzahl mittels ICC adjustiert

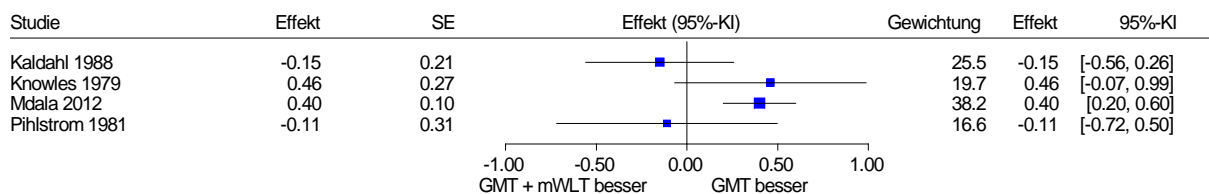
Für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 3 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien vor (Kaldahl 1988, Knowles 1979, Mdala 2012 und Pihlstrom 1981; vgl. Tabelle 72).

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 3 Jahre nach Therapie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und

Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Nur 1 der 4 Studien (Mdala 2012) zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der alleinigen GMT. Daher liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit konnte für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 3 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

GMT + mWLT vs. GMT
Attachmentlevel - nach 2-3 Jahren
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=7.68$, $df=3$, $p=0.053$, $I^2=61.0\%$

Abbildung 13: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2–3 Jahre nach Behandlung;
Fragestellung 2c: GMT + mWLT vs. GMT

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

Tabelle 72: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT
(Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
mWLT als Ergänzung: GMT + mWLT vs. GMT					
Kaldahl 1988					
<i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + mWLT	71	k. A.	k. A.	-2,07 (0,12 ^c)	k. A.
SRP	71	k. A.	k. A.	-1,88 (0,13 ^c)	
Kaldahl 1988					
<i>2 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm und gegebenenfalls Nachbarzähne)</i>					
SRP + mWLT	66	k. A.	k. A.	-1,74 (0,12 ^c)	k. A.
SRP	68	k. A.	k. A.	-1,59 (0,17 ^c)	
Knowles 1979					
<i>12 Monate (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
SRP + mWLT	38	k. A.	k. A.	-0,43 (1,31)	k. A.
SRP ^d	49	k. A.	k. A.	-0,68 (1,12)	
Knowles 1979					
<i>3 Jahre (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
SRP + mWLT	29	k. A.	k. A.	0,02 (1,17)	k. A.
SRP ^d	39	k. A.	k. A.	-0,44 (1,04)	
Mdala 2012					
<i>12 Monate (nur Messstellen mit einer Sondierungstiefe ≥ 5 mm eingeschlossen)</i>					
SRP + WLT	Messstellen von 21 Personen	6,4 (2,2)	k. A.	k. A.	0,61 [0,40; 0,80] ^e ; k. A.
SRP	Messstellen von 23 Personen	6,7 (2,8)	k. A.	k. A.	
Mdala 2012					
<i>2 Jahre (nur Messstellen mit einer Sondierungstiefe ≥ 5 mm eingeschlossen)</i>					
SRP + mWLT	Messstellen von 21 Personen	6,4 (2,2)	k. A.	0,64 (0,19 ^c)	0,40 [0,20; 0,60] ^e ; k. A.
SRP	Messstellen von 23 Personen	6,7 (2,8)	k. A.	0,92 (0,21 ^c)	

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + mWLT versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Pihlstrom 1981					
<i>12 Monate (Messstellen mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm)</i>					
SRP + mWLT	12	5,96 (k. A.)	5,05 (k. A.)	k. A. ^f	0,02(0,38 ^c);
SRP	12	6,25 (k. A.)	5,03 (k. A.)	k. A. ^f	0,97 ^g
Pihlstrom 1981					
<i>3 Jahre (Messstellen mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm)</i>					
SRP + mWLT	11	5,96 (k. A.)	4,94 (k. A.)	k. A. ^f	-0,11 (0,31 ^c);
SRP	11	6,25 (k. A.)	5,05 (k. A.)	k. A. ^f	0,73 ^g
Polansky 2003					
<i>17 Monate bzw. 12 Monate nach Behandlung</i>					
Deep Scaling ^h + mWLT	160 (29) ⁱ	3,3 (1,5)	3,05 ^j (1,1)	-0,25 (k. A.)	k. A.
Deep Scaling ^h	160 (29) ⁱ	2,6 (1,2)	2,54 ^j (0,9)	-0,06 (k. A.)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: SE</p> <p>d: SRP + subgingivale Kürettage</p> <p>e: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; aus hierarchischer linearer Regressionsanalyse auf Messstellen-Ebene zum Vergleich von insgesamt 8 Behandlungen unter Verwendung von Messungen an 5 Zeitpunkten; adjustiert bezüglich Charakteristika zu Studienbeginn</p> <p>f: Es liegen keine numerischen Angaben vor; Angaben aus Abbildungen wurden nicht extrahiert.</p> <p>g: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; t-Test</p> <p>h: tiefes (subgingivales) Scaling</p> <p>i: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>j: eigene Berechnung aus Wert zu Studienbeginn und Veränderung seit Studienbeginn</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination mit der GMT (GMT + CTE versus GMT) lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Knowles 1979; vgl. Tabelle 73). Es ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt zugunsten der

alleinigen GMT (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt oberhalb der 0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle).

Somit ergab sich für den Vergleich GMT + CTE versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 3 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + CTE versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Knowles 1979; vgl. Tabelle 73). Es ergab sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Effekt (0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle liegt innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls) zugunsten der alleinigen GMT.

Somit ergab sich für den Vergleich GMT + CTE versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 3 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + CTE versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden chirurgischen Taschenelimination im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 73: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + chirurgische Taschenelimination versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + CTE versus GMT					
Knowles 1979 <i>12 Monate (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
SRP + CTE	59	k. A.	k. A.	-0,09 (1,16)	0,59 [0,15; 1,03]; 0,009 ^d
SRP ^c	49	k. A.	k. A.	-0,68 (1,12)	
Knowles 1979 <i>3 Jahre (alle Zähne eingeschlossen)</i>					
SRP + CTE	55	k. A.	k. A.	0,06 (1,14)	0,50 [0,04; 0,96]; 0,033 ^d
SRP ^c	39	k. A.	k. A.	-0,44 (1,04)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn (Baseline) und zum Auswertungszeitpunkt bzw. zur Veränderung können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: SRP + subgingivale Kürettage</p> <p>d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und p-Werts (t-Test)</p> <p>CTE: chirurgische Taschenelimination; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Für den Vergleich der Osteoplastik mit der GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 74).

Somit ergab sich für den Vergleich Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich Osteoplastik versus GMT Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Becker 2001). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 74).

Somit ergab sich für den Vergleich Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 5 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

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

Tabelle 74: Ergebnisse zum Attachmentlevel: Osteoplastik versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
Becker 2001 <i>12 Monate (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm; keine Frontzähne)</i>					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	5,64 ^c (k. A.)	5,05 (k. A.)	-0,59 (1,77)	0,02 [-1,02; 1,06]; 0,969 ^d
Scaling	16	6,15 (k. A.)	5,54 (k. A.)	-0,61 (1,00)	
Becker 2001 <i>5 Jahre (Sites mit initialer Taschentiefe von ≥ 7 mm; keine Frontzähne)</i>					
Osteoplastik (Osseous Surgery)	16	5,65 ^c (k. A.)	5,11 (k. A.)	-0,53 (2,64)	-0,42 [-2,09; 1,25]; 0,611 ^d
Scaling	16	6,15 (k. A.)	6,00 (k. A.)	-0,11 ^e (1,93)	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn. c: Diskrepanz zwischen 1- und 5-Jahres-Werten d: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Veränderungswerte e: unerklärte Diskrepanz in der Mittelwertdifferenz zu den Angaben für Studienbeginn und Auswertungszeitpunkt GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); vs.: versus					

GMT + Osteoplastik versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden Osteoplastik mit der GMT lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnis-sicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 75).

Somit ergab sich für den Vergleich der GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie lagen für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel Daten mit mäßiger

qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Kaldahl 1988). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 75).

Somit ergab sich für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT.

In der Gesamtschau konnte für den Vergleich GMT + Osteoplastik versus GMT für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 75: Ergebnisse zum Attachmentlevel: GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SE)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SE)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SE)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung: GMT + Osteoplastik (Osseous Surgery) versus GMT					
Kaldahl 1988 <i>12 Monate (Sites mit initial ≥ 7 mm Taschentiefe und gegebenenfalls deren Nachbarzähne)</i>					
SRP + Osteoplastik	69	k. A.	k. A.	-1,83 (0,13)	0,05 [-0,31; 0,41]; 0,786 ^c
SRP	71	k. A.	k. A.	-1,88 (0,13)	
Kaldahl 1988 <i>2 Jahre (Sites mit initial ≥ 7 mm Taschentiefe und gegebenenfalls deren Nachbarzähne)</i>					
SRP + Osteoplastik	66	k. A.	k. A.	-1,72 (0,14)	-0,13 [-0,56; 0,30]; 0,555 ^c
SRP	68	k. A.	k. A.	-1,59 (0,17)	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.					
b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.					
c: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert anhand der Veränderungswerte					
GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

Minimalinvasive chirurgische Therapie

MIST versus MINST

Zum Endpunkt Attachmentlevel lagen für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Ribeiro 2011). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 76).

Somit konnte für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der minimalinvasiven chirurgischen Therapie im Vergleich zur minimalinvasiven nicht chirurgischen Therapie (MINST) abgeleitet werden.

Tabelle 76: Ergebnisse zum Attachmentlevel: minimalinvasive chirurgische Therapie (MIST) versus minimalinvasive nicht chirurgische Therapie (MINST) (Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
MIST versus MINST (GMT)					
Ribeiro 2013^c					
<i>12 Monate</i>					
MIST	14	10,73 (1,56)	7,93 (1,52)	-2,80 (1,14)	-0,22 [-1,12; 0,68]; 0,619 ^d
MINST (SRP)	13	11,25 (2,11)	8,67 (1,79)	-2,58 (1,13)	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn. c: CAL ist hier relativer CAL, gemessen mithilfe eines Stents. d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und p-Werts (t-Test) basierend auf den Veränderungswerten CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MINST: Minimal invasive nonsurgical Therapy (minimalinvasive nicht chirurgische Therapie; d. h. GMT mit kleinen Handinstrumenten); MIST: Minimal invasive surgical Therapy (minimalinvasive chirurgische Therapie); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

A3.5.3.6 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

Nur 1 Studie (LANAP) lieferte verwertbare Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für den Vergleich mWLT versus GMT. In keiner der beiden Behandlungsgruppen waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten.

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

A3.5.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Modifizierte Widmanlappentechnik

mWLT versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

GMT + mWLT versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Chirurgische Taschenelimination

GMT + CTE versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT.

Osteoplastik

Osteoplastik versus GMT

Für die Endpunkte symptomatische Gingivitis: GI und Attachmentlevel konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen Osteoplastik im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

GMT + Osteoplastik versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Minimalinvasive chirurgische Therapie

MIST versus MINST

Für den Endpunkt Attachmentlevel konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der minimalinvasiven chirurgischen Therapie (MIST) im Vergleich zur minimalinvasiven nicht chirurgischen Therapie (MINST; entspricht GMT) abgeleitet werden.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der MIST im Vergleich zur MINST.

A3.6 Ergebnisse zu Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

In Fragestellung 2d werden nicht antibiotische Prüfinerventionen im Vergleich zur GMT betrachtet, welche weder zur Lasertherapie noch zur fotodynamischen Therapie noch zu den chirurgischen Maßnahmen zu zählen sind. Insgesamt wurden 8 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zu 6 unterschiedlichen Maßnahmen als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Folgende Vergleiche wurden untersucht:

- GMT+ EMD versus GMT:
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung zur GMT versus GMT (Giannopoulou 2006 [88,95])
- GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung:
individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (Individually tailored oral Health educational Programme – ITOHEP) als Ergänzung zur GMT, basierend auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und bestehend auf 7 Komponenten, wie in der Publikation Jönsson 2009 [93] beschrieben (Jönsson 2014 [91-93])
- GMT + Irrigation mit Antiseptikum versus GMT + Kontrolllösung (NaCl):
Nach SRP werden die Taschen mit einer Chlorhexidinlösung oder Povidon-Jod-Lösung gespült (Krück 2012 [94]), beziehungsweise mit einer Natriumhypochlorit-Lösung (Bizzarro 2016 [85]).
- Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver versus GMT (Müller 2014 [96])
- GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT:
Nach SRP wird die Tasche zunächst mit einem CHX-Gel behandelt und anschließend eine Mundspülung mit CHX-Lösung für 2 Monate durchgeführt (Santos 2013 [97])
- GMT + HBO₂ versus GMT:
Die Patientinnen und Patienten werden zusätzlich zur GMT mit der hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt (Chen 2002 [86], Chen 2012 [87]).

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

Tabelle 77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungs- zeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT					
<i>Gianno- poulou 2006</i>	SM	16	Schweiz; 01/2000–12/2000 ^b	12 Monate	CAL
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
<i>Jönsson 2014</i>	FM	113	Schweden; 03/2006–03/2007 ^b	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI QoL
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
<i>Krück 2012</i>	FM	51	Deutschland; 2006–2009 ^c	12 Monate	CAL
<i>Bizzarro 2016</i>	FM	56 ^d	Niederlande; 05/2008–04/2013	12 Monate	CAL
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
<i>Müller 2014</i>	SM	50	Schweiz; 09/2011–11/2012	12 Monate	CAL
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
<i>Santos 2013</i>	FM	38	Brasilien; 07/2008–05/2010 ^b	12 Monate	CAL
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
<i>Chen 2002^e</i>	FM	24	China; k. A.	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI symptomatische Gingivitis: Blutung (SBI) ^f CAL
<i>Chen 2012^e</i>	FM	60	China; k. A.	2 Jahre	Zahnlockerung symptomatische Gingivitis: GI CAL

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

<p>a: Es werden nur diejenigen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: Rekrutierungszeitraum</p> <p>c: Beendigung der Studienteilnahme lag in diesem Zeitraum.</p> <p>d: 4-armige Studie mit insgesamt 110 randomisierten Patientinnen und Patienten, hier sind nur 2 Studienarme relevant.</p> <p>e: Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert im Parallelgruppendesign (FM) bezüglich HBO₂-Therapie und keine HBO₂-Therapie. Die linke Kieferhälfte erhielt zusätzlich SRP, die rechte keine weitere Behandlung. Für Fragestellung 2d sind nur die Daten für HBO₂-Therapie + SRP und keine HBO₂-Therapie + SRP relevant.</p> <p>f: Sulkusblutungsindex nach Mühlemann [193]</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); SBI: Sulkusblutungsindex; SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>

Tabelle 78: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Na	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %b	AgP oder ChP (Schweregrad)	Studienabbrecher, n (%)b
EMD als Ergänzung: GMT+ EMD vs. GMT					
<i>Giannopoulou 2006^c</i>					
SRP + EMD	16	k. A. [25; 65] ^d	38 / 62	k. A. (md bis fg)	2 (13)
SRP					
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
<i>Jönsson 2014^e</i>					
SRP + ITOHEP	57	52 (8)	56 / 44	ChP (md bis fg)	4 (7) ^f
SRP + Standard- unterweisung	56	50 (10)	50 / 50	ChP (md bis fg)	1 (2) ^f
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
<i>Krück 2012</i>					
SRP + CHX- Spülung	17	52 (11)	71 / 29	ChP (md)	0 (0)
SRP + Povidon- Jod-Spülung	17	50 (10)	53 / 47	ChP (md)	0 (0)
SRP + Placebo- spülung (NaCl)	17	51 (13)	47 / 53	ChP (md)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Na	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP oder ChP (Schweregrad)	Studienabbrecher, n (%) ^b
Bizzarro 2016					
BPT + NaOCl	27	48 (11)	44 / 55	ChP	2 (7)
BPT + Placebo- spülung (NaCl)	29	48 (8)	28 / 72	ChP	3 (10)
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
Müller 2014^c					
Air-Polishing (Erythritol + 0,3 % CHX)	50	59 (k. A.)	58 / 42 ^e	k. A.	1 (2)
SRP (Ultraschall)					
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
Santos 2013					
SRP + CHX- Gel + CHX- Mundspülung	19	50 (10)	79 / 21	ChP	2 (11)
SRP + Placebo	19	54 (11)	68 / 32	ChP	3 (16)
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
Chen 2002^g					
HBO ₂ + SRP	24	46 (6)	33 / 67 ^b	AgP (fg)	0 (0)
SRP				ChP (fg)	
Chen 2012^g					
HBO ₂ + SRP	60	24 (4)	43 / 57 ^b	AgP (k. A.)	k. A.
SRP					
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte).</p> <p>b: eigene Berechnung, falls nicht anders angegeben</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf alle Gruppen, da Studie mit Split-Mouth-Design.</p> <p>d: [Min; Max]</p> <p>e: Angaben stammen aus der Publikation Jönsson 2009 [93].</p> <p>f: Prozentwertangaben stammen aus dem Text der Publikation.</p> <p>g: Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert im Parallelgruppendesign (FM) bezüglich HBO₂-Therapie und keine HBO₂-Therapie. Die linke Kieferhälfte erhielt zusätzlich SRP, die rechte keine weitere Behandlung. Für Fragestellung 2d sind nur die Daten für HBO₂-Therapie + SRP und keine HBO₂-Therapie + SRP relevant.</p> <p>AgP: aggressive Parodontitis; BPT: Basis-Parodontaltherapie durch supra- und subgingivales Debridement; CHX: Chlorhexidin; ChP: chronische Parodontitis; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); fg: fortgeschritten; FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; md: moderat; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NaCl: Natriumchlorid (Kochsalzlösung als Kontrollspülung); NaOCl: 0,5%ige Natriumhypochloritlösung; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); w: weiblich; vs.: versus</p>					

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Intervention	Vergleich
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT		
<i>Giannopoulou 2006^a</i>	<p>Gruppe 1: SRP + Schmelzmatrixderivat (EMD) + Placebotabletten Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen eines Schmelzmatrixderivates; Verabreichung von Placebotabletten mit Einnahmenvorgabe wie bei Gruppe 2 Nachsorge: MH-Überprüfung und Remotivation; supragingivale Zahnsteinentfernung und Zahnpolitur; kein subgingivales Debridement während Recall-Terminen (10 Tage, 2, 6, 12 Monate)</p> <p>Gruppe 2: SRP + EMD + systemische Antibiotikabehandlung Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen eines Schmelzmatrixderivates (EMD); Verabreichung von Antibiotika, hierbei Anweisung: Einnahme von 250 mg Metronidazol + 375 mg Amoxicillin 3-mal täglich für 7 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: SRP + Placebo-EMD + Placebotabletten Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen einer Placebosubstanz (Trägersubstanz ohne EMD); Verabreichung von Placebotabletten mit Einnahmenvorgabe wie bei Gruppe 2 Nachsorge: wie in Gruppe 1</p> <p>Gruppe 4: SRP + Placebo-EMD + systemische Antibiotikabehandlung Vorbehandlung: MHI Therapie: SRP; Einlegen eines Retraktionsfadens für 2 Minuten, danach Einbringen einer Placebosubstanz (Trägersubstanz ohne EMD); Verabreichung von Antibiotika mit Einnahmenvorgabe wie in Gruppe 2 Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung		
<i>Jönsson 2014</i>	<p>Gruppe 1: GMT plus ITOHEP Therapie: nicht chirurgische Behandlung wie in Gruppe 2; statt Standard-MHI ITOHEP mit 7 separaten, aufeinander aufbauenden Komponenten, basierend auf den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse von Wissen, Erwartungen und Motivation ▪ Analyse des MH-Verhaltens ▪ üben der manuellen Geschicklichkeit für MH-Maßnahmen; Einüben der Nutzung von je einem MH-Hilfsmittel pro Sitzung ▪ individuelle Strategieentwicklung + Zielsetzung für das MH-Verhalten ▪ fortgesetztes Selbstmonitoring: Einführung eines MH-Tagebuches ▪ Generalisation des Verhaltens nach Einüben aller MH-Hilfsmittel; Auswahl der einzelnen Hilfsmittel, abgestimmt auf individuellen Bedarf ▪ Aufrechterhalten des MH-Verhaltens; Prävention von Rückfällen; Problemlösungsstrategien <p>Nachsorge: wie in Gruppe 2 + Komponente 7 des ITOHEP</p>	<p>Gruppe 2: GMT plus „Standardunterweisung“ (Standard-MHI) Therapie: nicht chirurgische Behandlung der Wurzeloberflächen (GMT) in 4 bis 6 Sitzungen; MHI: Angabe und Einführen von Hilfsmitteln; bei Bedarf Remotivation Nachsorge: alle 3 Monate; Überprüfen des MH-Status; Zahnreinigung und -politur; Interdentalreinigung; bei Bedarf Scaling</p>
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT		
<i>Bizzarro 2016</i>	<p>Gruppe 1: SRP + NaOCl Therapie: SRP an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, jeweils für 2,5 Stunden (Ultraschall und Handinstrumente); MHI. Beginn der (häuslichen) CHX-Mundspülungen am Abend des 1. Behandlungstages (0,12 % CHX; 2-mal täglich für 28 Tage), 3 Tage nach letzter SRP-Sitzung; Irrigation der Zahnfleischtaschen mit NaOCl in einer 1,5-stündigen Sitzung; nach 4 Wochen: SRP, Politur und MHI</p> <p>Nachsorge: Recall-Programm alle 3 Monate mit PZR, MHI und SRP der Sites mit Taschentiefen > 3 mm</p>	<p>Gruppe 2: SRP + Kontrolllösung (NaCl) Therapie: SRP an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, jeweils für 2,5 Std. (Ultraschall und Handinstrumente), MHI Beginn der (häuslichen) CHX-Mundspülungen am Abend des ersten Behandlungstages (0,12 % CHX; 2-mal täglich für 28 Tage), 3 Tage nach letzter SRP-Sitzung; Irrigation der Zahnfleischtaschen mit NaCl (Kochsalzlösung als Kontrolllösung) in einer 1,5-stündigen Sitzung; nach 4 Wochen: SRP, Politur und MHI Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Krück 2012	<p>Gruppe 1: SRP + Antiseptikum Therapie: SRP des gesamten Mundes mit 10 ml 0,12 %-CHX-Spülung pro Quadrant, hierbei SRP durch alternierend Handinstrumente und Ultraschall; MHI Nachsorge: UPT alle 3 Monate, nicht näher definiert</p> <p>Gruppe 2: SRP + Antiseptikum Therapie: wie in Gruppe 1, Unterschied: Spülung mit 10 ml 7,5 % Povidon-Jod-Lösung pro Quadrant Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: SRP + Kontrolllösung Therapie: wie in Gruppe 1 + 2; Spülung mit 10 ml 0,9 %-NaCl-Lösung pro Quadrant als Kontrolllösung Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT		
Müller 2014	<p>Gruppe 1: mehrfaches Air-Polishing mit Erythritol und 0,3 % CHX Vorbehandlung: umfassende parodontale Behandlung mind. 3 Monate vor Therapie Therapie: supragingivale Zahnreinigung; 10-minütige MHI; subgingivales Debridement durch Air-Polishing mit Erythritol und 0,3 % CHX mit Einwegdüse für thermoplastisches Elastomer Nachsorge: nach 3, 6 und 9 Monaten: MH-Remotivation; supragingivale Zahnreinigung; bei Taschen > 4 mm subgingivales Debridement durch gleiche Methode wie bei Studienbeginn (Air-Polishing)</p>	<p>Gruppe 2: mehrfaches subgingivales Debridement mit Ultraschall (GMT) Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: wie in Gruppe 1, aber subgingivales Debridement mittels Ultraschallscaler Nachsorge: wie in Gruppe 1; bei Taschen > 4 mm subgingivales Debridement durch gleiche Methode wie bei Studienbeginn (GMT)</p>
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT		
Santos 2013	<p>Gruppe 1: SRP + CHX-Behandlung Vorbehandlung: MHI; supragingivale Plaque- und Zahnsteinentfernung (PZR); Exodontie; provisorische Restaurationen; Entfernen überstehender Füllungsänder Therapie: SRP des gesamten Mundes in 2 Sitzungen in 24 h (Küretten, Ultraschall); Mundspülung mit 0,12 % CHX-Lösung für 1 Minute; Spülung aller behandelten Taschen mit 1 % CHX-Gel 3-mal innerhalb von 10 Minuten; Bürsten des Zungenrückens für 1 Minute mit demselben CHX-Gel; Anweisung: Mundspülung mit der CHX-Lösung und Gurgeln 2-mal täglich für 60 Tage (4 Flaschen sukzessive mitgegeben) Nachsorge nach 3, 6 und 9 Monaten, einschließlich Plaquekontrolle und Air-Powder mit abrasivem Natriumcarbonat; bei Bedarf subgingivales Debridement; MHI</p>	<p>Gruppe 2: SRP + Placebo-behandlung Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: gleiches Vorgehen wie in Gruppe 1, jedoch Placebogel und Placebomundspülung mit den gleichen Substanzen und Geschmacksstoffen wie bei Gruppe 1, mit Ausnahme des Wirkstoffs CHX Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT		
<i>Chen 2002^b</i>	Gruppe 1: HBO ₂ + SRP Vorbehandlung: keine Therapie: hyperbare Sauerstofftherapie 1-mal täglich für 90 Minuten mit einer Pause von 10 Minuten nach 45 Minuten (insgesamt 10 Behandlungen) SRP (manuelles mechanisches Scaling + Ultraschall) Nachsorge: keine genannt	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: keine Therapie: SRP (manuelles mechanisches Scaling + Ultraschall) Nachsorge: keine genannt
<i>Chen 2012^b</i>	Gruppe 1: HBO ₂ + SRP Vorbehandlung: keine Therapie: hyperbare Sauerstofftherapie 1-mal täglich für 90 Minuten mit einer Pause von 10 Minuten nach 45 Minuten (insgesamt 10 Behandlungen) SRP (manuelles mechanisches Scaling + Ultraschall) Nachsorge: keine genannt	Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: keine Therapie: SRP (manuelles mechanisches Scaling + Ultraschall) Nachsorge: keine genannt
<p>a: Gruppen 1 + 2 (Intervention) sowie Gruppen 3 + 4 (Kontrolle) wurden bezüglich der Therapie mit dem Schmelzmatrixderivat jeweils zusammengefasst ausgewertet.</p> <p>b: 4-armige Studie, für die Fragestellung 2d ist der Behandlungsarm „keine Behandlung“ nicht von Bedeutung, der Behandlungsarm HBO₂ kann wegen fehlender Randomisierung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; NaCl: Natriumchlorid (Kochsalzlösung als Kontrollspülung); NaOCl: 0,5%ige Natriumhypochloritlösung; PZR: professionelle Zahnreinigung; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); UPT: unterstützende Parodontitistherapie; vs.: versus</p>		

A3.6.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

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

Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT							
<i>Giannopoulou 2006</i>	unklar	ja	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung							
<i>Jönsson 2014</i>	ja	ja	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT							
<i>Bizzarro 2016</i>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>Krück 2012</i>	unklar	unklar	nein ^d	nein ^d	ja	ja	hoch
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT							
<i>Müller 2014</i>	ja	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	hoch
Chlorhexidin als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT							
<i>Santos 2013</i>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT							
<i>Chen 2002</i>	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
<i>Chen 2012</i>	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
a: unzureichende Angaben b: Verblindung der Patientin oder des Patienten nicht möglich, da Intervention individualisiertes Schulungsprogramm war c: Verblindung der Behandlerin oder des Behandlers nicht möglich, da sie oder er die Patientinnen und Patienten in unterschiedlicher Weise schult d: Es wird angegeben, dass keine Verblindung stattgefunden hat: „This was a pilot randomized, unblended clinical trial.“ e: Die Angabe „single-center examiner-masked RCT“ lässt darauf schließen, dass weder Patientin oder Patient noch Behandlerin oder Behandler verblindet waren. CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivatives (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); vs.: versus							

A3.6.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.6.2.1 Endpunkt Zahnlockerung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt Zahnlockerung Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Chen 2012).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Zahnlockerung

In der folgenden Tabelle 81 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Zahnlockerung dargestellt.

Tabelle 81: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnlockerung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT						
<i>Chen 2012</i>	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Zahnlockerung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Zum Endpunkt Zahnlockerung lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Chen 2012) für den Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie vor (vgl. Tabelle 82). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,18 [-0,74; 0,38], p = 0,526).

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnlockerung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT 2 Jahre nach Therapie.

Tabelle 82: Ergebnisse zur Zahnlockerung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N ^a	Zahn- lockerung ^b – Werte Studien- beginn MW (SE)	Zahn- lockerung ^b – Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SE)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SE)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
Chen 2012					
<i>2 Jahre (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	180 (30) ^c	k. A.	1,20 (0,10)	k. A.	-0,18 [-0,74; 0,38]; 0,526 ^d
SRP	180 (30) ^c	k. A.	1,38 (0,10)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Angaben in Lockerungsgrad der Zähne 0–3, keine weiteren Angaben zur Indexquelle. Im Allgemeinen wird der Mobilitätsindex von Miller angegeben [194]. Höhere Indexgrade entsprechen einer stärkeren Zahnbeweglichkeit.</p> <p>c: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>d: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 45 je Behandlungsarm)</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

A3.6.2.2 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Für den Vergleich des ergänzenden ITOHEP-Schulungsprogramms mit der ergänzenden Standardunterweisung lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten, gemessen über den globalen gingivalen Index und den proximalen gingivalen Index, mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Jönsson 2014) vor.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie mit der GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate (Chen 2002) und zum Zeitpunkt 2 Jahre (Chen 2012) aus jeweils 1 Studie vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

In der folgenden Tabelle 83 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI dargestellt.

Tabelle 83: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: SRP + ITOHEP vs. SRP + Standardunterweisung						
<i>Jönsson 2014</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT						
<i>Chen 2002</i>	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<i>Chen 2012</i>	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

Zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI [190] lagen Daten, gemessen über den globalen gingivalen Index und den proximalen gingivalen Index, mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (vgl. Tabelle 84). Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens. Für die Beurteilung der Relevanz des jeweiligen Effekts wurde Hedges' g herangezogen (Hedges' g [95 %-KI]: -1,24 [-1,64; -0,83] beziehungsweise -1,47 [-1,88; -1,05]). Weil das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall jeweils vollständig unter der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wurde der Effekt als relevant interpretiert.

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate (Chen 2002) und zum Zeitpunkt 2 Jahre (Chen 2012) nach Therapie jeweils 1 Studie vor (vgl. Tabelle 84). Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,70 [-3,98; 2,58]; p = 0,667). Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI]: -0,16 [-1,09; 0,77]; p = 0,734).

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 84: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: SRP + ITOHEP vs. SRP + Standardunterweisung					
Jönsson 2014					
<i>12 Monate</i>					
<i>Globaler gingivaler Index^b</i>					
SRP + ITOHEP	57	0,92 (0,28)	0,21 (0,16)	k. A.	-0,27 [-0,35; -0,19]; < 0,001
SRP + Standard- unterweisung	56	0,92 (0,23)	0,50 (0,17)	k. A.	Hedges' g: [95 %-KI]: -1,24 [-1,64; -0,83] ^c
Jönsson 2014					
<i>12 Monate</i>					
<i>Proximaler gingivaler Index^b</i>					
SRP + ITOHEP	57	1,14 (0,27)	0,28 (0,20)	k. A.	-0,40 [-0,50; -0,30]; < 0,001
SRP + Standard- unterweisung	56	1,13 (0,23)	0,69 (0,20)	k. A.	Hedges' g: [95 %-KI]: -1,47 [-1,88; -1,05] ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen) (Fortsetzung)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
Chen 2002 <i>12 Monate (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	72 (12) ^d	k. A.	0,9 (0,4 ^e)	k. A.	-0,70 [-3,98; 2,58]; 0,667 ^f
SRP	72 (12) ^d	k. A.	1,6 (0,7 ^e)	k. A.	
Chen 2012 <i>2 Jahre (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	180 (30) ^d	k. A.	0,40 (0,18 ^e)	k. A.	-0,16 [-1,09; 0,77]; 0,734 ^g
SRP	180 (30) ^d	k. A.	0,56 (0,15 ^e)	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Gingivaler Index nach Loe [190] Score 0–4; niedrige Werte bedeuten einen geringeren Grad der gingivalen Entzündung, hohe Werte einen höheren Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>c: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; 95 %-KI berechnet aus Angaben zum 99,2 %-KI; p-Wert resultiert aus t-Test; eigene Berechnung von Hedges' g mit 95 %-KI aus Angaben zur MD</p> <p>d: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>e: SE</p> <p>f: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 18 pro Behandlungsarm)</p> <p>g: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 45 pro Behandlungsarm)</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

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

A3.6.2.3 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Chen 2002), die den Sulkusblutungsindex untersuchte.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

In der folgenden Tabelle 85 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung dargestellt.

Tabelle 85: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT						
Chen 2002	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO ₂ : hyperbarer Sauerstoff; ITT: Intention to treat; vs.: versus						

Ergebnisse zur symptomatischer Gingivitis: Blutung

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Chen 2002), die den Sulkusblutungsindex untersuchte (vgl. Tabelle 86). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Somit konnte für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Tabelle 86: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SE)	Werte Auswertungszeitpunkt in mm MW (SE)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm MW (SE)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
Chen 2002					
<i>12 Monate (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	72 (12) ^b	k. A.	1,3 (0,3)	k. A.	-0,50 [-3,23; 2,23];
SRP	72 (12) ^b	k. A.	1,8 (0,6)	k. A.	0,712 ^c
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>c: Eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und p-Werts (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 18 pro Behandlungsarm)</p> <p>ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

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

A3.6.2.4 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ergänzenden ITOHEP-Verfahrens im Vergleich zur GMT mit Standardunterweisung abgeleitet werden, aber kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden HBO₂-Therapie im Vergleich zur GMT.

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

A3.6.2.5 Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Vergleich des ergänzenden ITOHEP-Schulungsprogramms mit der ergänzenden Standardunterweisung lagen zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten, gemessen über den Oral-Health-related-Quality-of-Life-UK-Score (OHQoL-UK-Score) [145], den General Oral Health Assessment Index (GOHAI) [146] und das Global

Rating of Oral Health Instrument, ein 1-Item-Instrument [91], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der folgenden Tabelle 87 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 87: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:
(mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT + ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung						
<i>Jönsson 2014</i>	hoch	nein ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
a: fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten bei subjektiver Endpunkterhebung b: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) GMT: geschlossene mechanische Therapie; ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm); ITT: Intention to treat; vs.: versus						

Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Daten, gemessen über den OHQoL-UK-Score [145], den GOHAI [146] und das Global Rating of Oral Health Instrument [91], mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Jönsson 2014) für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung vor (vgl. Tabelle 88).

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

Der GOHAI ist ein 12-Item-Fragebogen mit einer 5-stufigen Likert-Skala, der auf (mund-)gesundheitsbezogene Probleme fokussiert und die Frage stellt „Wie oft haben Sie ...?“ (mit 1 = immer bis 5 = niemals) bezüglich Einschränkung in der Art oder Menge der Essensaufnahme,

Schwierigkeiten beim Beißen oder Kauen, Schluckschwierigkeiten, Unbehagen beim Essen, eingeschränkten Kontakts zu anderen, Kummer über das eigene Aussehen, Gebrauch von Schmerzmedikamenten, besorgt sein, nervös oder befangen sein, Unbehagen beim Essen in der Anwesenheit von anderen, empfindlicher Zähne oder empfindlichen Zahnfleisches beim Essen.

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

Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt.

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

Tabelle 88: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm (ITOHEP) als Ergänzung: GMT+ ITOHEP vs. GMT + Standardunterweisung					
Jönsson 2014					
<i>12 Monate</i>					
<i>OHQoL-UK-Score^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	54,0 (12,7)	57,6 (11,2)	3,6 [0,1; 7,0]	-0,60 [-5,75; 4,55]; 0,817 ^d
SRP + Standard- unterweisung	47	52,4 (10,9)	56,5 (10,6)	4,2 [0,1; 7,4]	
Jönsson 2014					
<i>12 Monate</i>					
<i>GOHAI-Score^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	43,4 (8,8)	45,2 (7,5)	1,8 [0,3; 3,3]	0,30 [-2,45; 3,05]; 0,829 ^d
SRP + Standard- unterweisung	47	44,8 (5,3)	46,3 (6,5)	1,5 [-0,5; 3,8]	
Jönsson 2014					
<i>12 Monate</i>					
<i>Global Rating of Oral Health^c</i>					
SRP + ITOHEP	40	2,8 (0,8)	3,9 (0,9)	1,1 [k. A. ^e]	0,30 [-0,08; 0,68]; 0,125 ^f
SRP + Standard- unterweisung	47	2,9 (0,8)	3,6 (0,9)	0,5 [0,3; 0,8]	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.					
b: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung in der (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität.					
c: Hohe Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität, niedrige Werte eine geringere Lebensqualität [91,145,146].					
d: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Veränderungswerte					
e: wegen Unplausibilität keine Darstellung des in der Publikation angegebenen KI					
f: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt					
GMT: geschlossene mechanische Therapie; GOHAI: General Oral Health Assessment Index;					
ITOHEP: Individually tailored oral Health educational Programme (individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten, die für die Auswertung herangezogen worden waren; OHQoL: Oral Health-related Quality of Life ([mund-]gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); UK: United Kingdom; vs.: versus					

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

A3.6.2.6 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

In der folgenden Tabelle 89 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Attachmentlevel dargestellt.

Tabelle 89: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EMD als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT						
<i>Giannopoulou 2006</i>	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT+ Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT						
<i>Bizzarro 2016</i>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>Krück 2012</i>	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT						
<i>Müller 2014</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^b
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT						
<i>Santos 2013</i>	niedrig	nein ^c	ja	ja	ja	hoch
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT						
<i>Chen 2002</i>	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<i>Chen 2012</i>	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<p>a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>c: Es wird erwähnt, dass die Endpunkterheber gegebenenfalls durch die Verfärbungen auf Zunge und Zähnen durch längeren Gebrauch von CHX ersehen konnten, ob die Patientinnen und Patienten CHX oder eine Placebolösung erhalten hatten.</p> <p>CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivat (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbare Sauerstoff; ITT: Intention to treat; vs.: versus</p>						

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

Für den Vergleich GMT + EMD versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach

Therapie aus 1 Studie vor (Giannopoulou 2006). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,30 [-2,02; 2,62]; $p = 0,792$; vgl. Tabelle 90).

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

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT

Für den Vergleich GMT + antiseptische Taschenirrigation versus keine GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 2 Studien vor (Bizzarro 2016 und Krück 2012). Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien vorlagen. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,07 [-0,33; 0,47] für Bizzarro 2016 und MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,42 [-0,97; 0,13] für Krück 2012).

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

GMT + Irrigation vs. GMT
Attachmentlevel - nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

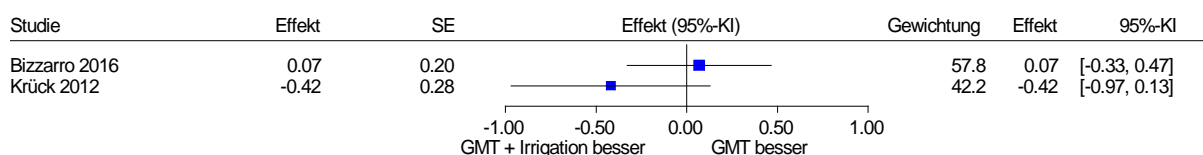


Abbildung 14: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 2d: sonstige Maßnahmen (GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT)

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

Für den Vergleich Air-Polishing versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Müller 2014). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,30 [-0,30; 0,90]; $p = 0,320$; vgl. Tabelle 90).

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

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

Für den Vergleich GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie aus 1 Studie vor (Santos 2013). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: 0,10 [-0,30; 0,50]; $p = 0,619$; vgl. Tabelle 90).

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Vergleich GMT + HBO₂ versus GMT lagen zum Endpunkt Attachmentlevel Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate (Chen 2002) und 2 Jahre nach Therapie (Chen 2012) aus jeweils 1 Studie vor. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD in Millimeter [95 %-KI]: -1,00 [-3,73; 1,73]; $p = 0,461$; vgl. Tabelle 90). Für den Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt MD in Millimeter [95 %-KI]: -0,91 [-2,18; 0,36]; $p = 0,159$; vgl. Tabelle 90).

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

Tabelle 90: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt und (Art der Auswertung) Behandlung</i>	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Schmelzmatrixderivate als Ergänzung: GMT + EMD vs. GMT					
Giannopoulou 2006 <i>12 Monate (eine Messstelle in 2 gegenüberliegenden Quadranten, 2 Messstellen pro Patientin oder Patienten)</i>					
SRP + EMD	14	8,6 (2,9)	6,1 (3,4)	k. A.	0,30 [-2,02; 2,62];
SRP	14	7,6 (2,0)	5,8 (2,5)	k. A.	0,792 ^c
Antiseptische Taschenirrigation als Ergänzung: GMT + Irrigation mit Antiseptikum vs. GMT					
Bizzarro 2016 <i>12 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP + NaOCl	27	4,1 (0,8)	3,7 (1,1)	-0,5 (0,5)	0,069 [-0,328;
SRP + NaCl	29	4,4 (0,8)	3,8 (0,9)	-0,6 (0,5)	0,466]; 0,733 ^d
Krück 2012 <i>12 Monate (alle Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)</i>					
SRP + CHX	17	5,25 (0,86)	3,97 (0,57)	k. A.	
SRP + PVD-Jod	17	5,25 (0,71)	3,77 (0,72)	k. A.	
SRP + Irrigation ^e	34	5,25 (0,78)	3,87 (0,65)	k. A.	-0,42 [-0,98; 0,14];
SRP + NaCl	17	5,44 (1,08)	4,29 (1,36)	k. A.	0,140 ^c
Subgingivales Air-Polishing mit 0,3 % CHX-Erythritolpulver vs. GMT					
Müller 2014 <i>12 Monate (Messstelle mit größter Taschentiefe an einem vitalen Zahn gilt als Studien-Messstelle)</i>					
Air-Polishing	49	6,2 (0,98) ^f	5,5 (1,41) ^f	k. A.	0,30 [-0,30; 0,90];
SRP	49	6,3 (1,17) ^f	5,2 (1,56) ^f	k. A.	0,320 ^c
CHX als Ergänzung: GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung vs. GMT					
Santos 2013 <i>12 Monate (alle Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm)</i>					
SRP + CHX-Gel + CHX-Mundspülung	19	k. A.	k. A.	-0,8 (0,5)	0,10 [-0,30; 0,50];
SRP + Placebo	18	k. A.	k. A.	-0,9 (0,7)	0,619 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 90: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 2d – andere Maßnahmen)
(Fortsetzung)

Studie Auswertungszeitpunkt und (Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Hyperbare Sauerstofftherapie als Ergänzung: GMT + HBO₂ vs. GMT					
Chen 2002 <i>12 Monate (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	72 (12) ^h	k. A.	3,7 (0,3) ⁱ	k. A.	-1,00 [-3,73; 1,73]; 0,461 ^j
SRP	72 (12) ^h	k. A.	4,7 (0,6) ⁱ	k. A.	
Chen 2012 <i>2 Jahre (Auswertung von je 3 Zähnen im Oberkiefer und 3 Zähnen im Unterkiefer derselben Seite)</i>					
HBO ₂ + SRP	180 (30) ^h	k. A.	4,50 (0,20) ⁱ	k. A.	-0,91 [-2,18; 0,36]; 0,159 ^k
SRP	180 (30) ^h	k. A.	5,41 (0,25) ⁱ	k. A.	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt</p> <p>d: eigene Berechnung des p-Werts aus MD [95 %-KI]</p> <p>e: eigene Berechnung; Zusammenfassung der Interventionsarme SRP + CHX und SRP + Povidon-Jod</p> <p>f: eigene Berechnung aus Angaben zu Taschentiefe und Rezessionen (CAL = Taschentiefe + Rezession) unter Annahme der Unabhängigkeit</p> <p>g: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Veränderungswerte</p> <p>h: Anzahl Zähne (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>i: Standard Error (Standardfehler)</p> <p>j: Eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 18 pro Behandlungsarm)</p> <p>k: Eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeiten mittels ICC (n = 45 pro Behandlungsarm)</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); CHX: Chlorhexidin; EMD: Enamel Matrix Derivative (Schmelzmatrixderivat); GMT: geschlossene mechanische Therapie; HBO₂: hyperbarer Sauerstoff; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NaCl: Natriumchlorid (Kochsalzlösung als Kontrollspülung); NaOCl: 0,5%ige Natriumhypochloritlösung; PVD-Jod: Povidon-Jod; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

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

A3.6.3 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Schmelzmatrixderivate

GMT + EMD versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Individuell angepasstes Mundhygiene-Schulungsprogramm

GMT + ITOHEP versus GMT + Standardunterweisung

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

Somit konnte für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des ITOHEP-Verfahrens in Ergänzung zur GMT im Vergleich zur Standardunterweisung in Ergänzung zur GMT abgeleitet werden.

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Antiseptische Taschenirrigation

GMT + antiseptische Taschenirrigation versus GMT + SRP

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden antiseptischen Taschenirrigation im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Subgingivales Air-Polishing

Air-Polishing versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Chlorhexidin

GMT + CHX-Gel + CHX-Mundspülung versus GMT

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

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO₂-Therapie)

GMT + HBO₂ versus GMT

Für den Endpunkt Zahnlockerung ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

Somit ergab sich auch für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich auch endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zur GMT.

A3.7 Ergebnisse zu Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Für Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen konnten insgesamt 14 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zu den folgenden 3 Vergleichen eingeschlossen werden:

- systemische Antibiotikabehandlung versus GMT (López 2006),
- GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT (ABPARO, Borges 2017, Cosgarea 2017, Loesche 1991, Preus 2013, Saxén 1990, Saxén 1993, Sigusch 2001; Silva-Senem 2012 und Tinoco 1998),
- GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT (Machion 2006, Martorelli de Lima 2004 und Tonetti 2012).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 91 dargestellt, die Charakterisierung der Studienpopulationen in Tabelle 92 und die Interventionen in Tabelle 93.

A3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
<i>López 2006</i>	FM	22	Chile; k. A.	12 Monate	CAL
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
<i>ABPARO</i>	FM	506	Deutschland; 07/2008–12/2011	27,5 Monate	Zahnverlust QoL ^b CAL UE
<i>Borges 2017</i>	FM	66 ^c	Brasilien; 07/2011–05/2014	12 Monate	symptomatische Gingivitis: Blutung CAL
<i>Cosgarea 2017</i>	FM	102	Rumänien; 01/2012–06/2015	12 Monate	CAL
<i>Loesche 1991</i>	FM	39	Deutschland; 1982–1984	12 Monate 2 Jahre	Notwendigkeit der parodontalen Chirurgie ^d Notwendigkeit der Extraktion ^d
<i>Preus 2013</i>	FM	184	Norwegen; 03/2008–09/2014 ^e	12 Monate 5 Jahre	Zahnverlust CAL
<i>Saxén 1990</i>	FM	14	Finnland; k. A.	20 Monate	symptomatische Gingivitis: Blutung
<i>Saxén 1993</i>	FM	27	Finnland; k. A.	18 Monate	symptomatische Gingivitis: GI symptomatische Gingivitis: Suppuration

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie	FM / SM	Patientenzahl (randomisiert) N	Land und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte	Endpunkte ^a
<i>Sigusch 2001</i>	FM	48	Deutschland; k. A.	2 Jahre	symptomatische Gingivitis: Blutung symptomatische Gingivitis: Suppuration CAL
<i>Silva-Senem 2012</i>	FM	35	Brasilien; 03/2008 bis k. A.	12 Monate	CAL
<i>Tinoco 1998</i>	FM	25	Brasilien; k. A.	12 Monate	symptomatische Gingivitis: GI
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
<i>Machion 2006</i>	FM	48	Brasilien; 06/2001–10/2004	12 Monate	CAL
<i>Martorelli de Lima 2004</i>	SM	11	Brasilien; k. A.	12 Monate	CAL
<i>Tonetti 2012</i>	FM	202	Belgien, Deutschland, Griechenland, Niederlande; k. A.	12 Monate	CAL
<p>a: Es werden nur die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, für die Ergebnisse im Bericht dargestellt werden konnten.</p> <p>b: OHIP-G-49, Oral Health Impact Profile [149]</p> <p>c: 5-armige Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung waren die 3 Arme mit den Behandlungen zu den Vergleichen SRP + Placebo versus SRP + Metronidazol (250 mg) + Amoxicillin (500 mg) für 7 Tage versus SRP + Metronidazol (400 mg) + Amoxicillin (500 mg) für 7 Tage relevant.</p> <p>d: Nach Ermittlung der Behandlungsnotwendigkeit wurden die entsprechenden Maßnahmen sofort durchgeführt, es wurde also chirurgisch behandelt oder der Zahn wurde extrahiert. Der Endpunkt Notwendigkeit zur Extraktion ist demnach dem Endpunkt Zahnverlust gleichzusetzen.</p> <p>e: Genaue Dauer unklar, die Follow-up-Daten zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie wurden im September 2010 erhoben.</p> <p>CAL: Clinical Attachment Level (klinisches Attachmentlevel); FM: Full Mouth (gesamter Mund, Patientin oder Patient als Randomisierungseinheit); GI: gingivaler Index; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); SM: Split Mouth (Randomisierung von Quadranten, Kieferhälften o. Ä.; bei jeder Patientin und jedem Patienten werden sowohl Interventions- wie auch Vergleichstherapie durchgeführt); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a)

Studie Behandlung	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP oder ChP (Schweregrad)	Studien- abbrecher, n (% ^b)
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
<i>López 2006</i>					
SGS + AMX+MET	11	48 (10)	72 / 28	ChP	0 (0)
SGS + SRP + Placebo	11	45 (6)	63 / 37	ChP	0 (0)
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
<i>ABPARO</i>					
SRP + AMX + MET	251	53 (10)	50 / 50	ChP (md bis fg) AgP (md bis fg)	45 (18)
SRP + Placebo	255	51 (11)	50 / 50	ChP (md bis fg) AgP (md bis fg)	55 (22)
<i>Borges 2017</i>					
SRP + Placebo	22	46 (8)	59 / 41	ChP (k. A.)	5 (23)
SRP + AMX + MET (250 mg) für 7 Tage	22	47 (9)	64 / 36	ChP (k. A.)	1 (5)
SRP + AMX + MET (400 mg) für 7 Tage	22	46 (8)	54 / 46	ChP (k. A.)	2 (9)
<i>Cosgarea 2017^c</i>					
SuD + AMX + MET für 3 Tage	34	42 (10)	63 / 38	ChP (fg)	8 (24) ^d
SuD + AMX + MET für 7 Tage	34	44 (9)	56 / 44	ChP (fg)	7 (21)
SuD + Placebo	34	42 (10)	62 / 38	ChP (fg)	7 (21)
<i>Loesche 1991</i>					
SRP + MET	18	48 (9)	50 / 50	ChP (fg)	4 (22) ^e 5 (28) ^f
SRP + Placebo	21	48 (12)	48 / 52	ChP (fg)	5 (24) ^e 6 (29) ^f
<i>Preus 2013</i>					
SRP an 1 Tag + MET	46	54 (8)	43 / 57	k. A. (md bis fg)	2 (4) ^e 5 (11) ^g
SRP an 1 Tag + Placebo	45	55 (8)	62 / 38	k. A. (md bis fg)	0 (0) ^e 6 (13) ^g
SRP binnen 21 Tagen + MET	46	57 (8)	43 / 57	k. A. (md bis fg)	1 (2) ^e 4 (9) ^g
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	47	55 (9)	51 / 49	k. A. (md bis fg)	1 (2) ^e 8 (17) ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie Behandlung	N ^a	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], % ^b	AgP oder ChP (Schweregrad)	Studien- abbrecher, n (% ^b)
Saxén 1990					
SRP + DOX	7	17 (3)	86 / 14	AgP ^h	0 (0)
SRP + Placebo	7	21 (4)	86 / 14	AgP ^h	0 (0)
Saxén 1993					
SRP + MET	9	20 (4)			
SRP + TETRA	9	20 (3)	70 / 30	AgP ^h	k. A.
SRP	9	20 (4)			
Sigusch 2001					
SRP + eWg + DOX	12				
SRP + eWg + MET	15				
SRP + eWg + Clindamycin	11	32 (k. A.)	58 / 42	AgP	k. A.
SRP + eWg + Placebo	10				
Silva-Senem 2012					
SRP + AMX+MET	18	33 (5) ⁱ	56 / 44 ⁱ	AgP	0 (0)
SRP + Placebo	17	32 (4) ⁱ	77 / 23 ⁱ	AgP	0 (0)
Tinoco 1998					
SRP + MET + AMX	25	k. A. [12;19] ^j	k. A.	AgP	5 (20)
SRP + Placebo					
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
Machion 2006					
SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 %	48 ^k	40 (4) ^l	k. A.	ChP (md bis fg)	13 (27)
SRP		42 (4) ^l	k. A.	ChP (md bis fg)	
Martorelli de Lima 2004					
SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 %	11 ^m	k. A., [35; 55] ^j	82 / 18	k. A. (fg)	0 (0)
SRP					
Tonetti 2012					
SRP + DOX-Gel	100	50 (k. A.)	51 / 49 ⁿ	k. A. (md bis fg.) ^p	11 (11)
SRP	100	50 (k. A.)	49 / 51 ^o	k. A. (md bis fg.) ^p	8 (8)

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozentpunkte).

b: eigene Berechnung von Prozentangaben

c: Angaben zum Alter und Geschlecht beziehen sich nicht auf randomisierte, sondern auf protokollgerecht behandelte Patienten und Patientinnen nach 1 Jahr (SuD + Placebo: n = 26; SuD + AMX + MET für 3 Tage: n = 24; SuD + AMX + MET für 7 Tage: n = 25).

d: diskrepante Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher; es sind auch 9/34 (26 %) möglich

e: Studienabbrecher nach 12 Monaten

f: Studienabbrecher nach 2 Jahren

g: Studienabbrecher nach 5 Jahren

h: lokalisierte juvenile Parodontitis

i: Zahlen stammen aus der Publikation Varela et al. 2011 [195].

j: [Min; Max]

k: Die Gesamtzahl randomisierter Patientinnen und Patienten betrug 48, es wurden keine Angaben zur Verteilung auf die Behandlungsarme gemacht. Es wurden nur Raucher eingeschlossen.

l: Es ist unklar, auf welche Patientenzahlen sich die Altersangaben beziehen.

m: Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten an Diabetes mellitus Typ 1.

n: Es ist unklar, worauf sich die Prozentangaben beziehen. Diskrepante Angaben zwischen Prozenten und Absolutwerten in der Publikation (Text: 62 von 100 Patienten weiblich; Tabelle: 50,8 % weiblich).

o: Es ist unklar, worauf sich die Prozentangaben beziehen. Diskrepante Angaben zwischen Prozenten und Absolutwerten in der Publikation (Text: 60 von 100 Patienten weiblich; Tabelle: 49,2 % weiblich).

p: Patientinnen und Patienten litten an persistierender oder wiederkehrender Parodontitis.

AgP: aggressive Parodontitis; AMX: Amoxicillin; ChP: chronische Parodontitis; DOX: Doxycyclin; DOX-Gel: Doxycyclingel; eWg: erweiterte Wurzelglättung; fg: fortgeschrittene Parodontitis; k. A.: keine Angabe; md: moderate Parodontitis; m: männlich; Max: Maximum; MET: Metronidazol; Min: Minimum; md: moderat; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); SuD: subgingivales Debridement; TETRA: Tetracyclin; w: weiblich

Tabelle 93: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a)

Studie	Intervention	Vergleich
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung		
<i>López 2006</i>	Gruppe 1: SGS + AMX Therapie: SGS + 21 Tabletten 250 mg Metronidazol + 21 Tabletten 500 mg Amoxicillin (Einnahme jeder Tablette alle 8 Stunden für eine Dauer von 7 Tagen)	Gruppe 2: SGS + SRP + Placebo Therapie: SGS + SRP; 21 Tabletten Placebo A + 21 Tabletten Placebo B (Einnahme jeder Tablette alle 8 Stunden für eine Dauer von 7 Tagen)
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung		
<i>ABPARO</i>	Gruppe 1: GMT + AMX + MET Therapie: supra- und subgingivales Debridement, Zahnpolitur mit Air-Powder-Gerät. Im Anschluss Gabe von Amoxicillin 500 mg + Metronidazol 400 mg 3-mal täglich für 7 Tage und 0,2 % CHX-Spülung 2-mal täglich während der Antibiotikagabe zur Vermeidung von Superinfektionen. Die Patientinnen und Patienten führten ein Medikationstagebuch zwecks Adhärenz. Nachsorge: alle 3 Monate supra- und subgingivales Debridement, Zahnpolitur und MHI.	Gruppe 2: GMT + Placebo Therapie: wie in Gruppe 1, einschließlich 0,2 % CHX-Spülung, aber anstatt Antibiotikagabe Gabe von Placebopräparaten. Nachsorge: wie in Gruppe 1
<i>Borges 2017</i>	Gruppe 1: SRP + AMX + MET Therapie: SRP + 500 mg Amoxicillin + 250 mg Metronidazol (alle 8 Stunden für 7 Tage) Gruppe 2: Therapie: SRP + 500 mg Amoxicillin + 400 mg Metronidazol (alle 8 Stunden für 7 Tage)	Gruppe 3: SRP + Placebo Therapie: SRP + Placebo (alle 8 Stunden für 7 Tage)
<i>Cosgarea 2017</i>	Gruppe 1: GMT + AMX + MET Therapie: SuD + 500 mg Amoxicillin + 500 mg Metronidazol (alle 8 Stunden für 3 Tage), gefolgt von Placebo für 4 Tage Gruppe 2: Therapie: SuD + 500 mg Amoxicillin + 500 mg Metronidazol (alle 8 Stunden für 7 Tage)	Gruppe 3: GMT + Placebo Therapie: SuD + Placebo (alle 8 Stunden für 7 Tage)
<i>Loesche 1991</i>	Gruppe 1: SRP + MET Vorbehandlung: SRP der Zähne mit Taschentiefen ≥ 3 mm in 3–8 Sitzungen, durchgeführt von Studenten unter Supervision sowie bei Bedarf Einschleifen der Okklusion Therapie: 3-mal täglich 250 mg Metronidazol für 1 Woche, begonnen zu Beginn des SRP Nachsorge: alle 3 Monate Prophylaxe und MHI	Gruppe 2: SRP + Placebo Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: 3-mal täglich Placebo für 1 Woche Nachsorge: wie in Gruppe 1

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Preus 2013</i>	<p>Gruppe 1: SRP an einem Tag + MET Therapie: MHI + SRP durchgeführt an einem Tag + 400 mg Metronidazol 3-mal täglich für 10 Tage</p> <p>Gruppe 2: SRP + MET Therapie: MHI + SRP in 2 Sitzungen je 65 Minuten mit einem Zeitabstand von 21 Tagen + 400 mg Metronidazol 3-mal täglich für 10 Tage</p>	<p>Gruppe 3: SRP an einem Tag + Placebo Therapie: MHI + SRP durchgeführt an 1 Tag + Placebo</p> <p>Gruppe 4: SRP + Placebo Therapie: MHI + SRP in 2 Sitzungen je 65 Minuten mit einem Zeitabstand von 21 Tagen + Placebo</p>
<i>Saxén 1990</i>	<p>Gruppe 1: SRP + DOX Vorbehandlung: MHI, SRP Therapie: 200 mg Doxycyclin am Tag 1, danach 100 mg Doxycyclin täglich für 14 Tage Nachsorge: nach 2 Monaten offene parodontale Therapie bei Bedarf, nach 8 Monaten alle 3–4 Monate PZR und MHI</p>	<p>Gruppe 2: SRP + Placebo Vorbehandlung: wie Gruppe 1 Therapie: Placebo, Verabreichung wie in Gruppe 1 Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<i>Saxén 1993</i>	<p>Gruppe 1: SRP + MET Vorbehandlung: MHI, SRP Therapie: 200 mg Metronidazol, 3-mal tägl. für 10 Tage Nachsorge: SRP + MHI alle 3 Monate, ggf. mWLT (bei Taschentiefe \geq 6 mm und Blutung auf Sondierung nach 6 Monaten)</p> <p>Gruppe 2: SRP + TETRA Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: 250 mg Tetrazyklin 4-mal täglich für 12 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 3: SRP Vorbehandlung: MHI, SRP Therapie: keine Medikation Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
<i>Sigusch 2001</i>	<p>Gruppe 1: SRP + DOX Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 200 mg Doxycyclin 1-mal täglich für 8 Tage Nachsorge: Nachbeobachtungskontrolle alle 4 bis 6 Wochen für einen Zeitraum von 6 Monaten, dann nach 12 und 24 Monaten</p> <p>Gruppe 2: SRP + MET Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 500 mg Metronidazol 2-mal täglich für 8 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p> <p>Gruppe 3: SRP + Clindamycin Therapie: MHI + SRP + 3 Wochen nach SRP erweiterte Wurzelglättung + 150 mg Clindamycin 4-mal täglich für 8 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>	<p>Gruppe 4: SRP + Placebo Therapie: MHI + SRP + Placebo Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<i>Silva-Senem 2012</i>	<p>Gruppe 1: GMT + AMX + MET MHI + Zahnreinigung SRP (Ultraschall) + Zugabe 0,2 % CHX-Gel in die Tasche + 500 mg Amoxicillin + 250 mg Metronidazol jeweils 3-mal täglich für 10 Tage, während des Follow-ups SRP-Therapie</p>	<p>Gruppe 2: GMT + Placebo MHI + Zahnreinigung SRP (Ultraschall) + Zugabe 0,2 % CHX-Gel in die Tasche + Placebotabletten</p>
<i>Tinoco 1998</i>	<p>Gruppe 1: GMT + AMX + MET Vorbehandlung: MHI + supragingivale Politur + gegebenenfalls konservierende Behandlung + SRP + gegebenenfalls mWLT + 0,12 % CHX-Spülung. 2-mal täglich für 2 Wochen Therapie: 750 mg Metronidazol + 1500 mg Amoxicillin pro Tag für 8 Tage Nachsorge: nach 30, 60, 90 Tagen, dann alle 3 Monate: MHI + supragingivale Politur + gegebenenfalls SRP wenn notwendig, kostenfreie MH-Produkte und Austausch der provisorischen konservierenden Füllungen beziehungsweise Fertigstellung endodontischer Maßnahmen</p>	<p>Gruppe 2: GMT + Placebo Vorbehandlung wie in Gruppe 1 Therapie: Placebo für 8 Tage Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung		
<i>Machion 2006</i>	<p>Gruppe 1: SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 % Vorbehandlung: MHI, Beseitigung von supragingivalen Retentionsstellen für Plaque wie Füllungsüberstände und Zahnstein; Füllung kariöser Defekte Therapie: SRP und lokale Gabe von Doxycyclinhyclat 10 % in entsprechende Zahnfleischtasche zu Studienbeginn und Wiederholung nach 12 Monaten Nachsorge: Ultraschall-Debridement und MHI zu allen Messzeitpunkten (nach 45 Tagen, 3, 6, 12 Monaten, 12 Monaten + 45 Tage, 15, 18 und 24 Monaten)</p>	<p>Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: SRP und Spülung mit Kochsalzlösung zu Studienbeginn und Wiederholung nach 12 Monaten Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<i>Martorelli de Lima 2004</i>	<p>Gruppe 1: SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 % Vorbehandlung: keine Angaben Therapie: SRP und Einbringen Doxycyclinhyclatgel 10 % 1-malig direkt im Anschluss mit Kanüle, bis das Gel aus der Tasche austrat. Nachsorge: Putzanweisung (vorsichtiges Putzen und kein Verwenden von Zahnseide für 4 Wochen an den entsprechenden Stellen); „parodontale Nachsorge“ ohne nähere Angaben nach 6 Wochen, dann nach 3, 6, 9 und 12 Monaten.</p>	<p>Gruppe 2: SRP + Placebogel Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: wie in Gruppe 1, jedoch Einbringen eines Placebogels Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<i>Tonetti 2012</i>	<p>Gruppe 1: SRP + 14 % Doxycyclingel Vorbehandlung: MHI, supragingivales Debridement Therapie: Schall / Ultraschall-SRP an Taschen mit ≥ 4 mm Tiefe; Applikation des Doxycyclingels an diesen Taschen, Nachsorge: nach 3, 6, 9 und 12 Monaten SRP wie bei Therapie</p>	<p>Gruppe 2: SRP Vorbehandlung: wie in Gruppe 1 Therapie: Schall / Ultraschall-SRP an Taschen mit ≥ 4 mm Tiefe; keine weitere Behandlung Nachsorge: wie in Gruppe 1</p>
<p>AMX: Amoxicillin; CHX: Chlorhexidin; DOX: Doxycyclin; MET: Metronidazol; MH: Mundhygiene; MHI: Mundhygieneinstruktion; mWLT: modifizierte Widmanlappentechnik, Zugangslappenbildung zur mechanischen Therapie unter Sicht; PZR: professionelle Zahnreinigung; SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); SuD: subgingivales Debridement; TETRA: Tetracyclin</p>		

A3.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 94 dargestellt.

Tabelle 94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung							
López 2006	unklar	unklar	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung							
ABPARO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Borges 2017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Cosgarea 2017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Loesche 1991	ja	unklar	ja	unklar	ja	ja	hoch
Preus 2013	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
Saxén 1990	unklar	unklar	ja	unklar	ja	ja	hoch
Saxén 1993	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Sigusch 2001	unklar	unklar	unklar	ja	ja	ja	hoch
Silva-Senem 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tinoco 1998	unklar	unklar	ja	unklar	ja	ja	hoch
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung							
Machion 2006	unklar	unklar	unklar	ja	ja	ja	hoch
Martorelli de Lima 2004	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
Tonetti 2012	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	hoch

a: Unklare Verblindung bezüglich der mechanischen Therapie. Verblindung bezüglich der Medikation gegeben.
b: Die Scaling-and-Root-planing(SRP)-Behandlung erfolgt nur im Kontrollarm; daher ist der Behandlerin oder dem Behandler die Gruppenzugehörigkeit der Patientin oder des Patienten nach Durchführung bzw. Unterlassung der SRP-Behandlung bekannt.
c: Es wurde in der Kontrollgruppe kein Placebogel verwendet.
SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)

A3.7.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.7.3.1 Endpunkt Zahnverlust

Zum Endpunkt Zahnverlust gab es 2 Operationalisierungen, die für die Nutzenbewertung verwendbar waren. Dies war zum einen die Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne und zum anderen die mittlere Anzahl (noch) vorhandener Zähne.

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

In der folgenden Tabelle 95 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Zahnverlust dargestellt.

Tabelle 95: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Zahnverlust (Fragestellung 3a)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
ABPARO	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Loesche 1991^b	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Preus 2013	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden b: Endpunkt war „Need for Extraction“, aber die Extraktion wurde sofort nach Diagnosestellung durchgeführt, daher ist dies mit Zahnverlust gleichzusetzen. c: Hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte); ITT-Prinzip nur erfüllt für den Endpunkt Anzahl vorhandener Zähne zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Zahnverlust – Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Loesche 1991, Preus 2013, vgl. Tabelle 95).

Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

GMT + Antibiotikum (systemisch) vs. GMT

Zahnverlust - nach 12 Monaten

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

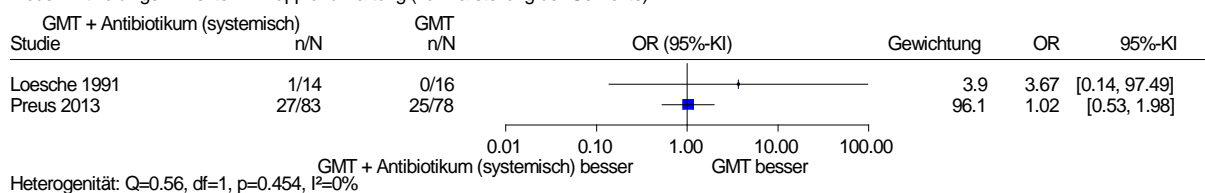


Abbildung 15: Forest Plot für den Endpunkt Zahnverlust 12 Monaten nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie vor (Loesche 1991, Preus 2013, vgl. Tabelle 96).

Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung entsprechend verlorener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie.

GMT + Antibiotikum (systemisch) vs. GMT

Zahnverlust - nach 2-5 Jahren

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

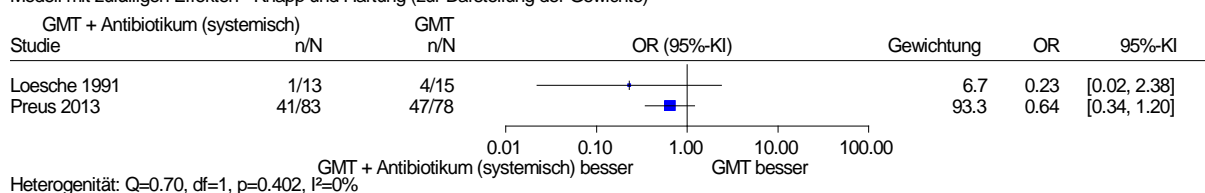


Abbildung 16: Forest Plot für den Endpunkt Zahnverlust 2–5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

Tabelle 96: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 3a, GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i>	N ^a	Anzahl Zähne mit Indikation zur Extraktion ^b bzw. Anzahl extrahierter Zähne	Anzahl Patientinnen und Patienten, bei denen für mindestens einen Zahn die Indi- kation zur Extraktion gestellt wurde, bzw. Anzahl Patientinnen und Patienten mit Zahnverlust n (%) ^c	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT + Placebo				
Loesche 1991				
<i>12 Monate</i>				
SRP + MET	14	1	1 (7,1)	k. A.; k. A.
SRP + Placebo	16	0	0 (0)	
Loesche 1991				
<i>2 Jahre</i>				
SRP + MET	13	3	1 (7,7)	k. A.; k. A.
SRP + Placebo	15	14	4 (26,7)	
Preus 2013				
<i>12 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>				
SRP an 1 Tag + MET	41	1,8 (0,9) ^d	13 (31,7)	k. A.; k. A.
SRP an 1 Tag + Placebo	39	1,7 (1,1) ^d	15 (38,5)	
SRP binnen 21 Tagen + MET	42	2,3 (1,2) ^d	14 (33,3)	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	39	1,8 (1,0) ^d	10 (25,6)	
SRP + MET ^e	83	2,1 (1,1)	27 (32,5)	
SRP + Placebo ^f	78	1,7 (1,0)	25 (32,1)	
Preus 2013				
<i>5 Jahre (Auswertung gesamter Mund)</i>				
SRP an 1 Tag + MET	41	2,2 (1,5) ^e	18 (43,9)	k. A.; k. A.
SRP an 1 Tag + Placebo	39	1,8 (1,6) ^e	25 (64,1)	
SRP binnen 21 Tagen + MET	42	3,0 (2,2) ^e	23 (54,8)	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	39	1,7 (0,9) ^e	22 (56,4)	
SRP + MET ^e	83	2,6 (1,9)	41 (49,4)	
SRP + Placebo ^f	78	1,8 (1,3)	47 (60,3)	

(Fortsetzung)

Tabelle 96: Ergebnisse zum Zahnverlust (Fragestellung 3a, GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden
b: Die Extraktion wurde sofort nach Indikationsstellung durchgeführt.
c: eigene Berechnung von Prozentangaben
d: Mittelwert (Standardabweichung); Werte beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit extrahierten Zähnen
e: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + MET und SRP binnen 21 Tagen + MET; eigene Berechnung der Kennzahlen
f: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + Placebo und SRP binnen 21 Tagen + Placebo; eigene Berechnung der Kennzahlen
GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MET: Metronidazol; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus

Ergebnisse zum Zahnverlust – Operationalisierung Anzahl vorhandener Zähne

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Preus 2013). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 97).

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung Anzahl vorhandener Zähne kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

In der folgenden Tabelle 97 werden die Ergebnisse zur Operationalisierung Anzahl vorhandener Zähne dargestellt.

Tabelle 97: Ergebnisse zur Anzahl vorhandener Zähne (Fragestellung 3a GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Gesamt- anzahl Zähne zu Studien- beginn MW (SD)	Gesamtanzahl Zähne zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
ABPARO					
<i>27,5 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP + AMX + MET	206	24,4 (4,2)	23,8 (4,4)	k. A.	
SRP + Placebo	200	24,8 (4,3)	24,0 (4,8)	k. A.	k. A.; k. A.
Preus 2013					
<i>12 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP an 1 Tag + MET	44	24,0 (4,3)	23,2 (4,6)	k. A.	
SRP an 1 Tag + Placebo	45	24,0 (3,9)	23,3 (3,9)	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + MET	45	22,8 (3,8)	22,1 (4,2)	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	46	24,7 (3,7)	24,1 (4,0)	k. A.	
SRP + MET ^b	89	23,4 (4,1)	22,6 (4,4)	k. A.	-1,06 [-2,29; 0,17]; 0,091 ^d
SRP + Placebo ^c	91	24,4 (3,8)	23,7 (3,9)	k. A.	
Preus 2013					
<i>5 Jahre (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP an 1 Tag + MET	41	24,0 (4,4)	23,0 (5,0)	k. A.	
SRP an 1 Tag + Placebo	39	24,1 (4,0)	23,0 (4,3)	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + MET	42	22,8 (3,8)	21,1 (5,0)	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	39	24,6 (3,9)	23,6 (4,1)	k. A.	
SRP + MET ^b	83	23,4 (4,1)	22,0 (5,1)	k. A.	
SRP + Placebo ^c	78	24,4 (3,9)	23,3 (4,2)	k. A.	k. A.; k. A.
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden					
b: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + MET und SRP binnen 21 Tagen + MET; eigene Berechnung der Kennzahlen					
c: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + Placebo und SRP binnen 21 Tagen + Placebo; eigene Berechnung der Kennzahlen					
d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt					
AMX: Amoxicillin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus					

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien für den Auswertungszeitpunkt 27,5 Monate bis 5 Jahre nach Therapie vor (ABPARO, Preus 2013, vgl. Tabelle 97)

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 27,5 Monate bis 5 Jahre nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Zahnverlust mit der Operationalisierung Anzahl vorhandener Zähne bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 27,5 Monate bis 5 Jahre nach Therapie.

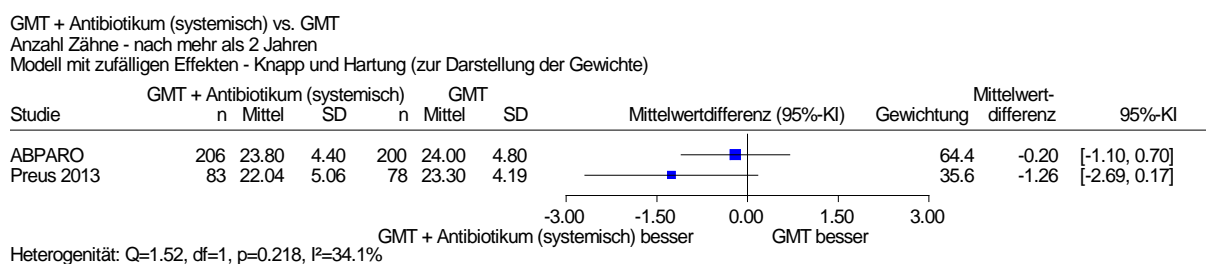


Abbildung 17: Forest Plot für den Endpunkt Anzahl Zähne mehr als 2 Jahre nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Zahnverlust

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

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

A3.7.3.2 Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

In der folgenden Tabelle 98 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit dargestellt.

Tabelle 98: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit (Fragestellung 3a)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
Loesche 1991^a	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
a: Endpunkt war „Need for Periodontal Surgery“, aber die parodontalchirurgische Maßnahme wurde sofort nach Diagnosestellung durchgeführt, daher ist dies mit parodontalchirurgischem Eingriff gleichzusetzen und somit ein patientenrelevanter Endpunkt.						
b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur parodontalchirurgischen Behandlungsnotwendigkeit

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate und 2 Jahre nach Therapie vor (Loesche 1991). Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 99).

Somit ergab sich für den Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT bis 2 Jahre nach Therapie.

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

In der folgenden Tabelle 99 werden die Ergebnisse zum Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit dargestellt.

Tabelle 99: Ergebnisse zur parodontalchirurgischen Behandlungsnotwendigkeit (Fragestellung 3a GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt</i>	N ^a	Anzahl Zähne mit Indikation zur Parodontal- chirurgie ^b	Anzahl Patientinnen und Patienten, bei denen für mindestens einen Zahn die Indikation zur Parodontal- chirurgie gestellt wurde n (%) ^c	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT + Placebo				
Loesche 1991 <i>12 Monate</i>				
SRP + MET	14	3	1 (7,1)	1,15 [0,07; 20,34]; 0,998 ^d
SRP + Placebo	16	3	1 (6,3)	
Loesche 1001 <i>2 Jahre</i>				
SRP + MET	13	5	2 (15,4)	0,36 [0,06; 2,31]; 0,318 ^d
SRP +Placebo	15	12	5 ^e (33,3)	
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Der parodontalchirurgische Eingriff wurde sofort nach Indikationsstellung durchgeführt.</p> <p>c: eigene Berechnung der Prozentangaben</p> <p>d: eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés [191])</p> <p>e: Die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit Zähnen, die 2 Jahre nach Therapie eine parodontalchirurgische Behandlung benötigten, wurde hier für die Nutzenbewertung aus den Daten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten geschlossen, jedoch war das Ergebnis in diesem Falle nicht eindeutig zu ermitteln. Alternativ kann es sich auch um insgesamt 4 Patientinnen und Patienten (26,7 %) gehandelt haben.</p> <p>GMT: geschlossene mechanische Therapie; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Zähne bzw. Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR; Odds Ratio; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>				

A3.7.3.3 Endpunkt symptomatische Gingivitis: gingivaler Index

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: GI

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis: GI ist in Tabelle 100 dargestellt.

Tabelle 100: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
Saxén 1993	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Tinoco 1998	hoch	unklar	nein ^a	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Tinoco 1998) Es ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von Hedges' g unterhalb der -0,2 Irrelevanzschwelle) zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT (vgl. Tabelle 101).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 18 Monate nach Therapie vor (Saxén 1993) Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 101).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 18 Monate nach Therapie.

In der Gesamtschau ergab sich auswertungszeitpunktübergreifend für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Tabelle 101: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: gingivaler Index (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)

Studie Auswertungs- zeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswer- tungszeit- punkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT					
Saxén 1993					
<i>18 Monate (die jeweils 4 Sites mit dem größten Knochenverlust wurden ausgewertet pro Patientin oder Patienten)</i>					
SRP + MET	36 (9) ^b	0,92 (0,84) ^c	0,42 (0,55) ^c	k. A.	
SRP + TETRA	36 (9) ^b	1,28 (0,61) ^c	0,61 (0,73) ^c	k. A.	
SRP + AB ^e	72 (18) ^b	1,10 (0,75)	0,51 (0,65)	k. A.	
SRP	36 (9) ^b	1,33 (0,79) ^c	0,67 (0,72) ^c	k. A.	-0,15 [-0,63; 0,33]; 0,521
Tinoco 1998					
<i>12 Monate</i>					
SRP + AMX + MET	10	1,6 (0,2)	1,3 (0,2)	-0,28 (0,14)	-0,21 [-0,37; -0,05]; 0,014
SRP + Placebo	10	1,5 (0,3)	1,6 (0,4)	0,07 (0,20)	Hedges' g [95 %-KI]: -1,17 [-2,13; -0,2004] ^f
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: Anzahl Messstellen (Anzahl Patientinnen und Patienten)</p> <p>c: Gingivaler Index pro Behandlungsarm. Eigene Berechnungen aus individuellen GI-Daten der 36 Sites, Gingivaler Index nach Loe 1967 [196] Score 0–3; niedrige Werte bedeuten einen geringen Grad der gingivalen Entzündung.</p> <p>d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) anhand der Werte zum Auswertungszeitpunkt; Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messstellen pro Patient mittels ICC (n = 25 für SRP + AB und n = 12 für SRP)</p> <p>e: Zusammenfassung der Gruppen SRP + MET und SRP + TETRA; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>f: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) sowie Hedges' g [95 %-KI] anhand der Veränderungswerte</p> <p>AB: Antibiotikum; AMX: Amoxicillin; GMT: geschlossene mechanische Therapie; k. A.: keine Angabe; GI: gingivaler Index; ICC: Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); TETRA: Tetracyclin; vs.: versus</p>					

A3.7.3.4 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis: Blutung ist in Tabelle 102 dargestellt.

Tabelle 102: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Blutung (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
Borges 2017	niedrig	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Saxén 1990	hoch	unklar ^c	ja	ja	ja	hoch
Sigusch 2001	hoch	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
<p>a: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, deren Werte mittels LOCF fortgeschrieben wurden</p> <p>b: Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis wird nur die Operationalisierung „marginal bleeding“ berichtet. Für die Operationalisierung „Suppuration“ fehlt die Ergebnisdarstellung.</p> <p>c: Die Studie wird als „doppelblind“ bezeichnet, ohne Angaben, wer genau verblindet wurde.</p> <p>d: Es liegen keine Angaben zu Studienabbruchern bzw. zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward</p>						

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Borges 2017). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 103).

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

Tabelle 103: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Borges 2017^b					
12 Monate (Auswertung gesamter Mund)					
SRP + AMX + MET (400 mg) für 7 Tage	22	47,1 (20,8)	23,0 (11,0)	-23,8 (2,1 ^c)	
SRP + AMX + MET (250 mg) für 7 Tage	22	48,2 (19,5)	17,8 (10,2)	-28,9 (2,1 ^c)	
SRP + AMX + MET ^d	44	47,7 (19,9)	20,4 (10,8)	-26,4 (10,1)	-0,50
SRP + Placebo	22	45,7 (20,2)	25,5 (14,9)	-21,3 (9,8 ^e)	[-1,02; 0,02]; 0,060
Saxén 1990^f					
20 Monate					
SRP + DOX	7	30,8 (23,8)	15,7 (15,9) ^g	-15,1 (22,6) ^{h, i}	k. A.; > 0,05
SRP + Placebo	7	28,6 (21,0)	6,7 (6,0) ^j	-21,9 (21,3) ^{h, i}	
Sigusch 2001^{k, l}					
2 Jahre (Auswertung „untersuchter“ Messstellen)					
SRP + eWg + DOX	12 ^m	2,15 (0,45)	0,85 (0,65)	k. A.	
SRP + eWg + MET	15 ^m	1,95 (0,50)	0,20 (0,20)	k. A.	
SRP + eWg + Clindamycin	11 ^m	2,30 (0,45)	0,25 (0,25)	k. A.	
SRP + eWg + AB ⁿ	38	2,11 (0,48)	0,42 (0,50)	k. A.	k. A.
SRP + eWg + Placebo	10 ^m	1,85 (0,50)	1,25 (0,85)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 103: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Blutung (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen (Fortsetzung))

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: Blutung, Prozentangaben</p> <p>c: SE</p> <p>d: Zusammenfassung der Gruppen SRP + AMX + MET (400 mg) und SRP + AMX + MET (250 mg); eigene Berechnung der Kennzahlen; Approximation der SD mittels Fallzahl und SE.</p> <p>e: eigene Approximation der SD mittels Fallzahl (n = 22) und SE aus der Publikation (SE = 2,1)</p> <p>f: Blutungsindex, Prozentangaben</p> <p>g: eigene Berechnung aus IPD; diskrepante Angaben zwischen selbstberechneten Werten und von den Autoren gegebenen Werten (Angabe in Publikation: MW [SD]: 15,7 [14,7])</p> <p>h: eigene Berechnung der Veränderung aus IPD</p> <p>i: Prozentangaben</p> <p>j: eigene Berechnung aus IPD; diskrepante Angaben zwischen selbstberechneten Werten und von den Autoren gegebenen Werten (Angabe in Publikation: MW [SD]: 6,7 [5,5])</p> <p>k: Sulkusblutungsindex nach Mühlemann und Son [193]</p> <p>l: MW und SD aus Abbildung 2 der Publikation abgelesen.</p> <p>m: Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten stammen nicht aus Ergebnistabelle.</p> <p>n: Zusammenfassung der Gruppen SRP + eWg + DOX, SRP + eWg + MET und SRP + eWg + Clindamycin; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>AB: Antibiotikum; AMX: Amoxicillin; DOX: Doxycyclin; eWg: erweiterte Wurzelglättung; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>
--

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Zeitpunkt 20 Monate bis 2 Jahre nach Therapie vor (Saxén 1990, Sigusch 2001, vgl. Tabelle 103).

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 20 Monate bis 2 Jahre nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Aufgrund der vorhandenen Heterogenität ($I^2 = 84,7\%$; $p = 0,011$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Nur eine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von Hedges' g liegt unterhalb der $-0,2$ Irrelevanzschwelle) zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung. Die andere Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 20 Monate bis 2 Jahre nach Therapie.

GMT + Antibiotikum (systemisch) vs. GMT
symptomatische Gingivitis/Blutung - nach 20-24 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

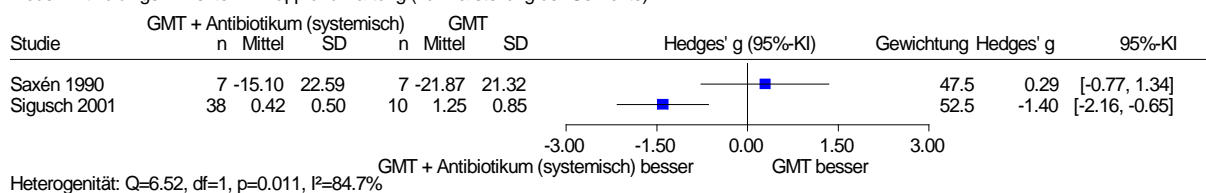


Abbildung 18: Forest Plot für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung 20–24 Monate nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

A3.7.3.5 Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunkts symptomatische Gingivitis: Suppuration ist in Tabelle 104 dargestellt.

Tabelle 104: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: symptomatische Gingivitis: Suppuration (Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Saxén 1993	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Sigusch 2001	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch

a: Es liegen keine Angaben zu Studienabbruchern bzw. zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten vor.
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zu den Zeitpunkten 18 Monate (Saxén 1993, vgl. Tabelle 106) und 2 Jahre (Sigusch 2001, vgl. Tabelle 105) nach Therapie vor.

Da einmal die Mittelwertdifferenz und einmal das Odds Ratio gegeben waren, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Trotzdem erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Die Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von Hedges' g unterhalb der -0,2 Irrelevanzschwelle) zugunsten der

ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung (vgl. Tabelle 105). Die Studie mit 18 Monaten Nachbeobachtungszeit zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (vgl. Tabelle 106). Da die Ergebnisse nicht in die gleiche Richtung zeigen, lässt sich daraus nichts ableiten.

Somit ergab sich für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 18 Monate (Saxén 1993) bis 2 Jahre (Sigusch 2001) nach Therapie.

Tabelle 105: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration – Mittelwertdifferenz (Fragestellung 3a)

Studie Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Sigusch 2001^b					
2 Jahre (Auswertung „untersucher“ Messstellen)					
SRP + eWg + DOX	12 ^c	0,13 (0,20)	0,03 (0,10)	k. A.	
SRP + eWg + MET	15 ^c	0,14 (0,30)	0,00 (0,00)	k. A.	
SRP + eWg + Clindamycin	11 ^c	0,14 (0,20)	0,00 (0,00)	k. A.	
SRP + eWg + AB ^d	38	0,14 (0,24)	0,01 (0,06)	k. A.	-0,08 [-0,13; -0,03]; 0,001
SRP + eWg + Placebo	10 ^c	0,12 (0,10)	0,09 (0,10)	k. A.	Hedges' g [95 %-KI]: -1,19 [-1,93; -0,45] ^e
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: MW und SD aus Abbildung 3 der Publikation abgelesen.</p> <p>c: Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten stammen nicht aus Ergebnistabelle.</p> <p>d: Zusammenfassung der Gruppen SRP + eWg + DOX, SRP + eWg + MET und SRP + eWg + Clindamycin; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>e: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) sowie Hedges' g [95 %-KI]</p> <p>AB: Antibiotikum; DOX: Doxycyclin; eWg: erweiterte Wurzelglättung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung)</p>					

Tabelle 106: Ergebnisse zur symptomatischen Gingivitis: Suppuration – Odds Ratio (Fragestellung 3a)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung			
Saxén 1993			
<i>18 Monate (Auswertung der jeweils 4 Messstellen mit dem größten Knochenverlust pro Patientin oder pro Patienten)</i>			
SRP + MET	9	0 (0)	
SRP + TETRA	9	1 (11,1)	
SRP + AB ^b	18	1 (5,6)	1,63 [0,06; 44,01]; 0,590 ^a
SRP	9	0 (0)	
a: eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés [191])			
b: Zusammenfassung der Gruppen SRP + MET und SRP + TETRA; eigene Berechnung der Kennzahlen AB: Antibiotikum; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); TETRA: Tetracyclin			

A3.7.3.6 Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI konnte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden. Die Ergebnisse zu den Endpunkten symptomatische Gingivitis: Blutung und symptomatische Gingivitis: Suppuration widersprachen diesem Ergebnis nicht.

Somit konnte in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

A3.7.3.7 Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie bezüglich des Endpunkts (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in Tabelle 107 dargestellt.

Tabelle 107: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:
(mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 3a)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
ABPARO	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie vor (ABPARO) Es wurden laut Harks 2014 [106] mehrere Instrumente zur Auswertung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt, aber in Harks 2015 [107] wurden nur die Ergebnisse zum Oral-Health-Impact-Profil(OHIP)-G-49 [149] berichtet. Die deutsche Version des OHIP-G-49 besteht aus einem 49-Item-Fragenbogen mit einer 5-stufigen Likert-Skala (mit 0 = nie bis 4 = sehr oft). Die 49 Items gliedern sich in folgende 7 Domänen: funktionelle Einschränkungen, Schmerzen, psychisches Unwohlsein / Unbehagen, physische Beeinträchtigung, psychische Beeinträchtigung, soziale Beeinträchtigung und Benachteiligung / Behinderung.

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt, der aber nicht klinisch relevant war (die –0,2 Irrelevanzschwelle liegt innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls von Hedges' g; vgl. Tabelle 108)

Somit ergab sich für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie.

Tabelle 108: Ergebnisse zur (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragestellung 3a)

Studie <i>Auswertungs- zeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
ABPARO					
<i>27,5 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
OHIP-G-49-Score^c					
SRP + AMX + MET	206	46,0 (33,8)	32,9 (29,4)	-11,0 (26,1)	-5,50 [-10,16; -0,84]; 0,021
SRP + Placebo	200	39,2 (27,2)	32,2 (29,4)	-5,5 (21,3)	Hedges' g [95 %-KI]: -0,23 [-0,43; -0,03] ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung der (mund-)gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>c: Niedrige Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität, höhere Werte eine geringere Lebensqualität [149].</p> <p>d: eigene Berechnung der MD, des 95 %-KI und des p-Werts (t-Test) sowie Hedges' g [95 %-KI] anhand der Veränderungswerte</p> <p>AMX: Amoxicillin; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten, die für die Auswertung herangezogen worden waren; OHIP-G: Oral Health Impact Profile Germany; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus</p>					

A3.7.3.8 Endpunkt Attachmentlevel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Attachmentlevel

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel ist in Tabelle 109 dargestellt.

Tabelle 109: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Attachmentlevel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung						
<i>López 2006</i>	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
<i>ABPARO</i>	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
<i>Borges 2017</i>	niedrig	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
<i>Cosgarea 2017</i>	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
<i>Preus 2013</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^e
<i>Sigusch 2001</i>	hoch	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
<i>Silva-Senem 2012</i>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung						
<i>Machion 2006</i>	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
<i>Martorelli de Lima 2004</i>	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<i>Tonetti 2012</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^e
<p>a: Laut Angaben in der Studie war die Erheberin oder der Erheber bezüglich der Medikation verblindet. Bezüglich der Behandlung wurden keine Angaben gemacht.</p> <p>b: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>c: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, deren Werte mittels LOCF fortgeschrieben wurden</p> <p>d: Es liegen keine Angaben zu Studienabbrucherinnen und Studienabbruchern bzw. zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward</p>						

Ergebnisse zum Attachmentlevel

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (López 2006) Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (vgl. Tabelle 110).

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

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Silva-Senem 2012) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien (Borges 2017, Cosgarea 2017, Preus 2013) zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor 2012 (vgl. Tabelle 110).

Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

3 der 4 Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt, jedoch nur eine der 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der -0,1 Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

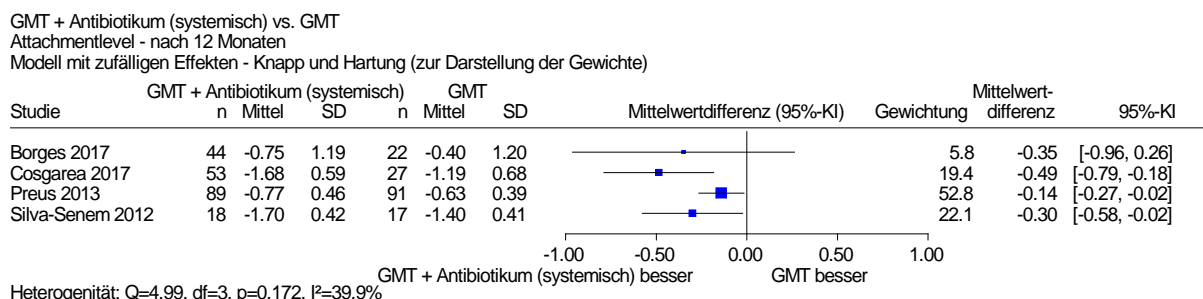


Abbildung 19: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikatherapie versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien zum Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie vor (ABPARO, Preus 2013, Sigusch 2001, vgl. Tabelle 110).

Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Aufgrund der beobachteten Heterogenität

($I^2 = 76,5\%$; $p = 0,014$) ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Hierbei wurden für Preus 2013 die Daten herangezogen, bei denen jeweils die Messstelle mit dem größten pathologischen Befund pro Zahn ausgewertet worden war.

Alle 3 Studien zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der ergänzenden Antibiotikabehandlung. Daher lagen deutlich gleichgerichtete Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 2 bis 5 Jahre nach Therapie.

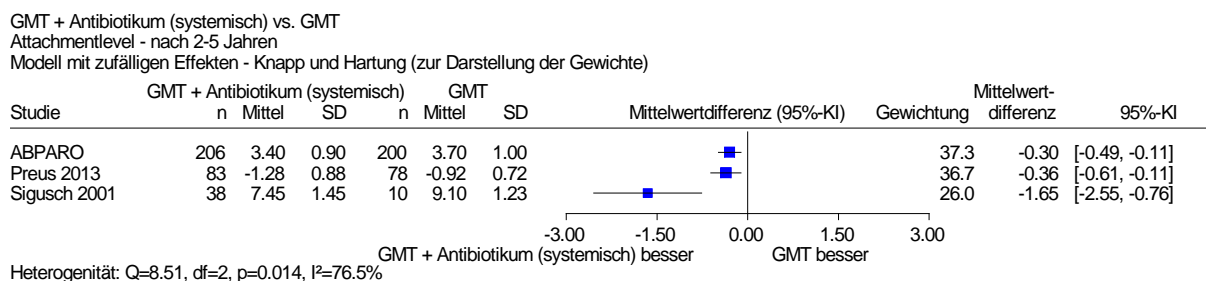


Abbildung 20: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 2–5 Jahre nach Behandlung (jeweils letzter Zeitpunkt); Fragestellung 3a: Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [systemisch] vs. GMT)

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor (Machion 2006, Martorelli de Lima 2004, Tonetti 2012 vgl. Tabelle 110).

Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Behandlung. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung erfolgte nicht, da weniger als 5 Studien eingeschlossen worden waren. Da sich das Design der Studien zu sehr unterscheidet, ist die Anwendung eines Modells mit festem Effekt nicht plausibel. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. 2 Studien zeigten keine statistisch signifikanten Effekte, nur 1 Studie zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der $-0,1$ Millimeter Irrelevanzschwelle) zugunsten der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit ergab sich für den Endpunkt Attachmentlevel bei der qualitativen Zusammenfassung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden lokalen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT für den Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie.

GMT + Antibiotikum (lokal) vs. GMT
Attachmentlevel - nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

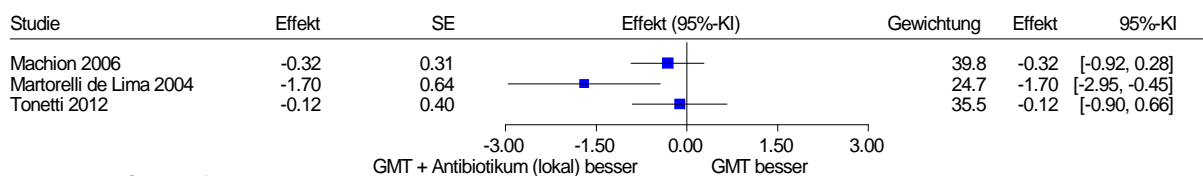


Abbildung 21: Forest Plot für den Endpunkt Attachmentlevel 12 Monate nach Behandlung; Fragestellung 3a: Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung (GMT + Antibiotikum [lokal] vs. GMT)

Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studienbeginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungszeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Alleinige systemische Antibiotikabehandlung					
López 2006^c <i>12 Monate (Auswertung vermutlich gesamter Mund)</i>					
SGS + AMX+MET	11	10,07 (1,30)	9,77 (0,34 ^d)	-0,3 (k. A.) ^e	0,00
SGS + SRP + Placebo	11	9,94 (0,95)	9,77 (0,26 ^d)	-0,17 (k. A.) ^e	[-0,89; 0,89]; > 0,999 ^f
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
ABPARO <i>27,5 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP + AMX+ MET	206	4,1 (0,9)	3,4 (0,9)	k. A.	k. A.; < 0,001
SRP + Placebo	200	4,1 (1,0)	3,7 (1,0)	k. A.	
Borges 2017 <i>12 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>					
SRP + AMX + MET (400 mg) für 7 Tage	22	4,7 (1,3)	4,0 (1,4)	-0,7 (1,2 ^g)	
SRP + AMX + MET (250 mg) für 7 Tage	22	4,5 (0,9)	3,7 (1,3)	-0,8 (1,2 ^g)	
SRP + AMX + MET ^h	44	4,6 (1,1)	3,9 (1,3)	-0,8 (1,2)	k. A.
SRP + Placebo	22	4,4 (1,0)	4,1 (1,0)	-0,4 (1,2 ^g)	

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Cosgarea 2017					
12 Monate (Auswertung gesamter Mund)					
SuD + AMX + MET für 3 Tage	26 ⁱ	5,84 (1,19)	4,29 (1,24)	-1,62 (0,65)	
SuD + AMX + MET für 7 Tage	27	6,06 (1,15)	4,29 (1,16)	-1,73 (0,54)	
SuD + AMX + MET ^j	53	5,95 (1,16)	4,29 (1,19)	-1,68 (0,59)	k. A.
SuD + Placebo	27	5,89 (1,24)	4,69 (1,15)	-1,19 (0,68)	
Preus 2013					
12 Monate (Auswertung gesamter Mund)					
SRP an 1 Tag + MET	44	2,04 (1,11)	1,21 (0,70)	-0,72 [0,60; 0,85] ^k	
SRP an 1 Tag + Placebo	45	1,67 (0,95)	1,06 (0,71)	-0,61 [0,51; 0,72] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + MET	45	2,06 (1,11)	1,21 (0,73)	-0,81 [0,67; 0,96] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	46	1,91 (1,07)	1,29 (0,80)	-0,64 [0,52; 0,76] ^k	
SRP + MET ^l	89	2,05 (1,10)	1,21 (0,71)	-0,77 (0,46)	k. A.
SRP + Placebo ^m	91	1,79 (1,01)	1,18 (0,76)	-0,63 (0,39)	
Preus 2013					
12 Monate (Auswertung gesamter Mund, jeweils Messstelle mit dem größten pathologischen Befund je Zahn bezüglich Attachmentlevel)					
SRP an 1 Tag + MET	44	4,33 [3,80;4,86] ^k	2,78 [2,39; 3,17] ^k	k. A.	
SRP an 1 Tag + Placebo	45	3,53 [3,06; 3,99] ^k	2,36 [1,99; 2,73] ^k	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + MET	45	4,23 [3,69; 4,76] ^k	2,66 [2,31; 3,00] ^k	k. A.	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	46	4,09 [3,60; 4,58] ^k	2,86 [2,47; 3,24] ^k	k. A.	
SRP + MET ^l	89		2,72 (1,25)		k. A.
SRP + Placebo ^m	91		2,61 (1,32)		

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung) Behandlung</i>	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Preus 2013					
5 Jahre (Auswertung gesamter Mund)					
SRP an 1 Tag + MET	41	2,04 (1,11) ^a	1,35 [1,05; 1,65] ^k	-0,53 [-0,72; -0,34] ^k	
SRP an 1 Tag + Placebo	39	1,67 (0,95) ^a	1,06 [0,84; 1,28] ^k	-0,47 [-0,59; -0,35] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + MET	42	2,06 (1,11) ^a	1,23 [0,98; 1,48] ^k	-0,74 [-0,92; -0,56] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	39	1,91 (1,07) ^a	1,37 [1,08; 1,67] ^k	-0,44 [-0,58; -0,29] ^k	
SRP + MET ^l	83	2,05 (1,10) ^a	1,29 (0,90)	-0,64 (0,61)	k. A.
SRP + Placebo ^m	78	1,79 (1,01) ^a	1,22 (0,84)	-0,46 (0,42)	
Preus 2013					
5 Jahre (Auswertung gesamter Mund, jeweils Messstelle mit dem größten pathologischen Befund je Zahn bezüglich Attachmentlevel)					
SRP an 1 Tag + MET	41	4,33 [3,80; 4,86] ^{a,k}	2,86 [2,38; 3,34] ^k	-1,19 [-1,43; -0,95] ^k	
SRP an 1 Tag + Placebo	39	3,53 [3,06; 3,99] ^{a,k}	2,38 [1,00; 2,76] ^k	-0,92 [-1,13; -0,71] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + MET	42	4,23 [3,69; 4,76] ^{a,k}	2,72 [2,30; 3,13] ^k	-1,37 [-1,66; -1,08] ^k	
SRP binnen 21 Tagen + Placebo	39	4,09 [3,60; 4,58] ^{a,k}	3,01 [2,53; 3,49] ^k	-0,92 [-1,17; -0,68] ^k	
SRP + MET ^l	83		2,79 (1,47)	-1,28 (0,88)	k. A.
SRP + Placebo ^m	78		2,70 (2,27)	-0,92 (0,72)	
Sigusch 2001					
2 Jahre (Auswertung „untersuchter“ Messstellen mit initialer Taschentiefe ab 6 mm)					
SRP + eWg + DOX	12 ⁿ	10,1 (1,21)	8,7 (1,02)	k. A.	
SRP + eWg + MET	15 ⁿ	9,8 (1,62)	6,4 (1,12)	k. A.	
SRP + eWg + Clindamycin	11 ⁿ	10,4 (1,04)	7,5 (1,17)	k. A.	
SRP + eWg + AB ^{o,p}	38	10,1 (1,34)	7,4 (1,45)	k. A.	k. A.
SRP + eWg + Placebo	10 ⁿ	9,6 (0,86)	9,1 (1,23)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Werte Studien- beginn in mm MW (SD)	Werte Auswertungs- zeitpunkt in mm MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn in mm ^b MW (SD)	Intervention vs. Vergleich MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung					
Silva-Senem 2012 <i>12 Monate (Auswertung aller Messstellen mit initialer Taschentiefe von 4 bis 6 mm außer von Weisheitszähnen)</i>					
SRP + AMX+MET	18	k. A.	k. A.	-1,7 (0,1 ^g)	k. A.; > 0,05 ^q
SRP + Placebo	17	k. A.	k. A.	-1,4 (0,1 ^g)	
Ergänzende lokale Antibiotikabehandlung					
Machion 2006 <i>12 Monate (Auswertung vermutlich gesamter Mund)</i>					
SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 %	19	k. A.	k. A.	-1,31 (0,95)	k. A.; > 0,05
SRP	16	k. A.	k. A.	-0,99 (0,85)	
Martorelli de Lima 2004 <i>12 Monate (Auswertung je einer Messstelle von maxillären Front- oder Eckzähnen mit initialer Taschentiefe ≥ 5 mm und positivem BOP Befund)</i>					
SRP + Doxycyclinhyclatgel 10 %	11	7,2 (0,4 ^d)	4,0 (0,4 ^d)	k. A.	k. A.; ≤ 0,05
SRP + Placebogel	11	6,6 (0,5 ^d)	5,7 (0,5 ^d)	k. A.	
Tonetti 2012^r <i>12 Monate (Messstellen mit 6 mm initialer Taschentiefe)</i>					
SRP + Doxycyclin-Gel 14 %	100	k. A.	k. A.	-1,34 [-0,8; -1,9] ^s	k. A.
SRP	100	k. A.	k. A.	-1,22 [-0,7; -1,8] ^s	

(Fortsetzung)

Tabelle 110: Ergebnisse zum Attachmentlevel (Fragestellung 3a) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden</p> <p>b: Negative Werte entsprechen einem Attachmentgewinn.</p> <p>c: In der Studie wird das relative Attachmentlevel angegeben. Das ist kein kumulierter Full-Mouth-Wert. Hier wird als Bezugsgröße die Schneidekante / Kaufläche genommen.</p> <p>d: SE</p> <p>e: Es liegen keine numerischen Angaben vor; Angaben aus Abbildungen wurden nicht extrahiert.</p> <p>f: bezieht sich auf die Werte zum Auswertungszeitpunkt; eigene Berechnung von Effekt, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>g: Laut Tabelle 1 in Borges 2017 handelt es sich um den SE, was hier aber nicht plausibel ist. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die SD handelt.</p> <p>h: Zusammenfassung der Gruppen SRP + AMX + MET (400 mg) und SRP + AMX + MET (250 mg); eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>i: Diskrepante Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten; es können auch 25 Patientinnen und Patienten sein</p> <p>j: Zusammenfassung der Gruppen SuD + AMX + MET für 7 Tage und SuD + AMX + MET für 3 Tage; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>k: 95 %-KI</p> <p>l: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + MET und SRP binnen 21 Tagen + MET; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>m: Zusammenfassung der Gruppen SRP an 1 Tag + Placebo und SRP binnen 21 Tagen + Placebo; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>n: Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten stammen nicht aus Ergebnistabelle.</p> <p>o: eigene Berechnung</p> <p>p: Zusammenfassung der Gruppen SRP + eWG + DOX, SRP + eWg + MET und SRP + eWg + Clindamycin; eigene Berechnung der Kennzahlen</p> <p>q: bezieht sich auf die Veränderung seit Studienbeginn; Mann-Whitney-Test</p> <p>r: MW und 95 %-KI aus Abbildung S3 abgelesen</p> <p>s: Konfidenzintervall als Varianzangabe</p> <p>AB: Antibiotikum; AMX: Amoxicillin; BOP: Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung); DOX: Doxycyclin; eWg: erweiterte Wurzelglättung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; MW: Mittelwert; MD: Mean Difference (Mittelwertdifferenz); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SGS: supragingivales Scaling; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); SuD: subgingivales Debridement; vs.: versus</p>
--

A3.7.3.9 Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien bezüglich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse ist in Tabelle 111 dargestellt.

Tabelle 111: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung						
ABPARO	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Vergleich GMT + ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus GMT lagen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 27,5 Monate nach Therapie vor (ABPARO) (vgl. Tabelle 112). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

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

Tabelle 112: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 3a)

Studie <i>Auswertungszeitpunkt (und Art der Auswertung)</i> Behandlung	N ^a	Anzahl Patientinnen und Patienten mit SUE n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzende systemische Antibiotikabehandlung			
ABPARO			
<i>27,5 Monate (Auswertung gesamter Mund)</i>			
SRP + AMX + MET	206	3 (1,5)	0,72 [0,16; 3,28]; 0,720 ^b
SRP + Placebo	200	4 (2,0)	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden.			
b: eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés [191])			
AMX: Amoxicillin; KI: Konfidenzintervall; MET: Metronidazol; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SRP: Scaling and Root planing (Scaling und Wurzelglättung); vs.: versus			

A3.7.4 Endpunktübergreifende Zusammenfassung

Systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Zahnverlust ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt parodontalchirurgische Behandlungsnotwendigkeit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: GI ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Blutung ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt symptomatische Gingivitis: Suppuration ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für die Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT, da es keine Ergebnisse aus den verschiedenen Endpunkten zu dieser Endpunktkategorie gab, die dem Ergebnis zu symptomatischer Gingivitis: GI widersprachen.

Für den Endpunkt (mund-)gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Es gab keine Ergebnisse für die anderen Endpunkte, die dem Ergebnis zum Endpunkt Attachmentlevel widersprachen.

Somit ergab sich auch endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Es existiert jedoch eine Studie, die laut Registereintrag Ende des Jahres 2009 abgeschlossen wurde, deren Ergebnisse zum Zeitpunkt der Berichterstellung aber noch nicht vorlagen [151]. Es liegen daher für die Nutzenbewertung für einen relevanten Anteil (12,83 %) der Ergebnisse keine Daten vor.

Somit wird der Hinweis auf einen höheren Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikatherapie im Vergleich zur GMT aufgrund von möglichem Publikationsbias unter Vorbehalt gestellt.

GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT

Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

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

A3.8 Ergebnisse zu Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung

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

A3.9 Ergebnisse zu Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

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

A3.10 Ergebnisse zu Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

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

A3.11 Allgemeine Anmerkungen

A3.11.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Sofern Subgruppenanalysen zu vorab definierten Subgruppenmerkmalen möglich waren, wurden diese für in der Nutzenbewertung herangezogene Ergebnisse durchgeführt.

Für die überwiegende Anzahl der Fragestellungen beziehungsweise der darunter untersuchten Vergleiche lagen Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte aus weniger als 5 Studien vor. In vielen Fällen waren nicht mehr als 1 bis 3 Studien pro Endpunkt und Vergleich eingeschlossen worden. Aufgrund dieser geringen Anzahl von Studien und der gleichzeitig großen Anzahl möglicher Effektmodifikatoren (Parodontitisschweregrad, Raucherstatus etc.) waren Subgruppenanalysen nicht sinnvoll.

Darüber hinaus wurden in keiner Studie Subgruppenanalysen berichtet.

Bei den eingeschlossenen Studien wurde zudem geprüft, ob sie hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, beispielsweise ob sie in Bezug auf die Art der Diagnosestellung, einzelne Maßnahmen der Initialbehandlung wie professionelle Zahnreinigung oder andere Faktoren, auswertbare Daten lieferten. Es lagen hierzu jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daher konnten keine Tests auf Interaktion dieser Faktoren durchgeführt werden und es ergab sich kein Anhaltspunkt für Effektmodifikation.

A3.11.2 Sensitivitätsanalysen

Es bestand kein Grund für Sensitivitätsanalysen.

A3.11.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse konnten die Ergebnisse nur bei 2 Studien (ABPARO, LANAP) ausgewertet werden. Die anderen Studien lieferten keine verwertbaren Ergebnisse. Dies hatte unterschiedliche Gründe: Entweder wurden nur nicht schwerwiegende oder nicht schwere unerwünschte Ereignisse berichtet, die als nicht patientenrelevant eingestuft wurden, oder es war unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen waren. In den meisten Fällen traten laut Autoren keine unerwünschten Ereignisse auf. Da jedoch keine Angaben zur Erhebung oder Kategorisierung der Ereignisse gemacht wurden, wurden diese Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.4 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Es gibt zwar eine große Anzahl von Übersichtsarbeiten zur Behandlung von Parodontopathien, aber derzeit existiert keine Übersichtsarbeit, die alle Fragestellungen dieser Nutzenbewertung vereint. Daher soll im Folgenden kurz auf einige qualitativ hochwertige und / oder aktuelle systematische Übersichtsarbeiten (SÜs) zu den einzelnen Fragestellungen eingegangen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung werden hierbei in den Kontext anderer Übersichtsarbeiten zu den jeweiligen Fragestellungen gesetzt.

Fragestellung 1 – GMT versus keine Behandlung

Es wurden 2 SÜs identifiziert, die die GMT bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Parodontitis mit keiner (subgingivalen) parodontalen Behandlung verglichen (Smiley 2015a [170] und van der Weijden 2002 [197]). Beide SÜs bezogen jedoch auch Studien mit kürzerer Nachbeobachtungszeit ein und wiesen keine separate Auswertung für den Zeitpunkt 12 Monate oder einen späteren Zeitpunkt nach Behandlung auf.

Die Übersichtsarbeit Smiley 2015a untersuchte den Endpunkt Attachmentlevel. Auf Basis der zugehörigen Ergebnisse wurde ein Vorteil für die GMT im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Die SÜ van der Weijden 2002 schloss auch nicht randomisierte kontrollierte Studien und nicht kontrollierte Studien ein. Für den für die vorliegende Fragestellung relevanten Vergleich wurden 2 kontrollierte Primärstudien eingeschlossen, die GMT mit keiner subgingivalen parodontalen Therapie verglichen. Basierend auf 2 Studien wurde für den Endpunkt Attachmentlevel ein Vorteil der GMT abgeleitet.

In beiden SÜs wurden für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Auch für den Abschlussbericht wurden für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen vorgenommen. Es ergab sich hierbei ein Hinweis auf einen Nutzen der GMT im Vergleich zu keiner Behandlung, sodass die 2 SÜs die Aussagen des Berichts stützen.

Fragestellung 2a – Laser

2 Übersichtsarbeiten zu ER:YAG-Lasern wurden als relevant für diese Fragestellung erachtet, die den Vergleich Laser vs. GMT (Sgolastra 2012a [198], Zhao 2014 [199]) sowie den Vergleich GMT + Laser vs. GMT (Zhao 2014 [199]) untersuchten.

Für den Vergleich Laser versus GMT ergab sich bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel kein Vorteil für die Lasertherapie.

Für den Vergleich GMT + Laser versus GMT lagen bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel nur Ergebnisse mit einer Auswertung zum Zeitpunkt 3 Monate nach Therapie vor, die auch für die ergänzende Lasertherapie jeweils keinen Vorteil zeigten.

Für die ergänzende Behandlung mit 3 verschiedenen Laserarten ergab sich in der SÜ Smiley 2015a ebenfalls kein Vorteil für die Lasertherapie.

Im Gegensatz dazu konnte im Rahmen der Nutzenbewertung sowohl für die alleinige als auch für die ergänzende Lasertherapie im Vergleich zur GMT ein höherer Nutzen im Vergleich zur GMT abgeleitet werden, für die alleinige Lasertherapie basierend auf dem Endpunkt Attachmentlevel, für die ergänzende Lasertherapie basierend auf der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis (Letzterer unter Vorbehalt).

Im Falle der alleinigen Lasertherapie könnte sich die Diskrepanz dadurch ergeben, dass in den beiden Übersichtsarbeiten Sgolastra 2012a und Zhao 2014 nur Werte bis zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie ausgewertet wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergab sich der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für die alleinige Lasertherapie für den Endpunkt Attachmentlevel hingegen aus dem Auswertungszeitpunkt 2 Jahre nach Therapie.

Bei den Ergebnissen zur ergänzenden Lasertherapie hatten Sgolastra 2012a und Zhao 2014 nur ER:YAG-Laser in die Studie miteinbezogen. Der Anhaltspunkt für einen Nutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung basierte dagegen auf der Intervention mit einem Nd:YAG-Laser. Die Übersichtsarbeit Smiley 2015a hatte zwar auch unterschiedliche Lasertypen zusammengefasst untersucht. Hier könnte sich die Diskrepanz in den Ergebnissen zwischen der SÜ und der Nutzenbewertung aber dadurch erklären, dass in Smiley 2015a ausschließlich der Endpunkt Attachmentlevel untersucht wurde, sich der Anhaltspunkt für einen Nutzen für die ergänzende Lasertherapie in der Nutzenbewertung aber aus der Endpunktkategorie symptomatische Gingivitis ergab.

Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie

Es wurden für den Vergleich PDT + GMT versus GMT bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Parodontitis 2 Übersichtsarbeiten identifiziert (Smiley 2015a [170] und Sgolastra 2013 [200]).

In der SÜ Smiley 2015a wurde basierend auf den Ergebnissen aus 10 Studien zum Endpunkt Attachmentlevel ein Vorteil für die ergänzende PDT im Vergleich zur GMT abgeleitet. Jedoch waren auch Studien mit einer Laufzeit < 6 Monaten eingeschlossen worden; eine separate Auswertung für den Zeitpunkt 12 Monate oder einen späteren Zeitpunkt nach Behandlung wurde nicht vorgenommen.

In der SÜ Sgolastra 2013 wurde ebenfalls basierend auf Ergebnissen zum Attachmentlevel ein Vorteil für die ergänzende PDT 3 Monate nach Therapie abgeleitet. Das Ergebnis wurde nach 6 Monaten nicht bestätigt, Ergebnisse nach 1 Jahr wurden nicht berichtet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden PDT abgeleitet werden. Die Vorteile für die ergänzende PDT, die die beiden SÜs berichteten, können jedoch auf Studien mit kurzfristigeren Effekten beruht haben. Die Autorinnen und Autoren von Sgolastra 2013 schreiben selbst, dass die kurzzeitigen Effekte schon ab 6 Monaten Laufzeit nicht mehr bestätigt werden konnten.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Zu dieser Fragestellung wurden 2 SÜs zu Patientinnen und Patienten mit chronischer Parodontitis identifiziert, die sich mit dem Vergleich chirurgische Maßnahmen versus GMT beschäftigen (Mailoa 2015 [201]; offene mechanische Therapie [„open flap debridement“] versus GMT und Heitz-Mayfield 2005 [202]; mWLT versus GMT beziehungsweise Osteoplastik versus GMT).

Die SÜ Heitz-Mayfield 2005 leitete zwar basierend auf Mittelwertdifferenzanalysen bei initial tiefen Taschen für den Endpunkt Attachmentlevel einen Vorteil für den Einsatz von chirurgischen Maßnahmen im Vergleich zur nicht chirurgischen mechanischen Therapie ab. Allerdings wäre der Effekt mit einer gewichteten Mittelwertdifferenz (WMD; Weighted Mean Difference) [95 %-KI] von 0,19 Millimetern [0,04; 0,35] unter Anwendung der von uns ermittelten Irrelevanzschwelle von 0,1 Millimetern zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant.

Die SÜ Mailoa 2015 berichtete von einem Effekt bezüglich Attachmentgewinn zwischen GMT und mWLT mit Vorteil für die mWLT. Jedoch wäre der Effekt mit WMD [95 %-KI] von -0,38 Millimetern [-0,73; -0,03] bei der von uns ermittelten Irrelevanzschwelle von -0,1 Millimetern zwar statistisch signifikant, aber ebenfalls nicht klinisch relevant. Für den Vergleich Osteoplastik versus GMT wurde von Mailoa 2015 ein „ähnlicher Attachmentgewinn“ der beiden Interventionen berichtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zeigten weder beim Vergleich alleinige mWLT versus GMT noch beim Vergleich Osteoplastik versus GMT einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der mWLT beziehungsweise Osteoplastik im Vergleich

zur GMT, sodass die Ergebnisse der SÜs analog waren zu denen der Nutzenbewertung, wenn man die gleichen Relevanzkriterien auf ihre Ergebnisse anwendet.

Für den Vergleich GMT + mWLT versus GMT konnte keine SÜ identifiziert werden. In der Nutzenbewertung zeigte sich für den Endpunkt Attachmentlevel kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der ergänzenden mWLT im Vergleich zur GMT.

Zu der CTE konnten keine SÜs identifiziert werden. Hier war bei der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ergänzenden CTE im Vergleich zur GMT abgeleitet worden.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Zum Vergleich GMT + Irrigation mit Antiseptika versus GMT konnten 3 SÜs identifiziert werden. Die SÜ Hanes 2003 [203], die u. a. die ergänzende Behandlung mit CHX-Spülung untersuchte, schloss auch Non-RCTs ein. Die SÜ Hallmon 2003 [204], die auch Non-RCTs einschloss, untersuchte u. a. den Effekt einer ergänzenden subgingivalen Irrigation mit Antiseptika (Chlorhexidin, Natriumhypochlorit / Zitronensäure) im Vergleich zur GMT und konnte ebenfalls keinen Vorteil einer zusätzlichen Spülung mit Antiseptika feststellen. In beiden SÜs wurde basierend auf Ergebnissen für den Endpunkt Attachmentlevel kein Vor- oder Nachteil für die ergänzende Irrigation mit Antiseptika im Vergleich zur GMT abgeleitet. In der Nutzenbewertung wurde analog hierzu ebenfalls kein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Die SÜ Matesanz-Pérez 2013 [205] untersuchte die ergänzende Anwendung von CHX-Xanthan-Gel und leitete für den Endpunkt Attachmentlevel einen Vorteil der ergänzenden Therapie mit CHX-Xanthan-Gel ab. Damit unterschied sich das Ergebnis zu dem der Nutzenbewertung. Bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel ergab sich für den Bericht kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT. Der Grund für die Abweichung zu dem Ergebnis der SÜ könnte darin begründet liegen, dass die SÜs Studien mit 3 beziehungsweise 6 Monaten Nachbeobachtungsdauer eingeschlossen hatten.

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

Für den Vergleich systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden in Bono 2010 [206] Ergebnisse berichtet. Die Studie fand für den Endpunkt Attachmentlevel keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Die SÜ weist einige Unterschiede zur Nutzenbewertung in Bezug auf die Einschlusskriterien auf. Sie machte z. B. keine Aussage zur Nachbeobachtungsdauer der Primärstudien, und in einer Studie fehlte die Angabe zur Dosierung der Antibiotika. Auch wurde in einigen Studien die Medikation für eine in Deutschland nicht zugelassene Dauer verabreicht.

Trotz dieser methodischen Abweichungen wurde analog zur Aussage der SÜ in der Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der alleinigen systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT abgeleitet.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT wurden mehrere SÜs identifiziert. Allen war gemeinsam, dass sie mindestens eines der Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung verletzen. So wurden Studien eingeschlossen, die das Antibiotikum Azithromycin untersuchten (Smiley 2015a), Angaji 2010 [207]), das in Deutschland derzeit keine Zulassung für einen therapeutischen Einsatz im Mundraum hat. Auch schlossen einige SÜs Non-RCTs ein (Garcia Canas 2015 [208], Haffajee 2003 [209], Zandbergen 2013 [210]). Eine weitere SÜ (Sgolastra 2012b [211]) schloss Studien ein, die die in Deutschland zugelassene Anwendungsdauer von Antibiotika um bis zu 40 % überschritten. Zudem waren mehrheitlich Studien mit einer Nachbeobachtungsdauer von nur 3 Monaten eingeschlossen.

Haffajee 2003, Smiley 2015a und Sgolastra 2012b leiteten bezüglich des Endpunkts Attachmentlevel einen Vorteil der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT ab. In Angaji 2010, Garcia Canas 2015 und Zandbergen 2013 wurden aufgrund von Heterogenität keine Metaanalysen durchgeführt.

Auch für die ergänzende systemische Antibiotikabehandlung wurde trotz der methodischen Abweichungen analog zur Aussage dieser SÜs bei der Nutzenbewertung ein Vorteil der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung abgeleitet. Für den Endpunkt Attachmentlevel ergab sich für den Bericht ein Hinweis (unter Vorbehalt) auf einen Nutzen der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur GMT.

Zum Vergleich GMT + lokale Antibiotikabehandlung versus GMT untersuchten 2 SÜs die ergänzende Anwendung gängiger lokaler antimikrobieller Substanzen (Hanes 2003 [203] und Matesanz-Pérez 2013 [205]). Von diesen Substanzen sind in Deutschland jedoch mittlerweile nur noch das Doxycyclingel als Antibiotikum und das CHX-Gel als Antiseptikum für die Parodontitistherapie zugelassen. Matesanz-Pérez 2013 hatte nur RCTs eingeschlossen. Für den Endpunkt Attachmentlevel wurde kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Hanes 2003 leitete für Attachmentlevel einen Vorteil für die ergänzende lokale Gabe von Doxycyclingel im Vergleich zur alleinigen GMT ab, basierend auf einer Metaanalyse der Mittelwertdifferenzen von 2 RCTs. Damit unterschied sich das Ergebnis von Hanes 2003 von dem der Nutzenbewertung. Basierend auf 3 Studien wurden bei der Nutzenbewertung zum Endpunkt Attachmentlevel Daten für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate ausgewertet. Analog zu Hanes 2003 konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden. Der Grund für die Abweichung von dem Ergebnis der SÜ Hanes 2003 könnte darin liegen, dass Hanes 2003 Studien mit 6 Monaten Nachbeobachtungsdauer eingeschlossen hatte.

Fragestellung 3b – ergänzende systemische Antibiotikabehandlung versus ergänzende lokale Antibiotikabehandlung und Fragestellung 3c – mikrobielle Diagnostik

Es wurden keine SÜs zu diesen Fragestellungen gefunden, auch für die vorliegende Nutzenbewertung konnten keine relevanten RCTs identifiziert werden.

Fragestellung 4 – strukturierte Nachsorge

Zu der Fragestellung, wie sie dem vorliegenden Bericht zugrunde liegt, existiert aktuell keine SÜ. Es wurden 2 SÜs identifiziert, die sich mit der parodontalen Nachsorge befassten (Gaunt 2008 [212], Heasman 2002 [213]), sie verglichen jedoch unterschiedliche Aspekte der Nachsorge miteinander. Gaunt 2008 untersuchte die Nachsorge in einer parodontologischen Praxis im Vergleich zur Nachsorge in einer allgemeinärztlichen Praxis. Heasman 2002 verglich die professionelle Zahnreinigung mit dem subgingivalen Debridement als Nachsorgemaßnahmen. Es gab in beiden SÜs keine Kontrollgruppe ohne strukturierte Nachsorge, wie in der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung gefordert. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf einen Mangel an geeigneten Primärstudien zu dem Thema. Auch für diesen Bericht konnte hierzu keine Studie identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllt hätte.

Zusammenfassung

Derzeit ist keine SÜ bekannt, die 1 oder mehrere Fragestellungen der Nutzenbewertung beantwortet und dabei alle ihre Einschlusskriterien erfüllt hätte. Dies war auf methodische Besonderheiten, wie das Einschließen von Studien mit nur kurzer Nachbeobachtungszeit oder den Einschluss von Non-RCTs, zurückzuführen, aber auch auf inhaltliche Differenzen, wie die Auswertung von Studien mit in Deutschland nicht zugelassenen Medikamenten beziehungsweise deren Konzentration und Anwendungsdauer. Des Weiteren wurden die Abhängigkeiten zwischen den Daten in vielen SÜs nicht berücksichtigt.

Genau wie bei der Nutzenbewertung wurden in den SÜs für den Endpunkt Attachmentlevel Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen herangezogen. Allerdings erfolgte in den SÜs in der Regel keine Relevanzbewertung. So ergaben sich in den SÜs beispielsweise Vorteile für chirurgische Verfahren basierend auf Ergebnissen, die bei Berücksichtigung der Irrelevanzschwelle von -0,1 Millimetern zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant gewesen wären. In der SÜ Smiley 2015a wurde zwar ein Gruppenunterschied (gemessen über die Mittelwertdifferenz) als klinisch relevant eingestuft, wenn der Gesamteffekt statistisch signifikant war und mindestens 0,2 Millimeter betrug, hierbei bezogen sich die Autorinnen und Autoren jedoch auf die Punktschätzung des Effekts. Es erscheint aber nicht sinnvoll, eine Irrelevanzschwelle auf die Punktschätzung anzuwenden. Vielmehr wäre die obere beziehungsweise untere Grenze des dazugehörigen Konfidenzintervalls mit ihr zu vergleichen [38, Abschnitt 9.3.3].

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Für den Fachbereich der Parodontologie existiert in Deutschland derzeit keine gültige Leitlinie zur Therapie.

Am 25.07.2017 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG Paro) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) 2 S3-Leitlinien zur Parodontitistherapie angemeldet. Es ist dies zum einen die S3-Leitlinie

„Subgingivale Instrumentierung“ (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizini-schen-Fachgesellschaften[AWMF]-Registernummer 083-030, [214]) und zum anderen die S3-Leitlinie „Adjuvante systemische Antibiotikagabe nach nicht chirurgischer systematischer Parodontitistherapie“ (AWMF-Registernummer 083-029, [215]). Für beide Leitlinien wurde als geplanter Fertigstellungstermin der 31.12.2018 genannt.

Zum Thema „Adjuvante Antibiotikabehandlung“ gibt es jedoch aus dem Jahr 2003 eine gemeinsame Stellungnahme der DGZMK und der DG Paro [35,216]. Die Empfehlung lautet, Antibiotika in der Behandlung von Parodontopathien ausschließlich unterstützend und nicht anstelle eines Debridements einzusetzen. Die Indikation für den Einsatz von Antibiotika soll dabei auf einige parodontale Erkrankungsformen beschränkt werden, da bei leichten und mittelschweren chronischen Parodontopathien systemisch gesunder Patientinnen und Patienten häufig kein Nutzen durch zusätzliche Antibiotikabehandlung zu beobachten sei. Optimaler Zeitpunkt für die Antibiotikabehandlung sei im Anschluss an das Debridement, hierbei wird die vorherige mikrobielle Analyse der subgingivalen Plaque empfohlen. Die systemische Antibiotikabehandlung wird der lokalen Antibiotikabehandlung vorgezogen, da dann alle parodontalen Taschen und andere bakterielle Nischen der Mundhöhle erreicht würden. Zur lokalen Antibiotikabehandlung werden Antibiotika mit geeigneter Träger-substanz empfohlen, um eine kontrollierte Abgabe des Wirkstoffs über den geforderten Applikationszeitraum sicherzustellen.

Für die alleinige systemische Antibiotikabehandlung konnte bei der Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet werden. Somit stehen die Ergebnisse nicht im Widerspruch zur Empfehlung der Stellungnahme, Antibiotika als Unterstützung und nicht als Ersatz für supra- und subgingivales Debridement anzuwenden. Als Grund wurde von den Stellungnehmenden angegeben, dass Antibiotika nur eingeschränkt die Plaque durchdringen könnten und die in der Plaque (d. h. im Biofilm) enthaltenen Bakterien eine höhere Antibiotikaresistenz aufwiesen.

Für die ergänzende systemische Antibiotikabehandlung wurde ein Hinweis (unter Vorbehalt) auf einen höheren Nutzen im Vergleich zur GMT abgeleitet. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Beurteilung der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur systemischen Antibiotikabehandlung.

Für die ergänzende lokale Antibiotikabehandlung wurde jedoch bei der Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT abgeleitet, sodass die Empfehlung der Stellungnahme hier nicht gestützt werden kann.

Als sinnvoll wird in der Stellungnahme weiterhin die begleitende antiseptische Therapie in Form der supragingivalen Irrigation mit CHX empfohlen. Bezüglich der Anwendung von CHX konnte im Bericht 1 Studie eingeschlossen werden, die den Effekt der Anwendung eines CHX-Gels und einer CHX-Mundspülung nach GMT im Vergleich zur alleinigen GMT untersucht hatte (Santos 2013). Auch hier ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren

Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT, sodass auch hier die Empfehlung nicht gestützt werden kann.

1 Stellungnahme der AAP [217] von 2004 zur ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung deckt sich im Wesentlichen mit der deutschen Therapieempfehlung. Sie hob die Bedeutung der unterstützenden (mechanischen) parodontalen Nachsorgetherapie hervor, die für eine dauerhafte mechanische Bakterienreduktion sorgen soll. Da zum Themenfeld dieser strukturierten Nachsorge keine Primärstudien vorlagen, konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT ohne strukturierte Nachsorge abgeleitet werden.

Basierend auf den Ergebnissen der SÜ von Smiley 2015a wurden vom gleichen Autorenteam Leitlinien zur nicht chirurgischen Behandlung chronischer Parodontopathien mit und ohne ergänzende Maßnahmen entwickelt (Smiley 2015b [218]). Die methodischen Abweichungen der SÜ wurden in Abschnitt A4.1 bereits diskutiert. Analog zu der vorliegenden Nutzenbewertung spricht sich auch die Leitlinie für die GMT als initiale Therapie bei chronischer Parodontopathie aus.

Für die ergänzende Lasertherapie berichtete die Leitlinie von Smiley 2015b keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der GMT und unterscheidet sich hiermit von diesem Bericht, da als Ergebnis der Nutzenbewertung sowohl für die alleinige wie auch für die ergänzende Lasertherapie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur GMT abgeleitet werden konnte (Letzterer unter Vorbehalt). Für die Intervention PDT + GMT wurde für Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Parodontitis ein „moderater Nutzen“ („moderate net benefit“) im Vergleich zur GMT berichtet, mit „schwacher Empfehlungsstärke“ („strength of clinical recommendation: weak“). Die vorliegende Nutzenbewertung kam hier nicht zu einem Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der GMT + PDT-Behandlungsgruppe. Einzig für die ergänzende Kombinationstherapie aus fotoablativem und fotodynamischem Laser konnte für den Bericht ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur GMT abgeleitet werden.

Bezüglich der ergänzenden systemischen Antibiotikabehandlung sprachen die Autoren der Leitlinie einen „geringen Nutzen“ bezogen auf den Attachmentgewinn aus, mit „schwacher Empfehlungsstärke“ aufgrund des Risikos von unerwünschten Effekten und Resistenzbildung („balance between small benefit and potential for adverse effects“). Hier kommt der Bericht mit einem Hinweis auf einen höheren Nutzen ebenfalls zu einem Ergebnis mit Vorteil für die ergänzende systemische Antibiotikabehandlung. Jedoch standen für die Nutzenbewertung zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse nur bei 1 Studie (ABPARO) verwertbare Daten zur Verfügung. Aufgrund dieser Daten war jedoch kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden im Vergleich zur GMT ohne systemische Antibiotikabehandlung ableitbar. Ganz allgemein sind die Übersichtsarbeit Smiley 2015a beziehungsweise die daraus erwachsene Handlungsempfehlung Smiley 2015b und die Nutzenbewertung aufgrund gravierender Unterschiede in der Methodik nicht direkt vergleichbar (vgl. Abschnitt A4.1).

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung ergaben sich einige methodische Besonderheiten und Herausforderungen (siehe hierzu auch Abschnitt A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik).

Die Ergebnisse dieses Abschlussberichts unterscheiden sich wesentlich von denen des Vorberichts. Abgesehen von zusätzlich identifizierten relevanten Studien aus den Nachrecherchen hat dies 2 Gründe. Dies ist zum einen der Fall, weil Daten aus bereits im Vorbericht eingeschlossenen Studien erstmalig zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Damit flossen aus einer ganzen Reihe von Studien weitere Ergebnisse in die Nutzenbewertung ein. Ermöglicht wurde dies durch eine Relevanzbewertung der beobachteten Effekte der Mittelwertdifferenzanalysen zum Endpunkt Attachmentlevel.

Im Vorbericht waren für den Endpunkt Attachmentlevel Responderanalysen gefordert worden, aber nur ein Teil der eingeschlossenen Studien hatte hierfür die notwendigen Daten geliefert. In die ergänzend durchgeführten (metaanalytischen) Auswertungen zum Attachmentlevel basierend auf Mittelwertdifferenzen konnten mehr Studien einbezogen werden. Diese Ergebnisse waren jedoch seinerzeit nicht für eine Nutzenableitung verwertbar gewesen, da wegen fehlender skalenspezifischer Irrelevanzschwelle keine Relevanzbewertung der beobachteten Effekte möglich gewesen war (siehe hierzu Kapitel 5).

Im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht ergab sich ein gewisser Konsens für eine Irrelevanzschwelle bei 0,2 Millimeter. Für den Abschlussbericht orientierte man sich an diesem Wert, jedoch in abgewandelter Form, da eine Irrelevanzschwelle sich nicht auf die Punktschätzung beziehen sollte, sondern auf das gesamte Konfidenzintervall (siehe Abschnitt A2.2). Daher wurde die Irrelevanzschwelle bei 0,1 Millimeter festgelegt. Auf diese Weise konnten für den Abschlussbericht für den Endpunkt Attachmentlevel anstatt der Responderanalysen nun Mittelwertdifferenzanalysen für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei vielen der eingeschlossenen Studien konnten damit nun erstmalig Ergebnisse zum Attachmentlevel für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Darüber hinaus konnte eine Reihe weiterer Studien zusätzlich eingeschlossen werden, die für den Vorbericht wegen Nichtberücksichtigung der Abhängigkeit von Daten ausgeschlossen werden mussten (Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt). Für den Abschlussbericht erfolgte die Auswertung dieser Studienergebnisse mithilfe einer Varianzkorrektur mittels eines Intra-klassenkorrelationskoeffizienten (ICC; vgl. Abschnitt A2.2, Änderungen der Methodik).

Die Autoren der epidemiologischen SHIP-Studie [39] und SHIP-Trend-Studie [40] ermittelten eigens für den Abschlussbericht aus Daten dieser Studien jeweils einen ICC für Endwerte und für Veränderungswerte. Diese ICCs konnten dann für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Somit ergab sich die Möglichkeit, für den Abschlussbericht eine große Zahl weiterer Studien in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen, die für den Vorbericht nicht verwertbar gewesen waren.

Es ist hierbei jedoch zu bemerken, dass damit für den Bericht ICC-Werte aus epidemiologischen Studien übertragen wurden auf RCTs, unter der Annahme, dass ICCs aus Beobachtungsdaten auf Interventionsstudien übertragbar seien.

Dem Wunsch von Stellungnehmenden, Beobachtungsstudien – und hier insbesondere retrospektive Kohortenstudien – für die Nutzenbewertung heranzuziehen, konnte jedoch nicht entsprochen werden. Zwar könnten solche Studien bei genügend langer Beobachtungszeit Daten liefern zum primär interessierenden patientenrelevanten Endpunkt Zahnverlust. Dann müsste man nicht auf den Endpunkt Attachmentlevel als ausreichend validen Surrogatendpunkt für Zahnverlust zurückgreifen. Jedoch sind die Ergebnisse von (retrospektiven) Beobachtungsstudien wegen einer ganzen Reihe möglicher verzerrender Faktoren (Selektionsbias, Confounding, Kointerventionsbias, Publikationsbias etc.) als sehr unsicher zu betrachten. Zudem können sie nicht einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Intervention und einem beobachteten Effekt nachweisen und eignen sich somit nicht für einen hinreichend sicheren Wirksamkeits- oder Nutznachweis. Dazu eignen sich in der Regel nur Studien mit einem RCT-Design. Erfreulicherweise konnten für die vorliegende Nutzenbewertung über 60 RCTs mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 1 Jahr eingeschlossen werden, sodass auch für längerfristige Effekte keine Notwendigkeit des Einschlusses von Nicht-RCTs bestand.

Im Zusammenhang mit der Einschlussforderung von Beobachtungsstudien sind die Ergebnisse des Barmer Zahnreports 2017 erwähnenswert. Der Report kam bei einer retrospektiven Auswertung von Routinedaten zu dem Ergebnis, dass „es der Parodontitistherapie offensichtlich nicht [gelingt], die Extraktionen im Vergleich zu einer Referenzpopulation zu senken“ [219, S. 129]. Die Autoren des Reports stellten hierbei fest: „Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse gewonnen. Somit bleiben Aussagen über potenzielle Ursachen des Zahnverlusts Spekulation“ [219, S. 139]. Damit bestätigen sie selbst, dass sich Beobachtungsstudien für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und beobachtetem Effekt – also für einen Nutznachweis – nicht eignen.

Auch für die Fragestellung 4 zum Nutzen einer strukturierten Nachsorge im Vergleich zu keiner strukturierten Nachsorge wurde dem Wunsch der Stellungnehmenden nicht nachgekommen, zumindest in diesem Falle Beobachtungsstudien heranzuziehen. Die angeführte Argumentation der Stellungnehmenden, dass hier keine Studien mit RCT-Design möglich wären, wurde schon allein dadurch widerlegt, dass kürzlich eine große multi-zentrische RCT mit 3 Jahren Nachbeobachtungszeit durchgeführt worden war (IQuaD-Studie [154]). Diese RCT mit über 1800 eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus Schottland ist mittlerweile abgeschlossen, und die Daten sind an den Auftraggeber übermittelt worden. Die Publikation der Ergebnisse wird für Anfang des Jahres 2018 erwartet. 2 weitere RCTs zu dieser Fragestellung fanden sich in den Suchen in Studienregistern.

Allgemein lässt sich feststellen, dass die Dokumentationsqualität vieler Studien unzureichend war. Dies galt vor allen Dingen für die Beschreibung der statistischen Auswertung. So mussten für den Vorbericht allein 28 Studien auf Volltextebene ausgeschlossen werden, weil das Einschlusskriterium E6 („Abhängigkeiten berücksichtigt“) nicht als erfüllt angesehen werden konnte. Sie konnten für den Abschlussbericht nur deswegen nun doch eingeschlossen werden, weil man sich eines aus epidemiologischen Studien ermittelten ICC bediente. Entweder war unklar geblieben, auf welcher Ebene – Patientenebene, Zahnebene oder Messstellenebene – eine Auswertung vorgenommen worden war, oder die Beschreibung der statistischen Methoden in den Publikationen ließ bei eindeutiger Auswertung auf Zahn- oder Messstellenebene nicht erkennen, dass dabei die Abhängigkeit der Daten, die aus der Verwendung von mehr als einer Messstelle oder mehr als einem Zahn je Randomisierungseinheit entsteht, berücksichtigt worden waren. In beiden Fällen konnten die Studien für die Nutzenbewertung ohne Varianzkorrektur durch einen ICC für den Vorbericht nicht herangezogen werden. Nur wenn eindeutig die Abhängigkeit von Daten berücksichtigt worden war, hatten die Studien Eingang in die Nutzenbewertung des Vorberichts gefunden. Dies hatte trotz großer initialer Trefferzahl die Anzahl der letztendlich für den Vorbericht eingeschlossenen Studien stark eingeschränkt. Durch den ermittelten ICC konnte ein Großteil dieser Studien nun für den Abschlussbericht herangezogen werden. Jedoch ist zu betonen, dass aus der oben genannten Problematik der explorativen Übertragung der ICCs von Beobachtungs- auf Interventionsstudien es in jedem Falle besser wäre, wenn zukünftig die Abhängigkeit von Daten bei der Analyse der Studienergebnisse von den Autorinnen und Autoren direkt berücksichtigt würde.

Für die einzelnen Fragestellungen wurden Studien metaanalytisch oder qualitativ zusammengefasst, wenn sie denselben Vergleich untersucht hatten. Es wurden hierbei Studien, in denen alle Zähne beziehungsweise Messstellen der Randomisierungseinheit (Patientin beziehungsweise Patient oder Quadrant) in die Auswertung gingen, gepoolt mit solchen Studien, in denen nur die erkrankten Zähne beziehungsweise Messstellen der Randomisierungseinheit in die Auswertung eingegangen waren. Da es bei parodontal gesunden Zähnen kaum zu einem Attachmentgewinn nach Therapie kommen kann, da vor Therapie kein oder kein wesentlicher Attachmentverlust vorhanden gewesen war, führen die Ergebnisse der Studien, die nicht nur erkrankte, sondern alle Zähne untersucht hatten, potenziell zu einer Verkleinerung des Behandlungseffekts und damit gegebenenfalls auch des Gesamteffekts aus einer entsprechenden Metaanalyse. Einige Therapien haben darüber hinaus möglicherweise noch einen negativen Effekt auf parodontal gesunde Zähne. Ergebnisse einiger SÜs deuten darauf hin, dass beispielsweise bei der offenen mechanischen Therapie („open flap debridement“) eine Behandlung von ursprünglich parodontal gesunden Zähnen nicht nur zu keinem Attachmentgewinn, sondern sogar zu einem Attachmentverlust an ebendiesen Zähnen führen kann [201,220]. Dieser potenzielle Attachmentverlust an ursprünglich parodontal gesunden Zähnen ist entgegengerichtet zum möglichen Attachmentgewinn nach derselben Therapie bei parodontal erkrankten Zähnen und kann somit die oben beschriebene Verkleinerung des

Effekts noch verstärken. Durch das für die Nutzenbewertung gewählte Vorgehen wird der Behandlungseffekt somit möglicherweise unterschätzt.

Wie in Abschnitt A2.2 erwähnt, wurden gegebenenfalls Effekte durch eigene Berechnungen bestimmt. Hierfür wurden Angaben zur Veränderung seit Studienbeginn oder die Werte nach Behandlung pro Behandlungsarm herangezogen. Im Falle einer Studie im Split-Mouth-Design war aufgrund von unbekanntem Abhängigkeiten zwischen den Messungen für verschiedene Behandlungsarme an einer Patientin oder einem Patienten eine korrekte Schätzung der Effektvarianz nicht möglich. Jedoch wurde von einer positiven Korrelation ausgegangen, die bei Nichtberücksichtigung in den eigenen Berechnungen mit einer Überschätzung der Effektvarianz einhergeht. Aufgrund der geringeren Präzision wurde dadurch der Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden erschwert.

Es wurde bei den Fragestellungen unterschieden, ob eine Intervention als alleinige Therapie im Vergleich zur GMT untersucht worden war (Intervention X versus GMT) oder ob diese Therapie als Ergänzung zur GMT eingesetzt wurde (GMT + Intervention X versus GMT). Diese beiden Vergleiche wurden getrennt betrachtet und die zugehörigen Ergebnisse nicht metaanalytisch zusammengefasst. Einige der Therapiearten allein (beispielsweise Antibiotikatherapien, PDT) mögen beispielsweise zwar die bakterielle Infektion erfolgreich behandeln, aber führen nicht zu einer Entfernung der Konkrementen, die eine Reinfektion begünstigen, sodass die ergänzende GMT möglicherweise nicht unwesentlich zum Behandlungserfolg beiträgt und daher den Behandlungseffekt wesentlich beeinflusst. Daher war die metaanalytische Zusammenfassung von Ergebnissen aus Studien, in denen eine alleinige Therapie mit der GMT verglichen wurde, mit Studien derselben Therapie als Ergänzung zur GMT im Vergleich zur GMT nicht sinnvoll.

Klinisch unterschieden sich die eingeschlossenen Studien eines Vergleichs häufig bezüglich der Vorbehandlung oder der Nachsorge. In manchen fand z. B. eine professionelle Zahnreinigung (PZR) statt, in anderen nicht, die Nachsorge konnte eine subgingivale Nachbehandlung miteinschließen, was aber nicht in allen Fällen zutraf. Auch diese Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst, solange sie bezüglich der eigentlichen parodontalen Therapie – beziehungsweise bezüglich des Vergleiches – übereinstimmten. Da hier sowohl die Prüfinterventionsgruppe als auch die Kontrollgruppe die gleiche Vor- oder Nachbehandlung erhalten hatten und diese daher Teil der Sockeltherapie waren, war dies möglich. Allerdings ist es möglich, dass die Vor- beziehungsweise Nachbehandlungen einen Einfluss auf den Therapieerfolg und damit auf den Effekt gehabt haben. Aufgrund mangelnder Primärstudien konnte jedoch nicht untersucht werden, ob eine PZR als Vorbehandlung oder eine Nachsorge einschließlich subgingivaler Therapie einen Einfluss auf den Behandlungseffekt nehmen konnte und wie groß dieser Einfluss wäre.

Für die Fragestellung 1 wurden Studien zum Vergleich GMT versus keine Behandlung eingeschlossen sowie Studien zum Vergleich supragingivales Scaling (SGS) + GMT versus

SGS. Es wurde im letzteren Falle davon ausgegangen, dass das SGS nicht als eigentliche Parodontitistherapie zu werten ist, da es sich auf den supragingivalen Bereich beschränkt.

Für den Abschlussbericht konnten darüber hinaus auch zusätzlich Studien für die Fragestellung 1 identifiziert und ausgewertet werden, bei denen die GMT durch weitere chirurgische Maßnahmen ergänzt wurde, also Studien zum Vergleich GMT (+ chirurgische Maßnahme) versus keine Behandlung.

Für die Untersuchung der Lasertherapie waren die Ergebnisse aus Studien mit unterschiedlichen Lasertypen zusammengefasst betrachtet worden (Fragestellung 2a), hier bildete nur die fotodynamische Lasertherapie eine gesonderte Gruppe (Fragestellung 2b). Unterschiedliche Laser haben eine unterschiedliche Wirkweise und können daher auch unterschiedlich unerwünschte Effekte auslösen, wie zum Beispiel Schädigung der Wurzeloberfläche durch hartsubstanzabtragende Laser. Es wurden hinsichtlich der Darstellung der Ergebnisse basierend auf Mittelwertdifferenzen Studien aller Lasertypen metaanalytisch zusammengefasst und nur bezüglich der Art der Anwendung – Laser allein oder als Ergänzung zur GMT – getrennt untersucht.

Allein die Studie, die die Anwendung des LANAP-Verfahrens mit der GMT verglich, wurde getrennt betrachtet, weil sich dieses Verfahren wesentlich von einer allgemeinen Lasertherapie unterscheidet. Bei dieser Therapie, die ein lasergestütztes minimalinvasives chirurgisches Verfahren darstellt, wird laut Beschreibung neben der Entfernung des erkrankten Epithels u. a. auch der Kieferknochen modifiziert und durch den Einsatz des Lasers ein Fibrinthrombus gebildet, der zu einer besseren Ausheilung im Sinne eines neuen Attachments führen soll.

Die verschiedenen chirurgischen Verfahren mWLT, CTE und Osteoplastik wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst, da unterschiedliche chirurgische Methoden – beispielsweise mit oder ohne Gingivektomie beziehungsweise mit oder ohne Knochenrekonturierung – gegebenenfalls direkt Einfluss nehmen auf die zukünftige Entwicklung des Attachmentlevels.

Für den Vergleich GMT + systemische Antibiotikabehandlung versus GMT ergab sich ein Hinweis (unter Vorbehalt) auf einen höheren Nutzen der ergänzenden Antibiotikabehandlung für den Endpunkt Attachmentlevel. Dieses Ergebnis muss aber unter Berücksichtigung des Aspekts möglicher Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse durch Antibiotika betrachtet werden. Für den Bericht lieferte jedoch nur 1 Studie (ABPARO) verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.20 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 beziehungsweise A2.2 dargestellt.

A4.4.1 Anmerkungen zu Studientypen

In mehreren Stellungnahmen wird gefordert, dass neben RCTs auch andere Studientypen, insbesondere retrospektive Kohortenstudien, im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.

Wie bereits in der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und in der Erörterung zum Vorbericht ausführlich diskutiert, ist aus Sicht des IQWiG die Ergebnissicherheit von nicht zeitlich parallel kontrollierten Studien, die keine verlässliche Strukturgleichheit von Interventions- und Kontrollgruppe aufweisen, zu gering, als dass sich verlässliche Aussagen über den kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung einer Intervention und einer Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten treffen ließen. Retrospektive Beobachtungsstudien, wie sie von den Stellungnehmenden vorgelegt wurden, sind mehrere Stufen tiefer in der Evidenzhierarchie einzuordnen und schon aufgrund des Studiendesigns mit vielfältigen Verzerrungspotenzialen versehen (Selektionsbias, Kointerventionsbias, Confounding etc.). Die Ergebnisse solcher Studien eignen sich allenfalls zur explorativen Hypothesengenerierung. Für eine Nutzenbewertung sind sie in den allermeisten Fällen ungeeignet.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts fanden sich für die meisten der 9 Fragestellungen und 25 Vergleiche RCTs. Bei Vorliegen von RCTs können die Ergebnisse von Studien niedrigeren Evidenzniveaus das Ergebnis der RCTs allenfalls bestärken, nicht jedoch qualitativ ändern. Aus diesem Grunde erscheint es nicht geboten, zusätzlich zu den RCTs die Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien zu betrachten. Für die Fragestellung der strukturierten Nachsorge konnten bislang keine abgeschlossenen RCTs identifiziert werden. Gleichwohl wurde im Rahmen der Recherche die IQuaD-Studie identifiziert [154], die im Jahr 2016 abgeschlossen und deren Studienbericht Anfang 2017 dem Auftraggeber übergeben wurde. Diese Studie ist eine RCT mit über 1800 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die exakt die Frage der strukturierten Nachsorge untersuchte. Auch vor dem Hintergrund, dass von dieser Studie in kürzerer Zeit öffentlich verfügbare Ergebnisse zu erwarten sind, erschien die Betrachtung von retrospektiven Kohortenstudien mit deutlich geringeren Patientenzahlen auch in dieser Fragestellung nicht zielführend. Denn selbstverständlich müsste jegliche Aussage, die auf den Ergebnissen der retrospektiven Kohortenstudien basiert, mit

Bekanntwerden der RCT-Ergebnisse neu bewertet werden. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.4.2 Anmerkungen zur Verblindung

In mehreren Stellungnahmen wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials von parodontologischen Studien in Analogie zu Arzneimittelstudien kritisch gesehen. Als Begründung wird angeführt, dass doppelblinde Studien insbesondere bei operativen Verfahren nicht möglich seien. Darüber hinaus wird von einigen Stellungnehmenden eine Verblindung auch aus ethischen Gründen für bedenklich erachtet. Schließlich wird kritisiert, dass lediglich doppelblinde Studien im Rahmen des Berichts als relevant angesehen worden seien.

Dieser Punkt wurde im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht ausführlich diskutiert. In der Tat ist es in verschiedenen medizinischen Bereichen nicht möglich, die Behandlerinnen und Behandler zu verblinden; teilweise gelingt dies auch bei den Patientinnen und Patienten nicht. Dies ist nicht den Studienautoren anzulasten. Trotzdem birgt in solchen Fällen die Studie ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Ein Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass der angenommene kausale Zusammenhang zwischen Intervention und Zielvariable durch systematische Störeffekte (= Bias) überlagert wird. Derartige Verzerrungen wirken in identischer Weise, unabhängig vom medizinischen Themengebiet und von der Sorgfalt der Studienautoren. Daher bewertet das IQWiG die Verzerrungspotenziale aller Studien immer in gleicher Weise, unabhängig vom Themengebiet.

Es ist nicht richtig, dass im Rahmen des Berichts nur doppelblinde Studien als relevant angesehen wurden. Richtig ist vielmehr, dass auch nicht verblindete Studien eingeschlossen und zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Diese wurden jedoch mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Abschlussbericht.

Des Weiteren wird von Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass ein Verzerrungspotenzial immer aus der Kombination von Verblindung und dem jeweiligen Endpunkt erwachse. Als Beispiel wird angeführt, dass der objektiv feststellbare Endpunkt Mortalität von der Verblindung unabhängig und damit die Messung auch bei unverblindeten Studien nicht verzerrt sei. Ähnlich verhielte es sich mit dem Endpunkt Zahnverlust.

Dieser Standpunkt wird vom IQWiG nicht geteilt. Die Einschätzung, dass sich eine nicht erfolgte Verblindung bei unterschiedlichen Endpunkten mehr oder weniger stark auf das Verzerrungspotenzial auswirken kann, erscheint nachvollziehbar. Gerade der Zahnverlust entsteht jedoch in den wenigsten Fällen dadurch, dass die Zähne von allein ausfallen. Vielmehr entscheidet eine behandelnde Zahnärztin oder ein behandelnder Zahnarzt, ob ein individueller Zahn noch erhaltenswert ist oder extrahiert werden muss. Wenn also eine Zahnärztin oder ein Zahnarzt Kenntnis davon besitzt, in welcher Gruppe sich die Patientin

oder der Patient befindet, kann dies durchaus bewusst oder unbewusst zu Verzerrungen führen [219, S. 128]. Im Rahmen des vorliegenden Berichts wurde der Endpunkt Zahnverlust jedoch ohnehin nur selten identifiziert. Es ergibt sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.4.3 Anmerkungen zur Anpassung der Bewertungskriterien

Die KZBV sieht es nicht als ihr Petitum, einen Bestandsschutz für die bisherige Parodontitistherapie – insbesondere in der GKV – zu fordern und zu unterstellen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des vorliegenden Berichts vermutet sie aber eine „Fehlkalibrierung“ im Sinne „zu stringenter Evidenzkriterien“ der Bewertungsmaßstäbe des IQWiG.

Zunächst ist positiv anzumerken, dass die stellungnehmende Institution eine ergebnisoffene Bewertung der bisherigen Parodontitistherapie unterstützt und nicht am „Bestand“ festhalten will. Diese Haltung scheint jedoch im Widerspruch mit der Forderung zu stehen, in Kenntnis der Ergebnisse die Methoden der Bewertung neu zu „kalibrieren“. Die Tatsache, dass der Vorbericht in vielen Fragestellungen keinen Nutzen nachweisen konnte, widerlegt nicht den Nutzen bisheriger Therapien. Vielmehr zeigt der Bericht lediglich, dass aussagekräftige Studien (beziehungsweise entsprechende Auswertungen bereits abgeschlossener Studien) für eine Nutzenableitung bislang noch nicht vorlagen. Gerade die Bemühungen um die Erfassung des zusätzlichen Nutzens einer Antibiotikagabe (ABPARO-Studie; [104,106,107]) oder jene um die Untersuchung der Nachsorge in der IQuaD-Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigen, dass große randomisierte vergleichende Studien zur Parodontiebehandlung auch heute möglich und ethisch vertretbar sind. Als Konsequenz aus den Ergebnissen des IQWiG-Berichts erscheint es daher erstrebenswert, vorhandene Wissenslücken durch entsprechende Studien zu schließen.

Davon abgesehen wurde die Methodik im vorliegenden Bericht tatsächlich bezüglich mehrerer Punkte an die Besonderheiten der Fragestellungen zur Parodontopathie angepasst.

So wurde beispielsweise der Endpunkt Attachmentlevel als ausreichend valider Surrogatendpunkt für Zahnverlust herangezogen, allein aufgrund der klinischen Begründung, dass aus klinischer Sicht ein fortschreitender Attachmentverlust letztendlich zu Zahnverlust führt. Eine Validierung dieses Surrogatendpunkts hatte nicht vorgelegen.

Der eigentliche Endpunkt Zahnverlust als Folge fortschreitenden Attachmentverlusts durch Parodontitis tritt erst nach mehreren Jahren ein. RCTs mit entsprechend langen Nachbeobachtungszeiten, die den Endpunkt Zahnverlust in aussagekräftiger Weise selbst erfassen, hätten nicht vorgelegen.

Durch die Verwendung des Surrogatendpunkts Attachmentlevel wurde es jedoch ermöglicht, Nutzenbewertungen von Therapien basierend auf Daten von Follow-up-Zeitpunkten ab 1 Jahr vorzunehmen.

Eine weitere Anpassung an die Besonderheiten der Fragestellungen in der Parodontopathie war die „Modellierung“ von Effekten aus eingeschlossenen Studien durch Adjustierung mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC), die aus 2 großen epidemiologischen Studien (SHIP und SHIP-Trend) von ihren Autorinnen und Autoren eigens für die Nutzenbewertung ermittelt worden waren. Bei der Anwendung der ICCs wurde hierbei angenommen, dass der ICC aus Beobachtungsstudien auf Interventionsstudien übertragbar ist.

Damit wurde der Problematik Rechnung getragen, dass in vielen RCTs auf dem Gebiet der Parodontologie die Abhängigkeit von Daten nicht adäquat berücksichtigt wird. Durch die Anwendung der ICCs konnte dieses Problem gelöst werden und eine große Zahl von RCTs für die Nutzenbewertung herangezogen werden, obwohl bei ihnen die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt worden war und die anderenfalls nicht zur Nutzenbewertung hätten herangezogen werden können.

A4.4.4 Anmerkungen zum Vergleich mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien

Mehrere stellungnehmende Institutionen vergleichen die Ergebnisse des IQWiG-Vorberichts mit den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften und Leitlinien. Dabei wird angemerkt, dass die Bewertungsmethodik des IQWiG zu streng sei.

Der Vergleich der Ergebnisse des IQWiG-Berichts mit internationalen Empfehlungen wird im Abschnitt A4.2 des Vorberichts ausführlich angestellt. Von den in den Stellungnahmen zitierten Arbeiten basieren nur wenige auf systematischen Übersichten. Diese bestätigen die Befunde des IQWiG, dass beispielsweise für die Nachsorge einer Parodontopathie bislang keine RCTs existieren (Trombelli 2015). Daher wird dort auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen. Der wesentliche Unterschied zum vorliegenden Bericht besteht daher darin, dass ausschließlich Daten aus RCTs als Grundlage zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Gemäß den Allgemeinen Methoden wird in IQWiG-Berichten auf RCTs zurückgegriffen, sofern diese möglich und vorhanden sind. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Bericht.

A4.4.5 Anmerkungen zur Bewertung unterschiedlicher Endpunkte

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass der Endpunkt Blutung auf Sondierung (BOP) ein Index zur Erhebung und Bewertung der gingivalen Entzündung und damit patientenrelevant sei. BOP trete beim Zähneputzen oder bei der Interdentalreinigung auf und sei damit für Patientinnen und Patienten unmittelbar erfahrbar. Insbesondere bei den 65- bis 74-Jährigen beeinflusse es die Selbsteinschätzung der eigenen Mundgesundheit.

Der Begriff Bleeding on Probing (BOP; Blutung auf Sondierung) ist in den eingeschlossenen Studien unterschiedlich operationalisiert worden. Zum einen wurde untersucht, ob bei einer Sondierung bis auf den Boden der Zahnfleischtaschen eine parodontale Blutung vorlag. Zum anderen wurden Blutungen auch durch Provokation (Ausstreichen des Sulkus oder Bestreichen des Zahnfleischsaumes mit einer stumpfen Sonde) der marginalen Gingiva

hervorgerufen. Eine Sondierung bis zum Taschenboden entspricht nicht den üblichen Alltagserfahrungen der Patientinnen und Patienten (Zähneputzen, Interdentalreinigung etc.). Wenn die Sondierung jedoch mit dem Ziel vorgenommen wurde, den Entzündungszustand der marginalen Gingiva zu kontrollieren, wurde dies im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt. Im Rahmen des Abschlussberichts wurden daher alle Studien, die den Endpunkt BOP erfasst hatten, noch einmal daraufhin untersucht, ob dieser Endpunkt als Index für den Entzündungszustand der marginalen Gingiva erfasst wurde. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse zur Nutzenbewertung herangezogen.

In mehreren Stellungnahmen wird gefordert, die Taschentiefe neben dem Attachmentlevel zusätzlich als patientenrelevanten Endpunkt zu berücksichtigen.

Dieser Punkt wurde bereits in der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan und erneut in der Erörterung zum Vorbericht ausführlich diskutiert. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass beide Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant, das heißt nicht unmittelbar erfahrbar, sondern allenfalls als Surrogate für den Endpunkt Zahnverlust betrachtet werden können. Wenn jedoch beide valide Surrogate für denselben patientenrelevanten Endpunkt wären, müssten sie identische Ergebnisse in Bezug auf Zahnverlust liefern. Damit wäre die Erfassung eines der beiden Endpunkte ausreichend. Würden sie unterschiedliche oder sogar gegenläufige Ergebnisse liefern, wäre entweder die Validität als Surrogat in Zweifel zu ziehen oder es müsste ein klar beschriebener Algorithmus existieren, der die Ergebnisse beider Endpunkte zu einem einzigen, validen Surrogat kombiniert. Nach einem derartigen Algorithmus wurde in den Erörterungen explizit gefragt. Jedoch erscheint ein solcher nicht vorzuliegen. Daher wurde im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan alleinig das Attachmentlevel als „ausreichend valider Surrogatendpunkt“ festgelegt. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Bericht.

Die KZBV stellt fest, dass die im konkreten Verfahren im Vorfeld diskutierten Endpunkte „Attachmentlevel“ und „Sondierungstiefen“ für die einzelnen Fragestellungen als Surrogatparameter unterschiedlich gut geeignet seien. Der apodiktische Ansatz, nur einen Surrogatparameter für alle Fragestellungen zuzulassen, führe zu einem Verlust an Studienergebnissen für die Nutzenbewertung.

Auch dieses Argument wurde im Rahmen der Erörterung diskutiert. Allerdings konnte nicht geklärt werden, welcher der beiden Endpunkte für welche Fragestellung des Berichts der geeignetere ist. Daher wurde der Endpunkt Attachmentlevel als alleiniger Surrogatendpunkt für alle Fragestellungen beibehalten. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Bericht.

A4.4.6 Anmerkungen zur Eingrenzung der Indikation

In 1 Stellungnahme wird angemerkt, dass die CDC/AAP-Falldefinition, wie sie in der Definition der Population des vorliegenden Berichts festgelegt wurde, ausschließlich für die Verwendung in epidemiologischen Surveys definiert wurde, nicht aber für den klinischen Gebrauch geeignet sei. Zudem sei die Definition erst 2007 veröffentlicht worden. Sie könne

also nicht als Einschlusskriterium verwendet werden, da sie von Studien, die vor 2007 publiziert wurden, kaum verwendet werden konnte.

Hierzu ist anzumerken, dass die CDC/AAP-Falldefinition in Ermangelung einer einheitlichen, etablierten klinischen Falldefinition im Rahmen der Einschlusskriterien neben der WHO-Definition lediglich als Beispiel beziehungsweise Anker gebraucht wurde (vgl. das „z. B.“ im 1. Satz des Absatzes zur „Population“). Diese entsprachen den in den meisten identifizierten klinischen Studien verwendeten Populationskriterien. Von den Stellungnehmenden wurde im Übrigen keine alternative Populationsdefinition vorgeschlagen. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Bericht.

A4.4.7 Anmerkungen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die KZBV wünscht sich weitere Begründungen und Konkretisierungen zu Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene, wenn bereits auf Studienebene ein erhöhtes Verzerrungspotenzial festgestellt wurde.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt in Berichten des Instituts in 2 Schritten. Zunächst wird geprüft, ob auf Studienebene ein Verzerrungspotenzial vorhanden ist. Dies kann durch Eigenschaften des Studiendesigns hervorgerufen sein (vergleiche Allgemeine Methoden 5.0 [38, Abschnitt 9.1.4; S. 170 ff.]). Danach wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ermittelt. Es ist durchaus denkbar, dass für einen Endpunkt ein hohes, während in derselben Studie für einen anderen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt (z. B. niedrige Rücklaufquoten in Patientenbefragungen versus vollständigen Datensatz zur Mortalität). Wird aber für die gesamte Studie ein hohes Verzerrungspotenzial ermittelt, überträgt sich dieses in der Regel auch auf das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial aller Endpunkte. In diesen Fällen erübrigt sich eine separate Bewertung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials.

Im Übrigen finden sich im 2. Abschnitt des Berichts Tabellen mit detaillierter Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Endpunktebene, separat für jeden Vergleich und für jeden Endpunkt, der zur Nutzenbewertung herangezogen worden war.

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als niedrig oder hoch war für eine stellungnehmende Gruppe nicht klar. Eine feste Vorgabe klarer Kriterien hätte hier nach Auffassung der Stellungnehmenden mehr Transparenz erzeugt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs wird in allen Berichten des Instituts einheitlich vorgenommen und ist in den Methoden ausführlich erläutert (Allgemeine Methoden 5.0 [38, Abschnitt 9.1.4; S. 170 ff.]). Dort ist allerdings kein mechanistischer Algorithmus zur Zusammenfassung einzelner Aspekte festgelegt. Vielmehr soll in der Gesamtschau der Faktoren entschieden werden, ob mit großer Wahrscheinlichkeit aus-

geschlossen werden kann, dass die Möglichkeit einer relevanten Verzerrung besteht. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

A4.4.8 Anmerkungen zur Studie Jönsson 2014 (ITOHEP-Verfahren)

Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie gibt an, dass das ITOHEP-Verfahren keine lokale Maßnahme an einzelnen Parodontien darstelle, wie im Vorbericht zu N15-01 zu lesen sei, und dass demnach die Ergebnisse der Studie Jönsson 2014 auch als Anhalt für den Nutzen der strukturierten Nachsorge gewertet werden müssten.

Hier liegt ein Verständnisfehler vor. Im Vorbericht zu N15-01 wurde nicht gesagt, dass das ITOHEP-Verfahren lokale Maßnahmen an einzelnen Parodontien beinhalte, sondern vielmehr, dass die strukturierte Nachsorge diese lokalen Maßnahmen beinhalte. Das ITOHEP-Verfahren, ein individuell angepasstes Mundhygieneschulungsprogramm, ist ein spezieller Bestandteil der Vorbehandlung im Rahmen der systematischen Therapie, nur eine einzige Komponente dieses 7-stufigen Verfahrens wird während der Nachsorgephase beibehalten. Auch wenn man diese Komponente zur Nachsorge zählte, ergäbe sich dann der Vergleich „strukturierte Maßnahme einschließlich ITOHEP-Verfahren“ versus „strukturierte Nachsorge einschließlich Standardhygieneunterweisung“, und passte daher nicht zu Fragestellung 4: „Die strukturierte Nachsorge (Mundhygieneunterweisung, instrumentelle Reinigung in regelmäßigen Intervallen) wird unter besonderer Berücksichtigung einzelner Bestandteile und Faktoren im Vergleich zu keiner strukturierten Nachsorge untersucht.“ Als Bestandteil der Vorbehandlung und damit der systematischen Behandlung von Parodontopathien ist daher das ITOHEP-Verfahren der Fragestellung 2 zuzuordnen (GMT + nicht antibiotische Behandlung versus GMT).

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

A4.4.9 Anmerkungen zum Zulassungsstatus von Antibiotika

In 1 Stellungnahme wird der Ausschluss von Studien zur Antibiotikatherapie infrage gestellt, die z. B. ein Antibiotikum untersuchen, das in Deutschland derzeit keine Zulassung für einen therapeutischen Einsatz im Mundraum hat oder das in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung beziehungsweise Anwendungsdauer verabreicht wird. Dieses Einschlusskriterium sei in den Methoden des Berichts nicht klar genug benannt worden. Es wird erwähnt, dass das Antibiotikum Azithromycin in der Wissenschaftlichen Stellungnahme der DGZMK „Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis“ als in der Zahnheilkunde häufig verwendetes orales Antibiotikum aufgelistet würde (DGZMK 2002; aus Stellungnahme DG Paro).

In Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des IQWiG ist in der Regel die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie, dass das Arzneimittel in Deutschland in der jeweiligen Indikation zugelassen ist und in einer zulassungskonformen Weise appliziert wird. Diese Voraussetzung

ist im Methodenabschnitt des Berichts nicht explizit erwähnt worden, ist sie doch bereits im Methodenpapier des Instituts klar benannt (Allgemeine Methoden 5.0; [38, Abschnitt 3.3.1; S. 59 f.]). Azithromycin beispielsweise hat in Deutschland keine Zulassung für einen therapeutischen Einsatz im Mundraum, deswegen kann es für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

A4.4.10 Anmerkungen zur Zuordnung der Studie Dannewitz 2009

Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie sieht für die Studie Dannewitz 2009 eine Eignung nicht für die Fragestellung 3a, GMT + lokale Antibiotikatherapie versus GMT, zu der sie im Vorbericht eingeschlossen worden war, sondern für die Fragestellung 4 zur strukturierten Nachsorge, da die Studie in der Nachsorgephase angesiedelt worden war.

In der Studie wird in der einen Behandlungsgruppe die GMT durchgeführt, in der anderen GMT + lokale Antibiotikatherapie. Aufgrund der Gestaltung von Intervention und Kontrolle ist die Studie der Fragestellung 3a zuzuordnen. Dabei ist unerheblich, dass diese Studie während der Phase der unterstützenden parodontalen Therapie durchgeführt worden war. Die Anwendung einer lokalen Antibiotikatherapie bei sonst strukturgleichen Behandlungsgruppen ist außerdem nicht Bestandteil der strukturierten Nachsorge im engeren Sinne.

Im Übrigen wurde die Studie Dannewitz 2009, ebenso wie die Studie Guentsch 2008, für den Abschlussbericht nur noch formal eingeschlossen. Die Daten beider Studien wurden nicht mehr zur Nutzenbewertung herangezogen, da der Unterschied des Anteils der randomisierten Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt worden waren, zwischen den Behandlungsgruppen jeweils mehr als 15 Prozentpunkte betrug. Dadurch konnte nicht mehr von strukturgleichen Behandlungsgruppen ausgegangen werden.

A4.4.11 Anmerkungen zur Reihenfolge der Recherchen

Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie stellt die zeitliche Reihenfolge der unterschiedlichen Recherchen infrage. Insbesondere fragt sie nach, warum die ABPARO-Studie lediglich als Registereintrag identifiziert wurde und der Kategorie „Studien unklarer Relevanz“ zugeordnet wurde. Außerdem äußert die stellungnehmende Organisation eine gewisse Sorge, ob diese Studie denn im Abschlussbericht berücksichtigt würde.

Wie die Stellungnehmenden richtig bemerkt haben, ist die ABPARO-Studie erst nach dem Datum der letzten bibliografischen Recherche des Vorberichts publiziert worden. Folglich konnte diese Studie nicht in der bibliografischen Datenbank identifiziert werden. Die Kategorie „Studien unklarer Relevanz“ wird in den Berichten des Instituts regelhaft für Registereinträge verwendet, die aufgrund der fehlenden Vollpublikation und damit relevanter Angaben (beispielsweise zum Patientenfluss) nicht final beurteilt werden können. Diese Studien werden im Laufe der weiteren Berichtsarbeit engmaschig beobachtet und teilweise werden auch entsprechende Autorenanfragen gestellt. Ein Beispiel aus der aktuellen Nutzen-

bewertung ist die IQaD-Studie [154], die als Registereintrag identifiziert wurde und auf deren Ergebnisse derzeit gewartet wird. Auch diese Studie fällt unter die Kategorie „Studien unklarer Relevanz“, solange keine Vollpublikation oder ein vollständiger Studienbericht vorliegt.

Die ABPARO-Studie ist mittlerweile publiziert, sie wurde den Einschlusskriterien entsprechend befunden und fließt im Abschlussbericht in die Nutzenbewertung ein.

A4.4.12 Anmerkungen zur Einschlussforderung der Studie Kaldahl 1988 und zur Forderung der Verwertung der Daten aus der Publikation Kaldahl 1996

Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie betonte, dass die Studie Kaldahl 1988, mit der Folgepublikation Kaldahl 1996, Vergleiche ermöglichen würde zu GMT + mWLT versus GMT und GMT + Osteoplastik versus GMT und monierte das Fehlen einer Begründung, warum diese beiden Publikationen nicht berücksichtigt worden waren.

Die Publikation Kaldahl 1988 war in der Erstrecherche beim Screening auf Titel-Abstract-Ebene ausgeschlossen worden, da aus dem Abstract nicht hervorging, dass es sich um eine Studie im RCT-Design handelte. Die Publikation Kaldahl 1996 lieferte keine verwertbaren Daten, da in ihr keine Varianzangaben zu den Effektschätzungen gemacht worden waren. Deshalb wurde Kaldahl 1996 für den Vorbericht nur formal eingeschlossen. Für den Abschlussbericht wurde die Publikation Kaldahl 1988 im Volltext hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft und fand Eingang in die Nutzenbewertung.

A4.4.13 Anmerkungen zur Auswertungsmethodik

Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie merkt an, dass im Vorbericht Studien, die Änderungen im Attachmentlevel als Endpunkt betrachteten, gemeinsam mit Studien ausgewertet wurden, die lediglich das Attachmentlevel zum Ende der Studie betrachteten. Sie konstatiert, dass diese Zusammenfassung nur auf einem grundlegenden Unverständnis der Parameter Attachmentlevel und Attachmentgewinn beruhen könne, das bereits im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG manifest geworden sei (IQWiG 2015) und durch die DG PARO in ihrer Stellungnahme dazu adressiert wurde.

Dieses Thema wurde bereits in der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan und ein weiteres Mal in der Erörterung zum Vorbericht ausführlich diskutiert. Der Unterschied der Begriffe Attachmentlevel (Zustand) und Attachmentgewinn (Veränderung) ist wohl bekannt, allein eine Zusammenfassung dieser beiden Endpunktoperationalisierungen in RCTs wird durchaus als legitim und methodisch korrekt angesehen. Dies wurde auch in der Erörterung von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IQWiG ausführlich erläutert.

Darüber hinaus legten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG dar, dass die im Vorbericht gewählte Art der Zusammenfassung tendenziell wohlwollend sei. Eine Aufteilung der Studien in die beiden Operationalisierungen hätte dazu geführt, dass noch weniger

aggregierte Auswertungen möglich gewesen wären, was positive Effekte tendenziell noch unwahrscheinlicher gemacht hätte.

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

A4.4.14 Anmerkungen zur Abhängigkeit von Daten

In 1 Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Hinweis der Autorinnen und Autoren des vorliegenden Berichts auf die fehlende Beachtung der Abhängigkeit von Daten aus statistischer Sicht vollkommen korrekt sei. Andererseits hätte durch die Autoren eine Abschätzung des Einflusses der Datenabhängigkeit auf die Effektschätzer erfolgen können.

Dieser Aspekt wurde in der Erörterung zum Vorbericht diskutiert und gemeinsam mit der stellungnehmenden Arbeitsgruppe ein mögliches exploratives Vorgehen vereinbart. Aus der SHIP-Studie [39] und SHIP-Trend-Studie [40] ließen sich im Nachgang zu der Erörterung Daten zur Abschätzung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) ermitteln, die unter gewissen Annahmen dazu geeignet sind, Studien, in denen abhängige Daten nicht adäquat berücksichtigt wurden, nachträglich zu adjustieren. Dadurch konnten im Abschlussbericht nicht nur zusätzliche Studien, sondern auch Modellierungen zu zusätzlichen Endpunkten bereits eingeschlossener Studien ergänzt werden.

A4.4.15 Anmerkungen zu Studien im Split-Mouth-Design

In 1 weiteren Stellungnahme wurde der Ausschluss von Studien im Split-Mouth-Design, bei denen Intervention und Kontrolle in einer Mundhöhle verglichen werden, kritisiert. Das Argument für den Ausschluss, dass die Abhängigkeit der erhobenen Daten unklar sei, könne gerade bei diesen Studien nicht nachvollzogen werden, da gerade dieses Studiendesign interindividuelle Variabilitäten z. B. durch unterschiedliches Putzverhalten ausschließe und somit Verzerrungen minimiert würden.

Hierzu ist zu bemerken, dass Studien, die im Split-Mouth-Design durchgeführt wurden, nicht grundsätzlich ausgeschlossen wurden. Wie in der Erörterung erläutert, muss bei diesen Studien zwischen 2 Arten der Abhängigkeit unterschieden werden.

Handelt es sich um die Abhängigkeit zwischen den verschiedenen Behandlungen, die an unterschiedlichen Quadranten oder Kieferhälften derselben Person durchgeführt werden, so führt diese nicht berücksichtigte Abhängigkeit (in den meisten Fällen) zu einer konservativen Schätzung des Effekts. Deshalb wurden diese Studien trotzdem eingeschlossen und ihre Daten verwertet.

Handelt es sich um die Abhängigkeit zwischen einzelnen Messwerten der gleichen Behandlung, die an unterschiedlichen Messstellen oder Zähnen innerhalb eines Quadranten oder einer Kieferhälfte derselben Person erhoben wurden, so führt diese nicht berücksichtigte Abhängigkeit zu einer Unterschätzung der Effektvarianz und zu vielen falsch signifikanten

Effekten. Für diese Fälle ist somit auch im Split-Mouth-Design eine Adjustierung der Abhängigkeiten erforderlich.

Split-Mouth-Studien wurden also nicht grundsätzlich ausgeschlossen, sondern nur, wenn eine bestimmte Art der Abhängigkeit unberücksichtigt blieb.

Für den Abschlussbericht konnte das IQWiG jedoch auch diese Studien heranziehen, da mithilfe des ICC eine Adjustierung hinsichtlich der Abhängigkeiten vorgenommen werden konnte (siehe Abschnitt A4.4.14).

A4.4.16 Anmerkungen zur Nachbeobachtungsdauer

In mehreren Stellungnahmen wird die Herabsetzung der Mindestnachbeobachtungsdauer von 12 auf 3 Monate gefordert. Zum einen wird die Sorge geäußert, durch die zu lange Nachbeobachtungszeit ein Bias bezüglich der Studienauswahl in Kauf genommen zu haben. Zum anderen wird argumentiert, dass die überwiegende Mehrheit der vorhandenen Studien und systematischen Übersichten eine Nachbeobachtungszeit unter 12 Monaten aufweise. Zum dritten wurden ethische Gründe angeführt: Es wäre nicht vertretbar, die Kontrollgruppe länger als 12 Monate unbehandelt zu lassen.

Diese Argumente wurden sowohl in der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan als auch in der Erörterung zum Vorbericht jeweils ausführlich diskutiert. Im Ergebnis bleibt das Institut bei der Auffassung, dass ein Surrogatendpunkt (Attachmentlevel), der seinerseits grenzwertig valide erschien, in Kombination mit einer zu geringen Nachbeobachtungszeit keine Aussagekraft hinsichtlich der längerfristigen Effekte der Intervention auf den wahren patientenrelevanten Endpunkt besitzt. Der primäre Endpunkt ist der Zahnverlust nach 5 bis 10 Jahren. Im Vergleich dazu erscheint ein Unterschied im Attachmentlevel von wenigen Zehntel Millimetern nach lediglich 3 Monaten nur sehr begrenzt aussagekräftig. Um von den Effekten dieses Surrogats auf jene des patientenrelevanten Endpunkts schließen zu können, bedarf es wenigstens einer nachhaltigen Veränderung, die nicht bereits nach wenigen Monaten gemessen wird.

Ein Bias wäre vorhanden, wenn Studien mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten genauso valide Ergebnisse liefern würden wie jene mit längeren Nachbeobachtungszeiten. Da jedoch von dem Gegenteil auszugehen ist, entsteht ein Bias erst durch den Einschluss einer größeren Zahl von Studien kürzerer Nachbeobachtungsdauer. Genau dies sollte im Bericht vermieden werden.

Das ethische Argument würde greifen, wenn tatsächlich bereits zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit Parodontopathien einer systematischen Behandlung zugeführt worden wäre oder der Nutzen einer Behandlung eindeutig nachgewiesen gewesen wäre. In der Erörterung bestätigten aber auch die wissenschaftlichen Fachvertreter, dass dieser Zustand selbst für Deutschland heute noch nicht annähernd erreicht sei, auch wenn man sich auf einem guten Weg befinde. In

anderen Ländern, aus denen die Studien überwiegend stammen, war eine flächendeckende Versorgung im Bereich der Nachbehandlung auch nicht anzunehmen.

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

A4.4.17 Anmerkungen zur Irrelevanzschwelle

In 1 Stellungnahme wird bemerkt, dass der Verweis auf eine fehlende Irrelevanzschwelle als Begründung für den Ausschluss bestimmter Endpunkte aus der Analyse konstruiert anmutet, wäre doch die Definition einer solchen Schwelle immer arbiträr und, selbst wenn sie aus einem Konsensbeschluss (z. B. im Rahmen eines Delphi-Verfahrens) abgeleitet würde, nie allgemeingültig. Schlussendlich würde die Bewertung über Relevanz oder Irrelevanz situativ, d. h. in einer konkreten Behandlungssituation, erfolgen müssen.

Dem ist insofern zuzustimmen, als die Definition einer Irrelevanzschwelle, die nicht validiert ist, immer etwas arbiträr ist. In der Studie Smiley 2015a wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 Millimeter für Attachmentlevel aus Fallzahlplanungen ermittelt. Diesem Wert konnte aber bei der Nutzenbewertung des Vorberichts aufgrund einiger methodischer Schwächen und Unklarheiten nicht ohne Weiteres gefolgt werden (siehe hierzu N15-01 Vorbericht [221, Abschnitt A4.1; S. 165]). Deswegen konnte diese Irrelevanzschwelle nicht ohne Weiteres für die Nutzenbewertung des Vorberichts zur Anwendung kommen. Infolgedessen hatte man sich für eine Auswertung der Ergebnisse zum Attachmentlevel mittels Responderanalysen entschieden.

Für den Abschlussbericht konnte eine Irrelevanzschwelle festgelegt und infolgedessen Mittelwertdifferenzanalysen zu Attachmentlevel für die Nutzenbewertung herangezogen werden (vgl. hierzu Abschnitt A4.3).

Des Weiteren wurde angemerkt, dass es unklar sei, in welchen Fällen Irrelevanzschwellen, in welchen Fällen Wahrscheinlichkeiten für eine Response pro Gruppe und in welchen Fällen individuelle Responderanalysen herangezogen wurden.

Die im Bericht gewählte Vorgehensweise ist ausführlich im Methodenpapier des IQWiG erläutert (Allgemeine Methoden 5.0 [38, Abschnitt 9.3.3.; S. 181 ff.]).

A4.4.18 Anmerkungen zur Ableitung der Beleglage

In 1 Stellungnahme wird bemängelt, dass die verbale Bewertung, wann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer Behandlungsmaßnahme gegeben ist und wann nicht, willkürlich erscheine, weil quantitative Aspekte (Zahl der Studienartikel; synthetisierte Effektschätzer) mit qualitativen Aspekten (Verzerrungsrisiken) vermengt würden. Eine transparentere Darlegung der Bewertung wäre daher wünschenswert.

In der Tat werden im Rahmen der Nutzenbewertung quantitative und qualitative Aspekte zu gemeinsamen Aussagen zusammengefasst. Die Darlegung dazu findet sich in Tabelle 19. Es ergibt sich daher keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.4.19 Anmerkungen zur Auswertung von Strata mit mitteltiefen Taschen

Bei Studien, die Ergebnisse stratifiziert nach initialen Taschentiefen berichteten, wurden – um Mehrfachauswertungen derselben Patientinnen und Patienten zu vermeiden – im Vorbericht nur die Ergebnisse zu den initial mittleren Taschentiefen dargestellt. In 2 Stellungnahmen wurde dies kritisch gesehen, da dies aus statistischer Sicht die Effekte verringere. Außerdem seien bestimmte Behandlungen (z. B. die chirurgischen Verfahren) erst bei tiefen Taschen indiziert.

Es stimmt, dass die Effekte bei Betrachtung der initial mitteltiefen Taschen geringer ausfallen können als bei Betrachtung der initial tiefen Taschen. Da jedoch davon auszugehen ist, dass jede Person mit Parodontitis über mitteltiefe, nicht aber notwendigerweise über tiefe Taschen verfügt, würden bei Betrachtung nur der tiefen Taschen Patientinnen und Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Zudem sind alle im Bericht betrachteten Verfahren, außer den chirurgischen, auch für mitteltiefe Taschen indiziert.

Wie die Stellungnehmenden richtig anmerken, kommen die chirurgischen Verfahren erst bei tiefen Taschen zur Anwendung. Deshalb wurden im Rahmen des Abschlussberichts in diesen Fällen die initial tiefen Taschen für die Auswertung berücksichtigt.

A4.4.20 Studien mit Einschlussforderung

In den Stellungnahmen der Bundeszahnärztekammer und der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie wurde auf weitere Studien hingewiesen, die nach Ansicht der Stellungnehmenden in den Bericht aufgenommen werden müssen.

Die zitierten Studien mit Einschlussforderung wurden hinsichtlich ihrer Relevanz gemäß den definierten Einschlusskriterien im Projekt überprüft. Es wurde 1 Studie genannt, die für den Bericht relevant ist. Diese Studie (ABPARO [104,106,107]) wurde schon während der Nachrecherche als relevant identifiziert und für den Abschlussbericht eingeschlossen. Außerdem wurde 1 zusätzliches Dokument (Kaldahl 1988 [46]) zu einer bereits eingeschlossenen Studie für den Abschlussbericht identifiziert. Die übrigen genannten Studien waren überwiegend nicht randomisierte Studien und entsprachen damit nicht den Einschlusskriterien.

A5 Literatur

1. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol 1999; 4(1): 32-38.
2. Bundesausschuss der Zahnärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinien) vom 04. Juni 2003 und vom 24. September 2003 in der ab 18. Juni 2006 gültigen Fassung Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17. Juni 2006, Seite 4466 [online]. 24.09.2003 [Zugriff: 12.06.2015]. URL: <http://www.kzby.de/behandlungs-rili-060618.download.18de5c5f3b907f780818b07dcb9e4903.pdf>.
3. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol 2007; 78(7 Suppl): 1387-1399.
4. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie. Die Klassifikation der Parodontalerkrankungen: eine Systematik mit ihren Möglichkeiten und Grenzen. Berlin: Quintessenz Verlag; 2013.
5. Eickholz P. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis; unterstützende Parodontitistherapie (UPT); Teil 1: Ziele und Inhalte. Parodontologie 2007; 18(2): 165-170.
6. Mombelli A, Schmid J, Walter C, Wetzell A. Parodontologie. Swiss Dent J 2014; 124(2): 261-267.
7. Müller HP. Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie. Stuttgart: Thieme; 2012.
8. Brauckhoff G, Kocher T, Holtfreter B, Bernhardt O, Splietz C, Biffar R et al. Mundgesundheit. Berlin: Robert Koch-Institut; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 47).
9. Jepsen S, Kerschull M, Deschner J. Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2011; 54(9): 1089-1096.
10. Ramseier CA, Saxer UP, Walter C. Rauchen. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 49-54.
11. Deschner J. Diabetes mellitus. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 103-108.
12. Meisel P, Kocher T. Osteoporose. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 67-74.
13. Meisel P. Arzneimittel. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (Ed). Parodontitis 2010: das Risikokompodium. Berlin: Quintessenz Verlag; 2011. S. 93-99.
14. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4(1): 1-6.

15. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology: an update. *J Can Dent Assoc* 2000; 66(11): 594-597.
16. Bäumer A, El Sayed N, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P, Pretzl B. Patient-related risk factors for tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2011; 38(4): 347-354.
17. Bäumer A, Pretzl B, Cosgarea R, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P et al. Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors. *J Clin Periodontol* 2011; 38(7): 644-651.
18. Graetz C, Dörfer CE, Kahl M, Kocher T, Fawzy El-Sayed K, Wiebe JF et al. Retention of questionable and hopeless teeth in compliant patients treated for aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38(8): 707-714.
19. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2006. (Materialienreihe; Band 31).
20. Schutzhold S, Kocher T, Biffar R, Hoffmann T, Schmidt CO, Micheelis W et al. Changes in prevalence of periodontitis in two German population-based studies. *J Clin Periodontol* 2015; 42(2): 121-130.
21. Statistisches Bundesamt. Zahnärztliche Behandlung von Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung, Abrechnungsfälle/Leistungsfälle (Anzahl und je 1.000 Versicherte); Gliederungsmerkmale: Jahre, zahnärztliche Leistungen, Kassenart, Versichertengruppe [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.01.2015 [Zugriff: 28.01.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
22. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2012; 83(12): 1449-1454.
23. Micheelis W, Hoffmann T, Holtfreter B, Kocher T, Schroeder E. Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislast in Deutschland. Versuch einer Bilanzierung. *Dtsch Zahnärztl Z* 2008; 63(7): 464-472.
24. Eickholz P. Gesteuerte Geweberegeneration (GTR) zur Therapie von Furkationsdefekten. *Parodontologie* 2013; 24(4): 391-401.
25. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001724.
26. Eickholz P. Regenerative Therapie von Knochentaschen: ein Verfahren für die allgemeinärztliche Praxis? *Parodontologie* 2014; 25(2): 1-9.
27. Grusovin MG, Esposito M. The efficacy of enamel matrix derivative (Emdogain) for the treatment of deep infrabony periodontal defects: a placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2(1): 43-54.

28. Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, Tanrikulu-Kucuk S et al. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol* 2011; 82(3): 481-488.
29. De Micheli G, De Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci* 2011; 26(1): 43-48.
30. Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 29-44.
31. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25(4): 605-613.
32. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 4-14.
33. Moene R, Decaillet F, Andersen E, Mombelli A. Subgingival plaque removal using a new air-polishing device. *J Periodontol* 2010; 81(1): 79-88.
34. Eickholz P. Parodontale Therapie mit lokalen Antibiotika. *Zahnärztliche Mitteilung* 2010; 100(12A): 54-62.
35. Beikler T, Karch H, Flemmig TF. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie [online]. 30.01.2003 [Zugriff: 12.06.2015]. URL: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontitistherapie.pdf.
36. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W et al. Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33(9): 639-647.
37. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 491-566.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
39. Holtfreter B, Schwahn C, Biffar R, Kocher T. Epidemiology of periodontal diseases in the study of health in Pomerania. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 114-123.
40. Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP trend study. *J Clin Periodontol* 2015; 42(5): 422-430.
41. Gomes SC, Romagna R, Rossi V, Corvello PC, Angst PD. Supragingival treatment as an aid to reduce subgingival needs: a 450-day investigation. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-7.

42. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.
43. Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014; 64(4): 702-708.
44. Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 353-363.
45. Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(6): 564-572.
46. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy: mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol* 1988; 59(12): 783-793.
47. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996; 67(2): 103-108.
48. Harris DM, Nicholson DM, McCarthy D, Yukna RA, Reynolds MA, Greenwell H et al. Change in clinical indices following laser or scalpel treatment for periodontitis: a split-mouth, randomized, multi-center trial. *Proc SPIE* 2014; 8929: 1-9.
49. Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2015 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01282229>.
50. Dilsiz A, Sevinc S. KTP laser therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72(8): 681-686.
51. Kelbauskiene S, Baseviciene N, Goharkhay K, Moritz A, Machiulskiene V. One-year clinical results of Er,Cr:YSGG laser application in addition to scaling and root planing in patients with early to moderate periodontitis. *Lasers Med Sci* 2011; 26(4): 445-452.
52. Krohn-Dale I, Boe OE, Enersen M, Leknes KN. Er:YAG laser in the treatment of periodontal sites with recurring chronic inflammation: a 12-month randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 745-752.
53. Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 287-293.

54. Lopes BM, Theodoro LH, Melo RF, Thompson GM, Marcantonio RA. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium:YAG laser and scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(5): 682-691.
55. Qadri T, Javed F, Poddani P, Tunér J, Gustafsson A. Long-term effects of a single application of a water-cooled pulsed Nd:YAG laser in supplement to scaling and root planing in patients with periodontal inflammation. *Lasers Med Sci* 2011; 26(6): 763-766.
56. Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Herrera D, Sanz M. Microbiological effects and recolonization patterns after adjunctive subgingival debridement with Er:YAG laser. *Clin Oral Investig* 2016; 20(6): 1253-1261.
57. Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Matos R, Herrera D, Sanz M. Clinical efficacy of subgingival debridement with adjunctive erbium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(4): 527-535.
58. Schwarz F, Sculean A, Berakdar M, Georg T, Reich E, Becker J. Periodontal treatment with an Er:YAG laser or scaling and root planing: a 2-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2003; 74(5): 590-596.
59. Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Periodontal treatment with an Er: YAG laser compared to scaling and root planing: a controlled clinical study. *J Periodontol* 2001; 72(3): 361-367.
60. Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF, Hirata MH, Hirata RD, Pannuti CM et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(5): 440-447.
61. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 962-970.
62. Lulic M, Leiggenger Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8): 661-666.
63. Alwaeli HA, Al-Khateeb SN, Al-Sadi A. Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2015; 30(2): 801-807.
64. Petelin M, Perkic K, Seme K, Gaspirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2015; 30(6): 1647-1656.

65. Tabenski L, Moder D, Cieplik F, Schenke F, Hiller KA, Buchalla W et al. Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: a controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2016; 21(7): 2253-2264.
66. Da Cruz Andrade PV, Euzebio Alves VT, De Carvalho VF, De Franco Rodrigues M, Pannuti CM, Holzhausen M et al. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance. *Lasers Med Sci* 2017; 32(1): 9-17.
67. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Efficacy of combined photoablative-photodynamic diode laser therapy adjunctive to scaling and root planing in periodontitis: randomized split-mouth trial with 4-year follow-up. *Photomed Laser Surg* 2015; 33(9): 473-480.
68. Becker W, Becker BE, Caffesse R, Kerry G, Ochsenbein C, Morrison E et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified Widman procedures: results after 5 years. *J Periodontol* 2001; 72(12): 1675-1684.
69. Becker W, Becker BE, Ochsenbein C, Kerry G, Caffesse R, Morrison EC. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: results after one year. *J Periodontol* 1988; 59(6): 351-365.
70. Bezerra JP, Shaddox LM, De Mendonca AC, Bastos MF, De Miranda TS, Santos VR et al. Local levels of biomarkers after surgical and nonsurgical debridement of residual pockets and nonresidual sites in diabetic patients: a 12-month follow-up. *Gen Dent* 2015; 63(5): 58-64.
71. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H et al. Control of periodontal infections; a randomized controlled trial; I: the primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol* 2012; 39(6): 526-536.
72. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol* 1981; 52(11): 655-662.
73. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level: eight years. *J Periodontol* 1979; 50(5): 225-233.
74. Lindhe J, Nyman S. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12(5): 374-388.
75. Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, De Blasio BF, Thoresen M, Olsen I et al. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 17535.
76. Mendonca AC, Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Miranda TS, Feres M et al. Surgical and non-surgical therapy with systemic antimicrobials for residual pockets in type 2 diabetics with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2012; 39(4): 368-376.

77. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-years study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52(5): 227-242.
78. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14(8): 445-452.
79. Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Burgett FG, Shick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975; 46(9): 522-526.
80. Ribeiro FV, Casarin RC, Palma MA, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Clinical and patient-centered outcomes after minimally invasive non-surgical or surgical approaches for the treatment of intrabony defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011; 82(9): 1256-1266.
81. Ribeiro FV, Casarin RC, Palma MA, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Clinical and microbiological changes after minimally invasive therapeutic approaches in intrabony defects: a 12-month follow-up. *Clin Oral Investig* 2013; 17(7): 1635-1644.
82. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28(10): 910-916.
83. Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* 1998; 69(12): 1364-1372.
84. Wennström A, Wennström J, Lindhe J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis: a 5-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13(9): 869-882.
85. Bizzarro S, Van der Velden U, Loos BG. Local disinfection with sodium hypochlorite as adjunct to basic periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2016; 43(9): 778-788.
86. Chen T, Zhou Y, Liu J, Xu B, Wu Z, Li D. Biological effects of hyperbaric oxygen on human severe periodontitis. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29(3): 159-166.
87. Chen TL, Xu B, Liu JC, Li SG, Li DY, Gong GC et al. Effects of hyperbaric oxygen on aggressive periodontitis and subgingival anaerobes in Chinese patients. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(4): 492-497.
88. Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. *J Periodontol* 2006; 77(4): 707-713.

89. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68(8): 713-719.
90. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996; 67(Suppl 10): 1094-1102.
91. Jönsson B, Öhrn K. Evaluation of the effect of non-surgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: estimation of minimal important differences 1 year after treatment. *J Clin Periodontol* 2014; 41(3): 275-282.
92. Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Evaluation of an individually tailored oral health educational programme on periodontal health. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 912-919.
93. Jönsson B, Öhrn K, Oscarson N, Lindberg P. The effectiveness of an individually tailored oral health educational programme on oral hygiene behaviour in patients with periodontal disease: a blinded randomized-controlled clinical trial (one-year follow-up). *J Clin Periodontol* 2009; 36(12): 1025-1034.
94. Krück C, Eick S, Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical and microbiologic results 12 months after scaling and root planing with different irrigation solutions in patients with moderate chronic periodontitis: a pilot randomized trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 312-320.
95. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 225-230.
96. Müller N, Moene R, Cancela JA, Mombelli A. Subgingival air-polishing with erythritol during periodontal maintenance: randomized clinical trial of twelve months. *J Clin Periodontol* 2014; 41(9): 883-889.
97. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Goncalves TE, Figueiredo LC, Faveri M et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 155-162.
98. Shiloah J, Patters MR. Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol* 1996; 67(2): 130-139.
99. Stenman J, Wennström JL, Abrahamsson KH. A brief motivational interviewing as an adjunct to periodontal therapy: a potential tool to reduce relapse in oral hygiene behaviours; a three-year study. *Int J Dent Hyg* 24.08.2017 [Epub ahead of print].
100. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: a 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44(8): 822-832.

101. Cosgarea R, Heumann C, Juncar R, Tristiu R, Lascu L, Salvi GE et al. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179592.
102. Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweiler N et al. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients: a placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol* 2016; 43(9): 767-777.
103. Dannewitz B, Lippert K, Lang NP, Tonetti MS, Eickholz P. Supportive periodontal therapy of furcation sites: non-surgical instrumentation with or without topical doxycycline. *J Clin Periodontol* 2009; 36(6): 514-522.
104. Eickholz P, Nickles K, Koch R, Harks I, Hoffmann T, Kim TS et al. Is furcation involvement affected by adjunctive systemic amoxicillin plus metronidazole? A clinical trials exploratory subanalysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(10): 839-848.
105. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1894-1903.
106. Harks I, Harmsen D, Gravemeier M, Prior K, Koch R, Doering S et al. A concept for clinical research triggered by suggestions from systematic reviews about adjunctive antibiotics. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs* 2014; 1(1): 43-50.
107. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T et al. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(9): 832-842.
108. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(3): 311-320.
109. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent* 2005; 53(4): 298-306.
110. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol* 1991; 62(4): 247-257.
111. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 267-278.
112. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33(9): 648-660.

113. Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH Jr, Casati MZ, Sallum AW et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *J Periodontol* 2006; 77(4): 606-613.
114. Martorelli de Lima AF, Cury CC, Palioto DB, Duro AM, Da Silva RC, Wolff LF. Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31(8): 648-653.
115. Preus HR, Gjerme P, Baelum V. A double-masked randomized clinical trial (RCT) comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year clinical results. *J Clin Periodontol* 2017; 44(10): 1029-1038.
116. Preus HR, Gjerme P, Baelum V. A randomized double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year tooth loss results. *J Periodontol* 2017; 88(2): 144-152.
117. Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjerme P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. *J Periodontol* 2013; 84(8): 1075-1086.
118. Saxén L, Asikainen S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20(3): 166-171.
119. Saxén L, Asikainen S, Kanervo A, Kari K, Jousimies-Somer H. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1990; 35(Suppl): S227-S229.
120. Shaddox ML, Andia DC, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA, Gollwitzer J et al. Microbiologic changes following administration of locally delivered doxycycline in smokers: a 15-month follow-up. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2143-2149.
121. Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(3): 275-283.
122. Sigusch B, Pfister W, Klinger G, Glockmann E. Adjuvante Antibiotikagabe in einem Zweischritt-Therapiekonzept für die früh beginnende Parodontitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(40): 1186-1191.
123. Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 242-251.
124. Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70(7): 761-771.

125. Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998; 69(12): 1355-1363.
126. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmoussis I et al. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2012; 39(5): 475-482.
127. Eastman Dental Institute and Hospital. Periodontitis and type 2 diabetes mellitus [online]. In: ISRCTN Registry. 27.08.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN83229304>.
128. Saxer UP, Turconi B, Elsasser C. Patient motivation with the papillary bleeding index. *J Prev Dent* 1977; 4(4): 20-22.
129. Mazza JE, Newman MG, Sims TN. Clinical and antimicrobial effect of stannous fluoride on periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981; 8(3): 203-212.
130. Stomatology of Wuhan University. A study of the relationship between periodontitis and systematic diseases and therapeutic protocols [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 10.05.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9167>.
131. Peking University, Guangdong Provincial Stomatological Hospital. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical, immunological responses and metabolic control in type 2 diabetic patients: a randomized study [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 03.07.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8476>.
132. University College London. Periodontitis vascular dysfunction [online]. In: ISRCTN Registry. 25.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN39062047>.
133. Okayama University Hospital. Comparison of the effects of oral hygiene instruction and periodontal treatment on patients with type 2 diabetes mellitus [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 29.08.2016 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015478.
134. Heidelberg University. Efficacy of periodontal treatment on systemic inflammation and for prevention of exacerbations in patients with COPD (expertention): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.11.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279718>.
135. University of Birmingham. Influence of successful periodontal intervention on renal disease [online]. In: ISRCTN Registry. 02.08.2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN10227738>.
136. Federal University of Rio Grande do Sul. Effect of supragingival control versus supra- and subgingival control in the periodontal health during the maintenance: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.12.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598155>.

137. Yuzuncu Yıl University. Effects of Er,Cr:YSGG, diode lasers on GCF cytokines levels: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.02.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034824>.
138. Peking University School and Hospital of Stomatology. The application and evaluation of Er, Cr: YSGG laser in the nonsurgical treatment of periodontitis [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 02.05.2015 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=4751>.
139. University of Sao Paulo. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct treatment for periodontal disease in Down's syndrome patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938988>.
140. University of Sao Paulo. Evaluation of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to periodontal treatment in smokers: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.10.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039244>.
141. Faculdade de Odontologia de Bauru. Antimicrobial photodynamic therapy for periodontal disease treatment in patients with Down syndrome [online]. In: Brazilian Clinical Trials Registry. 11.07.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-5g79z8/>.
142. Odontostomatologic Laser Therapy Center. Diode laser and SRP in chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.03.2016 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407379>.
143. University College London. Different surgical modalities in the treatment of periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642641>.
144. Prince Philip Dental Hospital. Single-blinded parallel randomized controlled clinical trial comparing periodontal endoscope assisted root surface debridement and open flap debridement in the management of intra-bony periodontal defects [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 03.05.2016 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14243>.
145. McGrath C, Bedi R. An evaluation of a new measure of oral health related quality of life: OHQoL-UK(W). Community Dent Health 2001; 18(3): 138-143.
146. Hägglin C, Berggren U, Lundgren J. A Swedish version of the GOHAI index: psychometric properties and validation. Swed Dent J 2005; 29(3): 113-124.
147. Institut Straumann. Emdogain minimally invasive surgical technique: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2016 [Zugriff: 05.10.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551770>.

148. Wang S. Periodontal regeneration of chronic periodontal disease patients receiving stem cells injection therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.10.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523651>.
149. John MT, Patrick DL, Slade GD. The German version of the Oral Health Impact Profile: translation and psychometric properties. *Eur J Oral Sci* 2002; 110(6): 425-433.
150. Peking University School and Hospital of Stomatology. The effect on adjunctive amoxicillin and metronidazole during non-surgical periodontal treatment of patients with aggressive periodontitis [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 29.12.2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=12933>.
151. Forsyth Institute. Microbial associations in periodontal health and disease: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066001>.
152. Federal University of Rio Grande do Sul. The impact of obesity on nonsurgical periodontal therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2011 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405365>.
153. Karolinska Institutet. Prevalence and severity of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the effects of treatment [online]. In: ISRCTN Registry. 22.08.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN16761141>.
154. University of Dundee. Improving the quality of dentistry (IQuaD): study comparing oral hygiene advice and periodontal instrumentation for the prevention and management of periodontal disease in dentate adults attending dental primary care [online]. In: ISRCTN Registry. 30.10.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN56465715>.
155. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47(6): 735-743.
156. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177(9): 1308-1315.
157. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Genf: WHO; 2014. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1.
158. Eickholz P, Nickles K. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis: Klassifikation der Parodontalerkrankungen. *Parodontologie* 2013; 24(1): 99-106.
159. Gilbert GH, Shelton BJ, Chavers LS, Bradford EH Jr. Predicting tooth loss during a population-based study: role of attachment level in the presence of other dental conditions. *J Periodontol* 2002; 73(12): 1427-1436.
160. Eickholz P. *Parodontologie von A bis Z: Grundlagen für die Praxis*. Berlin: Quintessenz Verlag; 2012.

161. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
162. Blümle A, Türp J, Antes G. Retrieval bias in the German dental literature [online]. In: 17th Cochrane Colloquium; 11.-14.10.2009; Singapur. 2009 [Zugriff: 13.08.2010]. URL: http://www2.cochrane.org/colloquium/2009/virtual_posters/posters/P44.pdf.
163. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
164. 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.
165. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
166. 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.
167. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Behandlung von Parodontopathien: Berichtsplan; Auftrag N15-01 [online]. 08.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/N15-01_Berichtsplan_Systematische-Behandlung-von-Parodontopathien.pdf.
168. Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
169. Suissa S. Binary methods for continuous outcomes: a parametric alternative. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(3): 241-248.
170. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 508-524.e5.
171. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Behandlung von Parodontopathien: Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht; Auftrag N15-01. Köln: IQWiG; 2017.
172. Wears RL. Advanced statistics: statistical methods for analyzing cluster and cluster-randomized data. *Acad Emerg Med* 2002; 9(4): 330-341.
173. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Treating periodontal infection: effects on glycemic control in people with type 2 diabetes; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.10.2007 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016835>.

174. University Hospital Strasbourg. Evaluation of photodynamic treatment FOTOSAN efficacy in periodontology: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.06.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030470>.
175. Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.09.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282229>.
176. Complutense University of Madrid. Efficacy of adjunctive Er:YAG laser for the treatment of chronic periodontitis [online]. In: ISRCTN Registry. 22.07.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN07764690>.
177. Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie Universitätsklinikum Regensburg. Einfluss der antimikrobiellen photodynamischen Therapie im Vergleich zur lokalen Minocyclinapplikation auf die Heilungsergebnisse nach nichtchirurgischer Parodontitistherapie: eine kontrollierte randomisierte klinische Studie über 12 Monate [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010732>.
178. University of Sao Paulo. Adjunctive photodynamic therapy in treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034501>.
179. Forsyth Institute. Control of periodontal infections: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098448>.
180. Academic Centre for Dentistry Amsterdam. The effect of treatment of periodontitis on markers of cardiovascular diseases [online]. In: ISRCTN Registry. 01.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36043780>.
181. University of Guarulhos. Full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062047>.
182. University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu". Comparing 3 versus 7 days systemic administration of amoxicillin (AMX) and metronidazole (MET) in severe chronic periodontitis patients [online]. In: ISRCTN Registry. 17.06.2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN17605083>.
183. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization (ABPARO-Studie); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.03.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707369>.

184. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonisation [online]. In: ISRCTN Registry. 18.03.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN64254080>.
185. University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005854-61.
186. University of Chile. Effects of periodontal therapy on systemic inflammation: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046435>.
187. University of Oslo. The treatment of periodontal diseases: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318928>.
188. University of Guarulhos. Dose and duration of metronidazole and amoxicillin for treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.05.2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735395>.
189. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4): 229-235.
190. L oe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy; I: prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21(6): 533-551.
191. Martin Andr es A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
192. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135.
193. M uhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding: a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 15(2): 107-113.
194. Miller SC, Blass JL, Sorrin S. *Textbook of periodontia*. Philadelphia: Blakiston; 1947.
195. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011; 82(8): 1121-1130.
196. L oe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* 1967; 38(Suppl 6): 610-616.

197. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 55-71.
198. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2012; 27(3): 661-673.
199. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 41(11): 1069-1079.
200. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(5): 514-526.
201. Mailoa J, Lin GH, Khoshkam V, MacEachern M, Chan HL, Wang HL. Long term effect of four surgical periodontal therapies and one non-surgical therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(10): 150-1158.
202. Heitz-Mayfield LJ. How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontol* 2000 2005; 37(1): 72-87.
203. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 79-98.
204. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 99-114.
205. Matesanz-Pérez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 227-241.
206. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2010; 23(3): 196-203.
207. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1518-1528.
208. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(3): 150-163.
209. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 115-181.

210. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(3): 332-351.
211. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(10): 1257-1269.
212. Gaunt F, Devine M, Pennington M, Vernazza C, Gwynnett E, Steen N et al. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 67-82.
213. Heasman PA, McCracken GI, Steen N. Supportive periodontal care: the effect of periodic subgingival debridement compared with supragingival prophylaxis with respect to clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 163-172.
214. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Subgingivale Instrumentierung: angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 04.12.2017]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/083-030.html>.
215. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Adjuvante systemische Antibiotikagabe nach nichtchirurgischer systematischer Parodontitistherapie: angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 04.12.2017]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/083-029.html>.
216. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie: wissenschaftliche Stellungnahme [online]. [Zugriff: 03.09.2016]. URL: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontitistherapie.pdf.
217. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75(11): 1553-1565.
218. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 525-535.
219. Rädcl M, Bohm S, Priess HW, Walter M (Ed). Zahnreport 2017. Siegburg: Asgard Verlagsservice; 2017. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 2). URL: <https://www.barmer.de/blob/105420/367ca3131074f4f956ac6b028ce83abe/data/dl-barmer-zahnreport-2017.pdf>.
220. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 92-102.

221. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Behandlung von Parodontopathien: Vorbericht; Auftrag N15-01 [online]. 16.01.2017 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N15-01_Vorbericht_Systematische-Behandlung-von-Parodontopathien.pdf.

222. 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.

223. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Fragestellung 1

Gomes 2014

Gomes SC, Romagna R, Rossi V, Corvello PC, Angst PD. Supragingival treatment as an aid to reduce subgingival needs: a 450-day investigation. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 1-7.

Kaldahl 1988

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy: mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol* 1988; 59(12): 783-793.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996; 67(2): 103-108.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.

Kapellas 2014

Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014; 64(4): 702-708.

LANAP

Harris DM, Nicholson DM, McCarthy D, Yukna RA, Reynolds MA, Greenwell H et al. Change in clinical indices following laser or scalpel treatment for periodontitis: a split-mouth, randomized, multi-center trial. *Proc SPIE* 2014; 8929: 1-9.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.09.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282229>.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2015 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01282229>.

Polansky 2003

Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 353-363.

Zhou 2014

Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(6): 564-572.

Fragestellung 2a – Laser

Dilsiz 2014

Dilsiz A, Sevinc S. KTP laser therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72(8): 681-686.

Kelbauskiene 2011

Kelbauskiene S, Baseviciene N, Goharkhay K, Moritz A, Machiulskiene V. One-year clinical results of Er,Cr:YSGG laser application in addition to scaling and root planing in patients with early to moderate periodontitis. *Lasers Med Sci* 2011; 26(4): 445-452.

Krohn-Dale 2012

Krohn-Dale I, Boe OE, Enersen M, Leknes KN. Er:YAG laser in the treatment of periodontal sites with recurring chronic inflammation: a 12-month randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 745-752.

Lai 2009

Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 287-293.

LANAP

Harris DM, Nicholson DM, McCarthy D, Yukna RA, Reynolds MA, Greenwell H et al. Change in clinical indices following laser or scalpel treatment for periodontitis: a split-mouth, randomized, multi-center trial. *Proc SPIE* 2014; 8929: 1-9.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.09.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282229>.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2015 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01282229>.

Lopes 2010

Lopes BM, Theodoro LH, Melo RF, Thompson GM, Marcantonio RA. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium:YAG laser and scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(5): 682-691.

Qadri 2011

Qadri T, Javed F, Poddani P, Tunér J, Gustafsson A. Long-term effects of a single application of a water-cooled pulsed Nd:YAG laser in supplement to scaling and root planing in patients with periodontal inflammation. *Lasers Med Sci* 2011; 26(6): 763-766.

Sanz-Sanchez 2015

Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Herrera D, Sanz M. Microbiological effects and recolonization patterns after adjunctive subgingival debridement with Er:YAG laser. *Clin Oral Investig* 2016; 20(6): 1253-1261.

Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Matos R, Herrera D, Sanz M. Clinical efficacy of subgingival debridement with adjunctive erbium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(4): 527-535.

Complutense University of Madrid. Efficacy of adjunctive Er:YAG laser for the treatment of chronic periodontitis [online]. In: ISRCTN Registry. 22.07.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN07764690>.

Schwarz 2003

Schwarz F, Sculean A, Berakdar M, Georg T, Reich E, Becker J. Periodontal treatment with an Er:YAG laser or scaling and root planing: a 2-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2003; 74(5): 590-596.

Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Periodontal treatment with an Er: YAG laser compared to scaling and root planing: a controlled clinical study. *J Periodontol* 2001; 72(3): 361-367.

Fragestellung 2b – fotodynamische Therapie

Alwaeli 2015

Alwaeli HA, Al-Khateeb SN, Al-Sadi A. Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2015; 30(2): 801-807.

Carvalho 2015

Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF, Hirata MH, Hirata RD, Pannuti CM et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(5): 440-447.

Da Cruz Andrade PV, Euzebio Alves VT, De Carvalho VF, De Franco Rodrigues M, Pannuti CM, Holzhausen M et al. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance. *Lasers Med Sci* 2017; 32(1): 9-17.

University of Sao Paulo. Adjunctive photodynamic therapy in treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034501>.

Giannelli 2012

Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 962-970.

Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Efficacy of combined photoablative-photodynamic diode laser therapy adjunctive to scaling and root planing in periodontitis: randomized split-mouth trial with 4-year follow-up. *Photomed Laser Surg* 2015; 33(9): 473-480.

Lulic 2009

Lulic M, Leiggener Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8): 661-666.

Petelin 2015

Petelin M, Perkic K, Seme K, Gaspirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2015; 30(6): 1647-1656.

Tabenski 2016

Tabenski L, Moder D, Cieplik F, Schenke F, Hiller KA, Buchalla W et al. Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: a controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2016; 21(7): 2253-2264.

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie Universitätsklinikum Regensburg. Einfluss der antimikrobiellen photodynamischen Therapie im Vergleich zur lokalen Minocyclinapplikation auf die Heilungsergebnisse nach nichtchirurgischer Parodontitistherapie: eine kontrollierte randomisierte klinische Studie über 12 Monate [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010732>.

Fragestellung 2c – chirurgische Maßnahmen

Becker 2001

Becker W, Becker BE, Caffesse R, Kerry G, Ochsenein C, Morrison E et al. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery, and modified Widman procedures: results after 5 years. *J Periodontol* 2001; 72(12): 1675-1684.

Becker W, Becker BE, Ochsenein C, Kerry G, Caffesse R, Morrison EC. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures: results after one year. *J Periodontol* 1988; 59(6): 351-365.

Bezerra 2015

Bezerra JP, Shaddox LM, De Mendonca AC, Bastos MF, De Miranda TS, Santos VR et al. Local levels of biomarkers after surgical and nonsurgical debridement of residual pockets and nonresidual sites in diabetic patients: a 12-month follow-up. *Gen Dent* 2015; 63(5): 58-64.

Mendonca AC, Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Miranda TS, Feres M et al. Surgical and non-surgical therapy with systemic antimicrobials for residual pockets in type 2 diabetics with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2012; 39(4): 368-376.

Kaldahl 1988

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy: mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol* 1988; 59(12): 783-793.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: II. incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996; 67(2): 103-108.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy; I: response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2): 93-102.

Knowles 1979

Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level: eight years. *J Periodontol* 1979; 50(5): 225-233.

Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Burgett FG, Shick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975; 46(9): 522-526.

LANAP

Harris DM, Nicholson DM, McCarthy D, Yukna RA, Reynolds MA, Greenwell H et al. Change in clinical indices following laser or scalpel treatment for periodontitis: a split-mouth, randomized, multi-center trial. *Proc SPIE* 2014; 8929: 1-9.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.09.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282229>.

Institute for Advanced Laser Dentistry. Study to compare laser assisted new attachment procedure (LANAP) to traditional treatments of chronic periodontitis (LANAP): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2015 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01282229>.

Lindhe 1985

Lindhe J, Nyman S. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1985; 12(5): 374-388.

Mdala 2012

Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H et al. Control of periodontal infections; a randomized controlled trial; I: the primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. J Clin Periodontol 2012; 39(6): 526-536.

Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, De Blasio BF, Thoresen M, Olsen I et al. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. J Oral Microbiol 2012; 4: 17535.

Forsyth Institute. Control of periodontal infections: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098448>.

Pihlstrom 1981

Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-years study of periodontal therapy. J Periodontol 1981; 52(5): 227-242.

Polansky 2003

Polansky R, Haas M, Lorenzoni M, Wimmer G, Pertl C. The effect of three different periodontal pre-treatment procedures on the success of telescopic removable partial dentures. J Oral Rehabil 2003; 30(4): 353-363.

Ramfjord 1987

Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. J Periodontol 1981; 52(11): 655-662.

Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. J Clin Periodontol 1987; 14(8): 445-452.

Ribeiro 2011

Ribeiro FV, Casarin RC, Palma MA, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Clinical and microbiological changes after minimally invasive therapeutic approaches in intrabony defects: a 12-month follow-up. Clin Oral Investig 2013; 17(7): 1635-1644.

Ribeiro FV, Casarin RC, Palma MA, Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Clinical and patient-centered outcomes after minimally invasive non-surgical or surgical approaches for the treatment of intrabony defects: a randomized clinical trial. J Periodontol 2011; 82(9): 1256-1266.

Serino 2001

Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. J Clin Periodontol 2001; 28(10): 910-916.

Shiloah 1998

Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The prevalence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Bacteroides forsythus in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. J Periodontol 1998; 69(12): 1364-1372.

Wennström 1986

Wennström A, Wennström J, Lindhe J. Healing following surgical and non-surgical treatment of juvenile periodontitis: a 5-year longitudinal study. J Clin Periodontol 1986; 13(9): 869-882.

Fragestellung 2d – andere Maßnahmen

Bizzarro 2016

Bizzarro S, Van der Velden U, Loos BG. Local disinfection with sodium hypochlorite as adjunct to basic periodontal therapy: a randomized controlled trial. J Clin Periodontol 2016; 43(9): 778-788.

Academic Centre for Dentistry Amsterdam. The effect of treatment of periodontitis on markers of cardiovascular diseases [online]. In: ISRCTN Registry. 01.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36043780>.

Chen 2002

Chen T, Zhou Y, Liu J, Xu B, Wu Z, Li D. Biological effects of hyperbaric oxygen on human severe periodontitis. Undersea Hyperb Med 2002; 29(3): 159-166.

Chen 2012

Chen TL, Xu B, Liu JC, Li SG, Li DY, Gong GC et al. Effects of hyperbaric oxygen on aggressive periodontitis and subgingival anaerobes in Chinese patients. J Indian Soc Periodontol 2012; 16(4): 492-497.

Giannopoulou 2006

Giannopoulou C, Andersen E, Brochut P, Plagnat D, Mombelli A. Enamel matrix derivative and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: biologic response. J Periodontol 2006; 77(4): 707-713.

Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. J Clin Periodontol 2005; 32(3): 225-230.

Grossi 1996

Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. J Periodontol 1997; 68(8): 713-719.

Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol 1996; 67(Suppl 10): 1094-1102.

Jönsson 2014

Jönsson B, Öhrn K. Evaluation of the effect of non-surgical periodontal treatment on oral health-related quality of life: estimation of minimal important differences 1 year after treatment. *J Clin Periodontol* 2014; 41(3): 275-282.

Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Evaluation of an individually tailored oral health educational programme on periodontal health. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 912-919.

Jönsson B, Öhrn K, Oscarson N, Lindberg P. The effectiveness of an individually tailored oral health educational programme on oral hygiene behaviour in patients with periodontal disease: a blinded randomized-controlled clinical trial (one-year follow-up). *J Clin Periodontol* 2009; 36(12): 1025-1034.

Krück 2012

Krück C, Eick S, Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical and microbiologic results 12 months after scaling and root planing with different irrigation solutions in patients with moderate chronic periodontitis: a pilot randomized trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 312-320.

Müller 2014

Müller N, Moene R, Cancela JA, Mombelli A. Subgingival air-polishing with erythritol during periodontal maintenance: randomized clinical trial of twelve months. *J Clin Periodontol* 2014; 41(9): 883-889.

Santos 2013

Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Goncalves TE, Figueiredo LC, Faveri M et al. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 155-162.

University of Guarulhos. Full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in type 2 diabetic subjects: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.02.2014 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062047>.

Shiloah 1996

Shiloah J, Patters MR. Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol* 1996; 67(2): 130-139.

Stenman 2017

Stenman J, Wennström JL, Abrahamsson KH. A brief motivational interviewing as an adjunct to periodontal therapy: a potential tool to reduce relapse in oral hygiene behaviours; a three-year study. *Int J Dent Hyg* 24.08.2017 [Epub ahead of print].

Fragestellung 3a – antibiotische Maßnahmen

ABPARO

Eickholz P, Nickles K, Koch R, Harks I, Hoffmann T, Kim TS et al. Is furcation involvement affected by adjunctive systemic amoxicillin plus metronidazole? A clinical trials exploratory subanalysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(10): 839-848.

Harks I, Harmsen D, Gravemeier M, Prior K, Koch R, Doering S et al. A concept for clinical research triggered by suggestions from systematic reviews about adjunctive antibiotics. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs* 2014; 1(1): 43-50.

Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T et al. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42(9): 832-842.

University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization (ABPARO-Studie); full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.03.2015 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707369>.

University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonisation [online]. In: *ISRCTN Registry*. 18.03.2009 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN64254080>.

University Hospital Muenster. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral microbiological colonization [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 13.04.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005854-61.

Borges 2017

Borges I, Favari M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: a 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44(8): 822-832.

University of Guarulhos. Dose and duration of metronidazole and amoxicillin for treatment of chronic periodontitis: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.05.2017 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735395>.

Cosgarea 2017

Cosgarea R, Heumann C, Juncar R, Tristiu R, Lascu L, Salvi GE et al. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179592.

Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweiler N et al. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients: a placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol* 2016; 43(9): 767-777.

University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu". Comparing 3 versus 7 days systemic administration of amoxicillin (AMX) and metronidazole (MET) in severe chronic periodontitis patients [online]. In: ISRCTN Registry. 17.06.2015 [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN17605083>.

Dannewitz 2009

Dannewitz B, Lippert K, Lang NP, Tonetti MS, Eickholz P. Supportive periodontal therapy of furcation sites: non-surgical instrumentation with or without topical doxycycline. J Clin Periodontol 2009; 36(6): 514-522.

Grossi 1996

Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. J Periodontol 1997; 68(8): 713-719.

Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol 1996; 67(Suppl 10): 1094-1102.

Guentsch 2008

Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. J Periodontol 2008; 79(10): 1894-1903.

Loesche 1991

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. J Periodontol 1991; 62(4): 247-257.

Loesche 2005

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. Gen Dent 2005; 53(4): 298-306.

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. J Am Dent Assoc 2002; 133(3): 311-320.

López 2006

López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2006; 33(9): 648-660.

López 2012

López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. J Periodontol 2012; 83(3): 267-278.

University of Chile. Effects of periodontal therapy on systemic inflammation: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2010 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046435>.

Machion 2006

Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH Jr, Casati MZ, Sallum AW et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *J Periodontol* 2006; 77(4): 606-613.

Shaddox ML, Andia DC, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA, Gollwitzer J et al. Microbiologic changes following administration of locally delivered doxycycline in smokers: a 15-month follow-up. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2143-2149.

Martorelli de Lima 2004

Martorelli de Lima AF, Cury CC, Palioto DB, Duro AM, Da Silva RC, Wolff LF. Therapy with adjunctive doxycycline local delivery in patients with type 1 diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31(8): 648-653.

Preus 2013

Preus HR, Gjermo P, Baelum V. A double-masked randomized clinical trial (RCT) comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year clinical results. *J Clin Periodontol* 2017; 44(10): 1029-1038.

Preus HR, Gjermo P, Baelum V. A randomized double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year tooth loss results. *J Periodontol* 2017; 88(2): 144-152.

Preus HR, Gunleiksrud TM, Sandvik L, Gjermo P, Baelum V. A randomized, double-masked clinical trial comparing four periodontitis treatment strategies: 1-year clinical results. *J Periodontol* 2013; 84(8): 1075-1086.

University of Oslo. The treatment of periodontal diseases: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.11.2013 [Zugriff: 13.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318928>.

Saxén 1990

Saxén L, Asikainen S, Kanervo A, Kari K, Jousimies-Somer H. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol* 1990; 35(Suppl): S227-S229.

Saxén 1993

Saxén L, Asikainen S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20(3): 166-171.

Sigusch 2001

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(3): 275-283.

Sigusch B, Pfister W, Klinger G, Glockmann E. Adjuvante Antibiotikagabe in einem Zweischritt-Therapiekonzept für die früh beginnende Parodontitis. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125(40): 1186-1191.

Silva-Senem 2012

Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. J Clin Periodontol 2013; 40(3): 242-251.

Söder 1999

Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. J Periodontol 1999; 70(7): 761-771.

Tinoco 1998

Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis: a controlled clinical trial. J Periodontol 1998; 69(12): 1355-1363.

Tonetti 2012

Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Eickholz P, Fourmoussis I et al. Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. J Clin Periodontol 2012; 39(5): 475-482.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Abduljabbar T, Vohra F, Javed F, Akram Z. Antimicrobial photodynamic therapy adjuvant to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther 2016; 17: 138-146.
2. Akram Z, Abduljabbar T, Sauro S, Daood U. Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling and root planing on gingival crevicular fluid inflammatory proteins in periodontal disease: a systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther 2016; 16: 142-153.
3. Akram Z, Al-Shareef SA, Daood U, Asiri FY, Shah AH, AlQahtani MA et al. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review. Photomed Laser Surg 2016; 34(4): 137-149.
4. Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Baharuddin NA, Javed F, Vohra F. Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2016; 20(5): 903-914.

5. Angaji M, Gelskey S, Nogueira-Filho G, Brothwell D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1518-1528.
6. Assem NZ, Alves MLF, Lopes AB, Gualberto Junior EC, Garcia VG, Theodoro LH. Antibiotic therapy as an adjunct to scaling and root planing in smokers: a systematic review and meta-analysis. *Pesqui Odontol Bras* 2017; 31: e67.
7. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25(4): 605-613.
8. Behdin S, Monje A, Lin GH, Edwards B, Othman A, Wang HL. Effectiveness of laser application for periodontal surgical therapy: systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(12): 1352-1363.
9. Bonito AJ, Lohr KN, Lux L, Sutton S, Jackman A, Whitener L et al. Effectiveness of antimicrobial adjuncts to scaling and root-planing therapy for periodontitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004; (88): 1-4.
10. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1227-1236.
11. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2010; 23(3): 196-203.
12. Botero JE, Rodriguez C, Agudelo-Suarez AA. Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: an umbrella review. *Aust Dent J* 2016; 61(2): 134-148.
13. Canabarro A, Marcantonio E Jr, De-Deus G. Use of the strength of recommendation taxonomy (SORT) to assess full-mouth treatments of chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2015; 57(4): 345-353.
14. Chambrone L, Vargas M, Arboleda S, Serna M, Guerrero M, De Sousa J et al. Efficacy of local and systemic antimicrobials in the non-surgical treatment of smokers with chronic periodontitis: a systematic review. *J Periodontol* 2016; 87(11): 1320-1332.
15. Cheng Y, Chen JW, Ge MK, Zhou ZY, Yin X, Zou SJ. Efficacy of adjunctive laser in non-surgical periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2016; 31(1): 151-163.
16. Dakic A, Boillot A, Colliot C, Carra MC, Czernichow S, Bouchard P. Detection of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* after systemic administration of amoxicillin plus metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol* 2016; 7: 1277.
17. Deutscher H, Derman S, Barbe AG, Seemann R, Noack MJ. The effect of professional tooth cleaning or non-surgical periodontal therapy on oral halitosis in patients with periodontal diseases: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 24.08.2017 [Epub ahead of print].

18. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004622.
19. Fang H, Han M, Li QL, Cao CY, Xia R, Zhang ZH. Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2016; 51(4): 417-430.
20. Fiorini T, Musskopf ML, Oppermann RV, Susin C. Is there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review. *J Periodontol* 2014; 85(1): 83-91.
21. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(3): 150-163.
22. Gartenmann SJ, Dörig I, Sahrman P, Held U, Walter C, Schmidlin PR. Influence of different post-interventional maintenance concepts on periodontal outcomes: an evaluation of three systematic reviews. *BMC Oral Health* 2016; 17(1): 19.
23. Gaunt F, Devine M, Pennington M, Vernazza C, Gwynnett E, Steen N et al. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 67-82.
24. Ghaffari M, Rakhshanderou S, Ramezankhani A, Buunk-Werkhoven Y, Noroozi M, Armoon B. Are educating and promoting interventions effective in oral health? A systematic review. *Int J Dent Hyg* 16.07.2017 [Epub ahead of print].
25. Grellmann AP, Sfreddo CS, Maier J, Lenzi TL, Zanatta FB. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(3): 250-260.
26. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 115-181.
27. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 99-114.
28. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents; a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 79-98.
29. Hasuike A, Iguchi S, Suzuki D, Kawano E, Sato S. Systematic review and assessment of systematic reviews examining the effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with diabetes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22(2): e167-e176.
30. Heasman PA, McCracken GI, Steen N. Supportive periodontal care: the effect of periodic subgingival debridement compared with supragingival prophylaxis with respect to clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 163-172.
31. Heitz-Mayfield LJ. How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontol* 2000 2005; 37(1): 72-87.

32. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 92-102.
33. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 136-159.
34. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD008676.
35. Javed F, Qadri T, Ahmed HB, Al-Hezaimi K, Corbet FE, Romanos GE. Is photodynamic therapy with adjunctive non-surgical periodontal therapy effective in the treatment of periodontal disease under immunocompromised conditions? *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23(10): 731-736.
36. Kellesarian SV, Malignaggi VR, Majoka HA, Al-Kheraif AA, Kellesarian TV, Romanos GE et al. Effect of laser-assisted scaling and root planing on the expression of pro-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 18: 63-77.
37. Kulkarni V, Bhatavadekar NB, Uttamani JR. The effect of nutrition on periodontal disease: a systematic review. *J Calif Dent Assoc* 2014; 42(5): 302-311.
38. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD009197.
39. Lira Junior R, De Moura Martins Santos C, Oliveira BH, Guimaraes Fischer R, Pires Santos A. Effects on HbA1c in diabetic patients of adjunctive use of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review. *J Dent* 2017; 66: 1-7.
40. Mailoa J, Lin GH, Khoshkam V, MacEachern M, Chan HL, Wang HL. Long term effect of four surgical periodontal therapies and one non-surgical therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2015; 86(10): 150-1158.
41. Matesanz-Pérez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(3): 227-241.
42. Moura Martins Lobo Santos C, Lira Junior R, Guimaraes Fischer R, Pires Santos A, Heloisa Oliveira B. Systemic antibiotics in periodontal treatment of diabetic patients: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145262.
43. Rabelo CC, Feres M, Goncalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu YK et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015; 42(7): 647-657.

44. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 12-37.
45. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontal Res* 2017; 52(1): 8-20.
46. Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD009477.
47. Roncati M, Gariffo A. Systematic review of the adjunctive use of diode and Nd:YAG lasers for nonsurgical periodontal instrumentation. *Photomed Laser Surg* 2014; 32(4): 186-197.
48. Rovai ES, Souto ML, Ganhito JA, Holzhausen M, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of local antimicrobials in the non-surgical treatment of patients with periodontitis and diabetes: a systematic review. *J Periodontol* 2016; 87(12): 1406-1417.
49. Sahrman P, Puhan MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontal Res* 2010; 45(2): 153-164.
50. Santos RS, Macedo RF, Souza EA, Soares RS, Feitosa DS, Sarmiento CF. The use of systemic antibiotics in the treatment of refractory periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(7): 577-585.
51. Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 29-44.
52. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(10): 1257-1269.
53. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011; 82(11): 1570-1581.
54. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Marzo G, Monaco A. Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2013; 28(2): 669-682.
55. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012; 83(6): 731-743.

56. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2012; 27(3): 661-673.
57. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(5): 514-526.
58. Sgolastra F, Severino M, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planing in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2013; 28(5): 1393-1402.
59. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2014; 49(1): 10-19.
60. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013; 84(7): 958-973.
61. Shanbhag S, Dahiya M, Croucher R. The impact of periodontal therapy on oral health-related quality of life in adults: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2012; 39(8): 725-735.
62. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD004714.
63. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 508-524.e5.
64. Souza E, Medeiros AC, Gurgel BC, Sarmiento C. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2016; 31(1): 187-196.
65. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 70-79.
66. Van der Sluijs M, Van der Sluijs E, Van der Weijden F, Slot DE. The effect on clinical parameters of periodontal inflammation following non-surgical periodontal therapy with ultrasonics and chemotherapeutic cooling solutions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2016; 43(12): 1074-1085.
67. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 55-71.

68. Vohra F, Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Ghanem A, Sergis K et al. Role of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; 13: 139-147.
69. Wang X, Han X, Guo X, Luo X, Wang D. The effect of periodontal treatment on hemoglobin A1c levels of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9): e108412.
70. Xue D, Tang L, Bai Y, Ding Q, Wang P, Zhao Y. Clinical efficacy of photodynamic therapy adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 18: 119-127.
71. Xue D, Zhao Y. Clinical effectiveness of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for residual pockets during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; 17: 127-133.
72. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(3): 332-351.
73. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016; 16: 27.
74. Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 41(11): 1069-1079.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E1

1. Bali C, Gurdet C, Hauer G, Handler I, Fischer R. Studie zur Überprüfung des Effektes einer professionellen Zahnreinigung und einer Schulung in Zahnhygiene bei Typ 1-Diabetikern. *Acta Med Austriaca* 1999; 26(5): 159-162.
2. Beirne P, Clarkson JE, Worthington HV. Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004346.
3. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2015; 42(3): 236-246.
4. Braun A, Jepsen S, Krause F. Subjective intensity of pain during ultrasonic supragingival calculus removal. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 668-672.
5. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013; 4(5): 502-509.

6. Darre L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34(5): 497-506.
7. Fekrazad R, Lotfi G, Harandi M, Ayremlou S, Kalhori KAM, Gholami GA et al. Comparing fibroblast attachment in root surface scaling with Er, Cr:YSGG laser versus ultrasonic scaler: a SEM study. *Microsc Res Tech* 2017; 80(8): 917-922.
8. Hujoel PP, Powell LV, Kiyak HA. The effects of simple interventions on tooth mortality: findings in one trial and implications for future studies. *J Dent Res* 1997; 76(4): 867-874.
9. Javed F, Al Amri MD, Al-Kheraif AA, Qadri T, Ahmed A, Ghanem A et al. Efficacy of non-surgical periodontal therapy with adjunct Nd:YAG laser therapy in the treatment of periodontal inflammation among patients with and without type 2 diabetes mellitus: a short-term pilot study. *J Photochem Photobiol B* 2015; 149: 230-234.
10. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001; 111(6): 452-456.
11. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl 11): 2144-2153.
12. Pini Prato G, Rotundo R, Franceschi D, Cairo F, Cortellini P, Nieri M. Fourteen-year outcomes of coronally advanced flap for root coverage: follow-up from a randomized trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(8): 715-720.
13. Ramirez V, Marro P, Lopez R. Effect of mechanical debridement on distal periodontal aspects of second molars after the extraction of third molars: a systematic review. *J Periodontol* 2012; 83(5): 595-601.
14. Schmidt JC, Walter C, Amato M, Weiger R. Treatment of periodontal-endodontic lesions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2014; 41(8): 779-790.
15. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 421-427.
16. Tsalikis L, Sakellari D, Dagalis P, Boura P, Konstantinidis A. Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(10): 972-980.
17. Van der Weijden F, Slot DE. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol* 2000 2011; 55: 104-123.
18. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Beirne PV. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD004625.

E2

1. Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol* 2004; 31(3): 166-172.
2. Alves R, Machion L, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum WA. Clinical attachment loss produced by curettes and periodontal files. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6(3): 76-80.
3. Andrade PF, Garlet GP, Silva JS, Fernandes PG, Milanezi C, Novaes AB Jr et al. Adjunct effect of the antimicrobial photodynamic therapy to an association of non-surgical and surgical periodontal treatment in modulation of gene expression: a human study. *J Photochem Photobiol B* 2013; 126: 119-125.
4. Beikler T, Karch H, Ehmke B, Klaiber B, Flemmig TF. Protective effect of serum antibodies against a 110-kilodalton protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* following periodontal therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14(5): 281-287.
5. Beirne P, Worthington HV, Clarkson JE. Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004625.
6. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease: a prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 354-362.
7. Bogren A, Teles RP, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *J Periodontol* 2008; 79(5): 827-835.
8. Buduneli E, Tünger A, Evrenosoglu E, Bilgic A. Comparative clinical and microbiological effects of subgingival metronidazole application in adult periodontitis: 12-months results. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3(4): 81-86.
9. Buset SL, Zitzmann NU, Weiger R, Walter C. Non-surgical periodontal therapy supplemented with systemically administered azithromycin: a systematic review of RCTs. *Clin Oral Investig* 2015; 19(8): 1763-1775.
10. Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM et al. Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(6): 607-615.
11. Chen J, Chen Q, Hu B, Wang Y, Song J. Effectiveness of alendronate as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodontal Implant Sci* 2016; 46(6): 382-395.
12. Chung JE, Koh SA, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y et al. Effect of eutectic mixture of local anesthetics on pain perception during scaling by ultrasonic or hand instruments: a masked randomized controlled trial. *J Periodontol* 2011; 82(2): 259-266.

13. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res* 1998; 12(2): 27-31.
14. Cortelli JR, Querido SM, Aquino DR, Ricardo LH, Pallos D. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(2): 161-166.
15. Del Fabbro M, Lolato A, Panda S, Corbella S, Satpathy A, Das AC et al. Methodological quality assessment of systematic reviews on autologous platelet concentrates for the treatment of periodontal defects. *J Evid Based Dent Pract* 2017; 17(3): 239-255.
16. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 692-699.
17. Ehmke B, Beikler T, Haubitz I, Karch H, Flemmig TF. Multifactorial assessment of predictors for prevention of periodontal disease progression. *Clin Oral Investig* 2003; 7(4): 217-221.
18. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(1): 106-115.
19. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Savolainen P, Baylas H. Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 g2 chain levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(10): 1387-1396.
20. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Berdeli A, Cnarcik S. Adjunctive low-dose doxycycline therapy effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid tissue plasminogen activator levels in chronic periodontitis. *Inflamm Res* 2006; 55(12): 550-558.
21. Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Kantarci A. Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2011; 82(3): 452-461.
22. Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(12): 1149-1158.
23. Flemmig TF, Milián E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 380-387.
24. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2016; 48(5): 16-25.

25. Gürkan A, Emingil G, Cinarcik S, Berdeli A. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-b1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2008; 6(2): 84-92.
26. Haas AN, De Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8): 696-704.
27. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* 2007; 34(3): 243-253.
28. Henke CJ, Villa KF, Aichelmann-Reidy ME, Armitage GC, Eber RM, Genco RJ et al. An economic evaluation of a chlorhexidine chip for treating chronic periodontitis: the CHIP (Chlorhexidine In Periodontitis) study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(11): 1557-1569.
29. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, Robertson PB. Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review. *Periodontol 2000* 2005; 37: 29-34.
30. Isola G, Matarese G, Williams RC, Siciliano VI, Alibrandi A, Cordasco G et al. The effects of a desiccant agent in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 17.06.2017 [Epub ahead of print].
31. Kay E, Locker D. A systematic review of the effectiveness of health promotion aimed at improving oral health. *Community Dent Health* 1998; 15(3): 132-144.
32. Kerdvongbundit V, Wikesjö UME. Effect of triclosan on healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2003; 30(12): 1024-1030.
33. Killeen AC, Harn JA, Erickson LM, Yu F, Reinhardt RA. Local minocycline effect on inflammation and clinical attachment during periodontal maintenance: randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016; 87(10): 1149-1157.
34. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1113-1122.
35. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Naik SB, Suke DK et al. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2016; 7(1): 72-80.
36. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(6): 520-530.
37. Matsubara VH, Bandara HM, Ishikawa KH, Mayer MP, Samaranyake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14(7): 643-655.

38. McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J et al. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J Clin Periodontol* 2006; 33(2): 141-150.
39. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 955-961.
40. Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Caton JG et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: maintenance response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 708-715.
41. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(9): 890-899.
42. Miremadi SR, De Bruyn H, Steyaert H, Princen K, Cosyn J. A randomized controlled trial comparing surgical and non-surgical periodontal therapy: a 3-year clinical and cost-effectiveness analysis. *J Clin Periodontol* 2015; 42(8): 748-755.
43. Miremadi SR, De Bruyn H, Steyaert H, Princen K, Sabzevar MM, Cosyn J. A randomized controlled trial on immediate surgery versus root planing in patients with advanced periodontal disease: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(2): 164-171.
44. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G et al. Clinical effects of lactobacillus rhamnosus in non-surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *J Periodontol* 2016; 87(8): 944-952.
45. Mourao LC, Cataldo DM, Moutinho H, Fischer RG, Canabarro A. Additional effects of homeopathy on chronic periodontitis: a 1-year follow-up randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2014; 20(3): 141-146.
46. Muniz FWMG, De Oliveira CC, De Sousa Carvalho R, Moreira MMSM, De Moraes MEA, Martins RS. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705(1-3): 135-139.
47. Nagarjuna Reddy YV, Deepika PC, Venkatesh MP, Rajeshwari KG. Evaluation of moxifloxacin-hydroxyapatite composite graft in the regeneration of intrabony defects: a clinical, radiographic, and microbiological study. *Contemp Clin Dent* 2016; 7(3): 357-365.
48. Nassar PO, Walker CS, Salvador CS, Felipetti FA, Orrico SR, Nassar CA. Lipid profile of people with diabetes mellitus type 2 and periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(1): 35-39.

49. Needleman I, Suvan J, Moles DR, Pimlott J. A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6): 229-282.
50. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *Aust Dent J* 2016; 62(1): 14-22.
51. Patton LL, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of complication risks for HIV-positive patients undergoing invasive dental procedures. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(2): 195-203.
52. Payne JB, Nummikoski PV, Thompson DM, Golub LM, Stoner JA. The association between clinical and radiographic periodontitis measurements during periodontal maintenance. *J Periodontol* 2013; 84(10): 1382-1390.
53. Pihlstrom BL, Oliphant TH, McHugh RB. Molar and nonmolar teeth compared over 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol* 1984; 55(9): 499-504.
54. Pihlstrom BL, Wolff LF, Bakdash MB, Schaffer EM, Jensen JR Jr, Aepli DM et al. Salt and peroxide compared with conventional oral hygiene; I: clinical results. *J Periodontol* 1987; 58(5): 291-300.
55. Qadri T, Bohdanecka P, Tuner J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study. *Lasers Med Sci* 2007; 22(4): 245-251.
56. Quaranta A, Rappelli G, Santarelli E, Pompa G, Bossu M, Piemontese M. Effects of mechanical versus manual non surgical periodontal therapy on patient comfort and periodontal healing: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Inflamm* 2012; 10(2): 107-114.
57. Reddy MS, Narendara Babu M. How beneficial is bacterial prophylaxis to periodontal health? *J Invest Clin Dent* 2011; 2(2): 95-101.
58. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee HM, Meinberg TA et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 768-775.
59. Renz A, Ide M, Newton T, Robinson P, Smith D. Psychological interventions to improve adherence to oral hygiene instructions in adults with periodontal diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005097.
60. Ribeiro FV, Hirata DY, Reis AF, Santos VR, Miranda TS, Faveri M et al. Open-flap versus flapless esthetic crown lengthening: 12-month clinical outcomes of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2014; 85(4): 536-544.
61. Romano F, Torta I, Debernardi C, Aimetti M. Debridement and local application of tetracycline in the management of persistent periodontitis: clinical and microbiological results after 12 months. *Minerva Stomatol* 2005; 54(1-2): 43-51.

62. Rosling B. Periodontally treated dentitions: their maintenance and prognosis. *Int Dent J* 1983; 33(2): 147-151.
63. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(9): 838-846.
64. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 102-109.
65. Sigusch BW, Güntsch A, Pfitzner A, Glockmann E. Enhanced root planing and systemic metronidazole administration improve clinical and microbiological outcomes in a two-step treatment procedure. *J Periodontol* 2005; 76(6): 991-997.
66. Sigusch BW, Pfitzner A, Nietzsche T, Glockmann E. Periodontal dressing (Vocopac) influences outcomes in a two-step treatment procedure. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 401-405.
67. Slot DE, Koster TJG, Paraskevas S, Van der Weijden GA. The effect of the vector scaler system on human teeth: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2008; 6(3): 154-165.
68. Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(4): 366-376.
69. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients: long-term results. *J Clin Periodontol* 1997; 24(12): 914-919.
70. Tamashiro NS, Duarte PM, Miranda TS, Maciel SS, Figueiredo LC, Faveri M et al. Amoxicillin plus metronidazole therapy for patients with periodontitis and type 2 diabetes: a 2-year randomized controlled trial. *J Dent Res* 2016; 95(7): 829-836.
71. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan Ipci S, Cakar G, Kadir T et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2015; 42(4): 363-372.
72. Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Steenberghe TJM, Mantel MS, De Graaff J, Van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23(8): 707-716.
73. Tomasi C, Leyland AH, Wennstrom JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 682-690.
74. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 72-81.

75. Van Steenberghe D, Rosling B, Söder PO, Landry RG, Van der Velden U, Timmerman MFT et al. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(6): 657-667.
76. Varela-Lopez A, Giampieri F, Bullon P, Battino M, Quiles JL. A systematic review on the implication of minerals in the onset, severity and treatment of periodontal disease. *Molecules* 2016; 21(9): E1183.
77. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, Van der Weijden GA, Timmerman MF, Van der Velden U. Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis: a randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; 26(7): 461-468.
78. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1406-1413.
79. Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(1): 104-113.
80. Zee KY, Chan PS, Ho JC, Lai SM, Corbet EF, Leung WK. Adjunctive use of modified Yunu-Jian in the non-surgical treatment of male smokers with chronic periodontitis: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med* 2016; 11: 40.
81. Zee KY, Lee DH, Corbet EF. Repeated oral hygiene instructions alone, or in combination with metronidazole dental gel with or without subgingival scaling in adult periodontitis patients: a one-year clinical study. *J Int Acad Periodontol* 2006; 8(4): 125-135.

E3

1. Bizhang M, Chun YH, Heisrath D, Purucker P, Singh P, Kersten T et al. Microbiota of exposed root surfaces after fluoride, chlorhexidine, and periodontal maintenance therapy: a 3-year evaluation. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1580-1589.
2. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin; part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery; a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017; 44(1): 67-82.
3. Ferreira R, Michel RC, Greggi SL, Resende ML, Sant'Ana AC, Damante CA et al. Prevention and periodontal treatment in down syndrome patients: a systematic review. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158339.
4. Forabosco A, Galetti R, Spinato S, Colao P, Casolari C. A comparative study of a surgical method and scaling and root planing using the Odontoson. *J Clin Periodontol* 1996; 23(7): 611-614.
5. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9(3): 70-76.

6. Rajesh JB, Nandakumar K, Varma HK, Komath M. Calcium phosphate cement as a "barrier-graft" for the treatment of human periodontal intraosseous defects. *Indian J Dent Res* 2009; 20(4): 471-479.
7. Rosing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005; 76(1): 129-133.
8. Santos VR, Lima JA, De Mendonca AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2009; 80(8): 1237-1245.
9. Sen S, Sen RC. Effect of alovera mouth wash on common microbial flora of oral cavity. *Int J Pharm Technol* 2015; 7(3): 9690-9700.
10. Sigusch B, Müller B, Klinger G, Glockmann E. Die Effizienz der Wurzelglättung beeinflusst das Ergebnis der Antibiotikatherapie bei marginaler Parodontitis. *Dtsch Zahnärztl Z* 2000; 55(7): 482-486.

E4

1. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22(4): 271-275.
2. Boutin A, Demers S, Roberge S, Roy-Morency A, Chandad F, Bujold E. Treatment of periodontal disease and prevention of preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2013; 30(7): 537-544.
3. Caposio P, Torta AI, Romano F, Aimetti M, Romagnoli R, Marchiaro G et al. Molecular approaches to the identification and treatment monitoring of periodontal pathogens. *New Microbiol* 2003; 26(1): 121-124.
4. Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Carvalho-Filho J, Roman-Torres CV, Costa FO. A double-blind randomized clinical trial of subgingival minocycline for chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2008; 50(3): 259-265.
5. Darhous MS, Aboul Dahab OM, Abdel Rahman R. A chairside microbiological evaluation using the BANA test after a single subgingival irrigation with 1.64% SnF2 solution combined with subgingival scaling. *Egypt Dent J* 1995; 41(3): 1257-1262.
6. Ehmke B, Beikler T, Riep B, Flemmig T, Gobel U, Moter A. Intraoral dissemination of treponemes after periodontal therapy. *Clin Oral Investig* 2004; 8(4): 219-225.
7. Ehmke B, Schmidt H, Beikler T, Kopp C, Karch H, Klaiber B et al. Clonal infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* following periodontal therapy. *J Dent Res* 1999; 78(9): 1518-1524.

8. Flemmig TF, Hetzel M, Topoll H, Gerss J, Haeberlein I, Petersilka G. Subgingival debridement efficacy of glycine powder air polishing. *J Periodontol* 2007; 78(6): 1002-1010.
9. Fogacci MF, Vettore MV, Thome Leao AT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 153-165.
10. Foroutan T, Amid R, Karimi MR. Comparison of manual tools, ultrasonic and erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser on the debridement effect of the surface of the root of teeth suffering from periodontitis. *J Lasers Med Sci* 2013; 4(4): 199-205.
11. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23(2): 148-157.
12. Herrera JA, Velez-Medina S, Molano RM, Medina V, Botero JE, Parra B et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colomb Med* 2009; 40(2): 177-184.
13. Janket SJ. Scaling and root-planing (SRP) may improve glycemic control and lipid profile in patients with chronic periodontitis (CP) and type 2 diabetes (DM2) in a specific subgroup: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Evid Based Dent Pract* 2014; 14(1): 31-33.
14. Junemann S, Prior K, Szczepanowski R, Harks I, Ehmke B, Goesmann A et al. Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing. *PLoS One* 2012; 7(8): e41606.
15. Karygianni L, Al-Ahmad A, Argyropoulou A, Hellwig E, Anderson AC, Skaltsounis AL. Natural antimicrobials and oral microorganisms: a systematic review on herbal interventions for the eradication of multispecies oral biofilms. *Front Microbiol* 2015; 6: 1529.
16. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(2): 113-122.
17. Koppikar RS, Agrawal SV. The effect of sub-antimicrobial dose-doxycycline periodontal therapy on serum inflammatory biomarker C-reactive protein levels in post-menopausal women: a 2-year, double-blinded, randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2013; 4(1): 71-73.
18. Lim LP, Davies WI. Comparison of various modalities of "simple" periodontal therapy on oral cleanliness and bleeding. *J Clin Periodontol* 1996; 23(6): 595-600.
19. Loesche WJ, Giordano J, Hujoel PP. The utility of the BANA test for monitoring anaerobic infections due to spirochetes (*Treponema denticola*) in periodontal disease. *J Dent Res* 1990; 69(10): 1696-1702.
20. Lourenco TG, Heller D, Do Souto RM, Silva-Senem MX, Varela VM, Torres MC et al. Long-term evaluation of the antimicrobial susceptibility and microbial profile of subgingival biofilms in individuals with aggressive periodontitis. *Braz J Microbiol* 2015; 46(2): 493-500.

21. Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol* 1995; 66(8): 700-707.
22. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): 195-208.
23. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN et al. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2009; 80(11): 1731-1741.
24. Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Antic S, Jovanovic G, Petrovic A et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci* 2013; 28(1): 19-24.
25. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 39-46.
26. Pinheiro SL, Donega JM, Seabra LM, Adabo MD, Lopes T, Do Carmo TH et al. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. *Lasers Med Sci* 2010; 25(1): 87-91.
27. Preus HR, Dahlen G, Gjermo P, Baelum V. Microbiologic observations after four treatment strategies among patients with periodontitis maintaining a high standard of oral hygiene: secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(7): 856-865.
28. Rodrigues RM, Goncalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol* 2004; 31(6): 420-427.
29. Sato K, Yoneyama T, Okamoto H, Dahlen G, Lindhe J. The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1993; 20(5): 359-365.
30. Schwarz F, Bieling K, Venghaus S, Sculean A, Jepsen S, Becker J. Influence of fluorescence-controlled Er:YAG laser radiation, the Vector system and hand instruments on periodontally diseased root surfaces in vivo. *J Clin Periodontol* 2006; 33(3): 200-208.
31. Socransky SS, Haffajee AD, Teles R, Wennstrom JL, Lindhe J, Bogren A et al. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota over a 2-year monitoring period; I: overall effect and kinetics of change. *J Clin Periodontol* 2013; 40(8): 771-780.
32. Tarullo A, Tattoli M, Cagiano R. Persistent eradication of *Helicobacter pylori* after systemic politherapy associated with periodontal pockets treatment with metronidazole and calcium sulphate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5(4): 127-129.

33. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000; 71(9): 1472-1483.
34. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(28): 1-7.
35. Wolff LF, Pihlstrom BL, Bakdash MB, Schaffer EM, Jensen JR, Aeppli DM et al. Salt and peroxide compared with conventional oral hygiene; II: microbial results. *J Periodontol* 1987; 58(5): 301-307.

E5

1. Full-mouth disinfection improves severe periodontitis. *Dent Today* 2000; 19(3): 129.
2. Atridox to be used in study to investigate link between heart disease and chronic periodontitis. *Dent Today* 2002; 21(9): 32.
3. The benefits of adjunct chemo-mechanical therapy in the treatment of periodontal disease. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(10): 606-608.
4. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol* 2000 2004; 36: 121-145.
5. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2015; 19(4): 1111-1120.
6. Antczak-Bouckoms A. Meta-analysis of clinical trials in periodontal research. *Periodontol* 2000 1993; 2: 140-149.
7. Antczak-Bouckoms A, Joshipura K, Burdick E, Tulloch JF. Meta-analysis of surgical versus non-surgical methods of treatment for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20(4): 259-268.
8. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2004; 36: 59-97.
9. Ashley RA. Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 335-346.
10. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults: results after 6 years. *J Clin Periodontol* 1981; 8(3): 239-248.
11. Baiju RM, Peter E, Varghese NO, Anju P. Patient reported outcome assessment of periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(8): ZC14-ZC19.
12. Barnes CM. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(2): 118.

13. Belal MH, Watanabe H, Ichinose S, Ishikawa I. A time-dependent effect of PDGF-BB on adhesion and growth of cultured fibroblasts to root surfaces. *Oral Dis* 2006; 12(6): 543-552.
14. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl 16): S71-S76.
15. Chatzopoulos GS, Doufexi AE, Kalogirou F. Association of susceptible genotypes to periodontal disease with the clinical outcome and tooth survival after non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(1): e14-e29.
16. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2): 112-124.
17. Ciancio SG. Perio study findings clarified. *Tex Dent J* 1998; 115(12): 7.
18. Clarkson JE, Ramsay CR, Averley P, Bonetti D, Boyers D, Campbell L et al. IQaD dental trial: improving the quality of dentistry; a multicentre randomised controlled trial comparing oral hygiene advice and periodontal instrumentation for the prevention and management of periodontal disease in dentate adults attending dental primary care. *BMC Oral Health* 2013; 13: 58.
19. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol* 2006; 77(4): 545-564.
20. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(3): 203-239.
21. Cosyn J, Sabzevar MM. A systematic review on the effects of subgingival chlorhexidine gel administration in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(11): 1805-1813.
22. Cotti E, Arrica M, Di Lenarda A, Serri SB, Bassareo P, Padeletti L et al. The perioperative dental screening and management of patients undergoing cardiothoracic, vascular surgery and other cardiovascular invasive procedures: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(4): 409-425.
23. Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE. Effects of Er:YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. *J Periodontol* 2007; 78(7): 1195-1200.
24. Da Rocha HA Jr, Ferreira Silva C, Lopes Santiago F, Goncalves Martins L, Coelho Dias P, De Magalhaes D. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a literature review. *J Int Acad Periodontol* 2015; 17(3): 82-90.

25. Draenert ME, Jakob M, Kunzelmann KH, Hickel R. The prevalence of tooth hypersensitivity following periodontal therapy with special reference to root scaling: a systematic review of the literature. *Am J Dent* 2013; 26(1): 21-27.
26. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* 2005; 76(5): 749-759.
27. Elter JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. *J Periodontal Res* 1997; 32(6): 487-496.
28. Ertugrul AS, Tekin Y, Talmac AC. Comparing the efficiency of Er,Cr:YSGG laser and diode laser on human beta-defensin-1 and IL-1beta levels during the treatment of generalized aggressive periodontitis and chronic periodontitis. *J Cosmet Laser Ther* 2017; 19(7): 409-417.
29. Faggion CM Jr, Cullinan MP, Atieh M, Wasiak J. An overview of systematic reviews of the use of systemic antimicrobials for the treatment of periodontitis. *Br Dent J* 2014; 217(8): 443-451.
30. Feres M, Faveri M, Figueiredo LC, Teles R, Flemmig T, Williams R et al. Group B: non-surgical periodontal therapy; mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities; initiator paper. *J Int Acad Periodontol* 2015; 17(1 Suppl): 21-30.
31. Franco EJ, Pogue RE, Sakamoto LH, Cavalcante LL, Carvalho DR, De Andrade RV. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11(1): 41-47.
32. Fried BS. Short report on antimicrobials in periodontal maintenance. *J Dent Hyg* 2002; 76(1): 5-6.
33. Furuichi Y, Rosling B, Volpe AR, Lindhe J. The effect of a triclosan/copolymer dentifrice on healing after non-surgical treatment of recurrent periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26(2): 63-66.
34. Gall E. Die therapeutische Beeinflussung der Parodontitis durch Spiramycin. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1970; 80(7): 797-815.
35. Garrett S. Local delivery of doxycycline for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20(5): 437-446.
36. Gottehrer NR, Martin JL. The standard of care for nonsurgical periodontal treatment for reducing the dental risk for cardiac disease. *Dent Today* 2007; 26(11): 100, 102, 104.
37. Greenstein G, Lamster I. Efficacy of subantimicrobial dosing with doxycyclin: point/counterpoint. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(4): 457-466.
38. Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(1): 125-140.

39. Grubbs V, Garcia F, Jue BL, Vittinghoff E, Ryder M, Lovett D et al. The kidney and periodontal disease (KAPD) study: a pilot randomized controlled trial testing the effect of non-surgical periodontal therapy on chronic kidney disease. *Contemp Clin Trials* 2017; 53(2): 143-150.
40. Guentsch A, Preshaw PM. The use of a linear oscillating device in periodontal treatment: a review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(6): 514-524.
41. Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Hum Reprod* 2012; 27(5): 1332-1342.
42. Herrera D. Scaling and root planning is recommended in the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Evid Based Dent Pract* 2016; 16(1): 56-58.
43. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martinez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(Suppl 1): 50-60.
44. Hoang TQ. The use of triclosan in supportive treatment of gingivitis and periodontitis. *J West Soc Periodontal Periodontal Abstr* 2000; 48(4): 101-108.
45. Holen S. Re: current understanding of the role of microscopic monitoring, baking soda, and hydrogen peroxide in the treatment of periodontal disease (position paper) (1998;69:951-954). *J Periodontol* 1999; 70(4): 455-456.
46. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol* 2002; 29(11): 975-986.
47. Huynh-Ba G, Kuonen P, Hofer D, Schmid J, Lang NP, Salvi GE. The effect of periodontal therapy on the survival rate and incidence of complications of multirooted teeth with furcation involvement after an observation period of at least 5 years: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 164-176.
48. Isidor F, Karring T. Long-term effect of surgical and non-surgical periodontal treatment: a 5-year clinical study. *J Periodontal Res* 1986; 21(5): 462-472.
49. Jamieson L, Skilton M, Maple-Brown L, Kapellas K, Askie L, Hughes J et al. Periodontal disease and chronic kidney disease among Aboriginal adults: an RCT. *BMC Nephrol* 2015; 16: 181.
50. Jenkins WM, Said SH, Radvar M, Kinane DF. Effect of subgingival scaling during supportive therapy. *J Clin Periodontol* 2000; 27(8): 590-596.
51. Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000 2011; 55: 167-188.
52. Jiang H, Xiong X, Su Y, Zhang Y, Wu H, Jiang Z et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 228.

53. John MT, Michalowicz BS, Kotsakis GA, Chu H. Network meta-analysis of studies included in the clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2017; 44(6): 603-611.
54. Jones D, Morrison J. Preventative therapies and periodontal interventions for down syndrome patients. *Evid Based Dent* 2016; 17(4): 101-102.
55. Joseph R, Sasikumar M, Mammen J, Joseraj MG, Radhakrishnan C. Nonsurgical periodontal-therapy improves glycosylated hemoglobin levels in pre-diabetic patients with chronic periodontitis. *World J Diabetes* 2017; 8(5): 213-221.
56. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; 13(10): 944-949.
57. Kalsi R, Vandana KL, Prakash S. Effect of local drug delivery in chronic periodontitis patients: a meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(4): 304-309.
58. Killoy WJ. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis: clinical results. *J Clin Periodontol* 1998; 25(11 Pt 2): 953-958.
59. Kim TS, Bürklin T, Schacher B, Ratka-Krüger P, Schaecken MT, Renggli HH et al. Lokale Antibiotikagabe versus Instrumentierung in der unterstützenden Parodontitistherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2003; 58(10): 579-583.
60. Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy: prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol* 2000 2004; 36: 166-178.
61. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol* 2007; 78(1): 104-111.
62. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2005; 37: 124-137.
63. Lakhdar L, Hmamouchi M, Rida S, Ennibi O. Antibacterial activity of essential oils against periodontal pathogens: a qualitative systematic review. *Odontostomatol Trop* 2012; 35(140): 38-46.
64. Lang NP. Focus on intrabony defects: conservative therapy. *Periodontol* 2000 2000; 22: 51-58.
65. Lang NP, Tan WC, Krahenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 8-21.

66. Lee CT, Huang HY, Sun TC, Karimbux N. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2015; 94(6): 777-786.
67. Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(4): 1026-1030.
68. Levy RM, Giannobile WV, Feres M, Haffajee AD, Smith C, Socransky SS. The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22(3): 209-219.
69. Listgarten MA, Loomer PM. Microbial identification in the management of periodontal diseases: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 182-192.
70. Makino-Oi A, Ishii Y, Hoshino T, Okubo N, Sugito H, Hosaka Y et al. Effect of periodontal surgery on oral health-related quality of life in patients who have completed initial periodontal therapy. *J Periodontal Res* 2016; 51(2): 212-220.
71. Mariotti A. Efficacy of chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 205-226.
72. McLaughlin M, Duane B. Evidence that full-mouth scaling superior to conventional treatment approaches is unclear. *Evid Based Dent* 2016; 17(1): 23-24.
73. Mealy NE, Bayes M. Doxycycline hyclate, modified-release. *Drugs Future* 2005; 30(8): 832.
74. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9(Suppl 1): S4.
75. Minsk L. Locally delivered antibiotics in periodontics. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22(9): 748, 752-755.
76. Mishkin DJ. Re: rationale for use of antibiotics in periodontics. Walker C, Karpinia K (2002;73:1188-1196). *J Periodontol* 2003; 74(4): 566.
77. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol* 2000 2011; 55: 205-216.
78. Mootha A, Malaiappan S, Jayakumar ND, Varghese SS, Toby Thomas J. The effect of periodontitis on expression of interleukin-21: a systematic review. *Int J Inflam* 2016; 2016: 3507503.
79. Nibali L, Zavattini A, Nagata K, Di Iorio A, Lin GH, Needleman I et al. Tooth loss in molars with and without furcation involvement: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(2): 156-166.

80. Niederman R. Are lasers as effective as scaling for chronic periodontitis? *Evid Based Dent* 2011; 12(3): 80-81.
81. Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Jovanovic G, Antic S, Brkic Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(9): 799-803.
82. Paquette DW. Treating periodontal disease with local antimicrobials. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 2007; 19(4): 233-236.
83. Pastagia J, Nicoara P, Robertson PB. The effect of patient-centered plaque control and periodontal maintenance therapy on adverse outcomes of periodontitis. *J Evid Based Dent Pract* 2006; 6(1): 25-32.
84. Pavia M, Nobile CG, Angelillo IF. Meta-analysis of local tetracycline in treating chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74(6): 916-932.
85. Pavia M, Nobile CG, Bianco A, Angelillo IF. Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75(6): 830-838.
86. Payne JB, Golub LM. Using tetracyclines to treat osteoporotic/osteopenic bone loss: from the basic science laboratory to the clinic. *Pharmacol Res* 2011; 63(2): 121-129.
87. Petersilka GJ. Subgingival air-polishing in the treatment of periodontal biofilm infections. *Periodontol 2000* 2011; 55: 124-142.
88. Pimentel Lopes de Oliveira GJ, Amaral Fontanari L, Chaves de Souza JA, Ribeiro Costa M, Cirelli JA. Effect of periodontal treatment on the incidence of preterm delivery: a systematic review. *Minerva Stomatol* 2010; 59(10): 543-550.
89. Popkov VI, Zadorozhnyi AV, Galenko-Yaroshevskii PA. Richlocaine in combined therapy of periodontitis. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136(4): 372-374.
90. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000* 2002; 28: 72-90.
91. Rajendra A, Spivakovsky S. Antibiotics in aggressive periodontitis, is there a clinical benefit? *Evid Based Dent* 2016; 17(4): 100.
92. Ramberg P, Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The long-term effect of systemic tetracycline used as an adjunct to non-surgical treatment of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(5): 446-452.
93. Rao SM, Ugale GM, Warad SB. Bone morphogenetic proteins: periodontal regeneration. *N Am J Med Sci* 2013; 5(3): 161-168.
94. Renvert S, Nilveus R, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. 5-year follow up of periodontal intraosseous defects treated by root planing or flap surgery. *J Clin Periodontol* 1990; 17(6): 356-363.

95. Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 82-89.
96. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 412-416.
97. Rosling B, Hellström MK, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. The use of PVP-iodine as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(11): 1023-1031.
98. Rosling BG, Slots J, Webber RL, Christersson LA, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983; 10(5): 487-514.
99. Saffi MA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Rabelo-Silva ER et al. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 283.
100. Sagar A. Full mouth versus quadrant treatment in chronic periodontitis. *Prim Dent J* 2014; 3(3): 66-69.
101. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6): 108-129.
102. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 3-7.
103. Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129060.
104. Schwendicke F, Stolpe M, Graetz C. Cost-comparison of prediction-based decision-making for periodontally affected molars. *J Clin Periodontol* 2017; 44(11): 1145-1152.
105. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13(3): 145-149.
106. Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol* 2000 2011; 55: 48-69.
107. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J et al. Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc* 2015; 146(7): 525-535.

108. Soskolne WA. Re: impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN (2005;76:1227-1236). J Periodontol 2006; 77(2): 323.
109. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. Periodontol 2000 2011; 55: 143-166.
110. Stabholz A, Shapira L, Mahler D, Gellman Y, Ramon T, Dolev E et al. Using the PerioChip in treating adult periodontitis: an interim report. Compend Contin Educ Dent 2000; 21(4): 325-332.
111. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. J Clin Periodontol 2016; 43(9): 727-745.
112. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 2001; 28(4): 306-310.
113. Swedish Council on Health Technology Assessment. Chronic periodontitis: prevention, diagnosis and treatment; a systematic review. Stockholm: SBU; 2004. (SBU Systematic Review Summaries; Band 169).
114. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. J Am Dent Assoc 2003; 134(Suppl 1): 41S-48S.
115. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? Periodontol 2000 2009; 50: 39-51.
116. Torabinejad M, White SN. Endodontic treatment options after unsuccessful initial root canal treatment: alternatives to single-tooth implants. J Am Dent Assoc 2016; 147(3): 214-220.
117. Trenter SC, Walmsley AD. Ultrasonic dental scaler: associated hazards. J Clin Periodontol 2003; 30(2): 95-101.
118. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. Ann Pharmacother 2005; 39(1): 86-94.
119. Walmsley AD, Lea SC, Landini G, Moses AJ. Advances in power driven pocket/root instrumentation. J Clin Periodontol 2008; 35(Suppl 8): 22-28.
120. Wilder RS. A new option for local delivery: antimicrobials, such as minocycline microspheres, can enhance the effectiveness of mechanical therapy in treating chronic periodontitis. Tex Dent J 2003; 120(10): 984-987.
121. Wilson TG Jr, McGuire MK, Greenstein G, Nunn M. Tetracycline fibers plus scaling and root planing versus scaling and root planing alone: similar results after 5 years. J Periodontol 1997; 68(11): 1029-1032.

122. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 380-397.
123. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(9): 605-615.
124. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De la Rosa-Ramirez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1061-1065.
125. Zekonis G, Zekonis J, Gleiznys A, Noreikiene V, Balnyte I, Sadzeviciene R et al. Effect of supragingival irrigation with aerosolized 0.5% hydrogen peroxide on clinical periodontal parameters, markers of systemic inflammation, and morphology of gingival tissues in patients with periodontitis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3713-3721.
126. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res* 2013; 16(2): 145-151.

E7

1. Abduljabbar T, Javed F, Shah A, Samer MS, Vohra F, Akram Z. Role of lasers as an adjunct to scaling and root planing in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016; 29: 29.
2. Abou El-Fadl DK, Sabri NA, Abuel-Ela HA. A clinical study on the impact of different treatment modalities on improving the clinical outcomes in chronic periodontitis patients. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6(10): 4198-4209.
3. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1547-1554.
4. Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(3): 444-454.
5. Akram Z, Hyder T, Al-Hamoudi N, Binshabaib MS, Alharthi SS, Hanif A. Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 86-92.
6. Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res* 2015; 50(1): 37-43.
7. Al-Hamoudi N. Is antimicrobial photodynamic therapy an effective treatment for chronic periodontitis in diabetes mellitus and cigarette smokers: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 375-382.

8. Alyousef AA, Divakar DD, Muzaaheed. Chemically modified tetracyclines an emerging host modulator in chronic periodontitis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Microb Pathog* 2017; 110: 279-284.
9. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol* 2009; 80(10): 1568-1573.
10. Ambrosini P, Miller N, Briancon S, Gallina S, Penaud J. Clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of the Nd:Yap laser for the initial treatment of adult periodontitis: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(6): 670-676.
11. Anyanechi CE, Chukwuneke FN, Ngim N. Clinical evaluation of the efficacy of arthocare forte, a chondro-protective and anti-arthritis drug in the management of bacterial plaque-induced chronic periodontitis. *Ann Med Health Sci Res* 2015; 5(3): 157-162.
12. Aras H, Caglayan F, Güncü GN, Berberoglu A, Kilinc K. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2007; 78(5): 868-873.
13. Ardila CM, Guzman IC. Benefits of adjunctive moxifloxacin in generalized aggressive periodontitis: a subgroup analyses in aggregatibacter actinomycetemcomitans-positive/negative patients from a clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2017; 8(2): e12197.
14. Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L, Rubini C, Lorenzi T, Marzioni D et al. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal pocket: a comparative study. *J Periodontol* 2011; 82(4): 606-612.
15. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 4-14.
16. Balasubramaniam AS, Thomas LJ, Ramakrishnanan T, Ambalavanan N. Short-term effects of nonsurgical periodontal treatment with and without use of diode laser (980 nm) on serum levels of reactive oxygen metabolites and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *Quintessence Int* 2014; 45(3): 193-201.
17. Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, Graham SP, Grossi SG, Gunsolley JC et al. The Periodontitis And Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *J Periodontol* 2008; 79(1): 90-96.
18. Belludi SA, Verma S, Banthia R, Bhusari P, Parwani S, Kedia S et al. Effect of lycopene in the treatment of periodontal disease: a clinical study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(6): 1054-1059.
19. Bercy P, Adriaenssen C. Microbiological effect of subgingivally applied minocycline in adult periodontitis. *J Dent Res* 1991; 70(1 Suppl): 373.

20. Bergamaschi CC, Santamaria MP, Berto LA, Cogo-Muller K, Motta RH, Salum EA et al. Full mouth periodontal debridement with or without adjunctive metronidazole gel in smoking patients with chronic periodontitis: a pilot study. *J Periodontal Res* 2016; 51(1): 50-59.
21. Bhatia A, Sharma RK, Tewari S, Narula SC. A randomized clinical trial of salivary substitute as an adjunct to scaling and root planing for management of periodontal inflammation in mouth breathing patients. *J Oral Sci* 2015; 57(3): 241-247.
22. Bizhang M, Ellerbrock B, Preza D, Raab W, Singh P, Beikler T et al. Detection of nine microorganisms from the initial carious root lesions using a TaqMan-based real-time PCR. *Oral Dis* 2011; 17(7): 642-652.
23. Blandino G, Lo Bue AM, Milazzo I, Nicolosi DV, Cali G, Cannavo V et al. Comparison of systemic flurithromycin therapy and clinical procedures in the treatment of periodontal diseases. *J Chemother* 2004; 16(2): 151-155.
24. Blomlöf L, Bergman E, Forsgardh A, Foss L, Larsson A, Sjöberg B et al. A clinical study of root surface conditioning with an EDTA gel; I: nonsurgical periodontal treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20(6): 560-565.
25. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(11): 1065-1074.
26. Borrajo JL, Varela LG, Castro GL, Rodriguez-Nunez I, Torreira MG. Diode laser (980 nm) as adjunct to scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(6): 509-512.
27. Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie JP, Roldan N, Ospina CA et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2013; 48(6): 706-712.
28. Braun A, Jepsen S, Deimling D, Ratka-Krüger P. Subjective intensity of pain during supportive periodontal treatment using a sonic scaler or an Er:YAG laser. *J Clin Periodontol* 2010; 37(4): 340-345.
29. Braun A, Krause F, Nolden R, Frentzen M. Subjective intensity of pain during the treatment of periodontal lesions with the Vector-system. *J Periodontal Res* 2003; 38(2): 135-140.
30. Canakci CF, Canakci V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(12): 1563-1573.
31. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight; II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10): 902-914.

32. Chandra C, Valavalkar N, Vandana KL. The comparative evaluation of xanthan gel with chlorhexidine (Chlosite) in smokers and non-smokers: a clinical and microbiological assessment. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(3): 221-227.
33. Chatzopoulos GS, Doufexi AE. Photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(2): e192-e200.
34. Chee HK, Lim LP, Tay F, Thai AC, Sum CF. Non-surgical periodontal therapy and serum lipid levels in patients with diabetes mellitus. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2006; 18: 46.
35. Chee HK, Lim LP, Tay F, Thai AC, Sum CF. Non-surgical periodontal treatment and lipid levels in diabetic patients. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2008; 19: 183.
36. Choi DH, Moon IS, Choi BK, Paik JW, Kim YS, Choi SH et al. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2004; 39(1): 20-26.
37. Clark DC, Schwartz S, Stulginski P, Shenker S. Effectiveness of periodontal treatment with metronidazole in handicapped adolescents. *J Dent Res* 1983; 62(2 Suppl): 212.
38. Clark DC, Schwartz S, Stulginski S. Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole (Flagyl) therapy in a sample of mentally retarded adolescents with moderate to severe periodontal disease. *J Dent Res* 1983; 62(4): 443.
39. Colombo AP, Gonóalves C, Rodrigues RMJ, Souto R, Uzeda M, Feres-Filho EJ. Microbiological evaluation of adjunctive systemic and local tetracycline administration combined with scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2003; 2(7): 370-377.
40. Cosyn J, Wyn I. A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(2): 257-264.
41. Cowan T, Tripathy D, Oates T. Photodynamic therapy (PDT) as an adjunct to scaling and root planning does not improve periodontal conditions in type II diabetic patients with chronic periodontitis. *Tex Dent J* 2016; 133(1): 18.
42. Crispino A, Figliuzzi MM, Iovane C, DelGiudice T, Lomanno S, Pacifico D et al. Effectiveness of a diode laser in addition to non-surgical periodontal therapy: study of intervention. *Ann Stomatol (Roma)* 2015; 6(1): 15-20.
43. Cury CC, Palioto DB, Duro AM, Lima AFM. Periodontal treatment associated with doxycycline in type I diabetes mellitus patients. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): Abstract 418.
44. Noira Passos da Costa LF, Da Silva Furtado Amaral C, Da Silva Barbirato D, Thomé Leão AT, Fampa Fogacci M. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2017; 148(5): 308-318.

45. De Freitas LM, Fioramonti Calixto GM, Chorilli M, Giusti JSM, Bagnato VS, Soukos NS et al. Polymeric nanoparticle-based photodynamic therapy for chronic periodontitis in vivo. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5): E769.
46. De Micheli G, De Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci* 2011; 26(1): 43-48.
47. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD004622.
48. Eberhard J, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(7): 591-604.
49. Eltas A, Oguz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 148-154.
50. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kyrylmas L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical periodontal parameters and crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(1 Suppl): B229.
51. Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res* 2011; 64(6): 624-629.
52. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(23): 2523-2532.
53. Feng HS, Bernardo CC, Sonoda LL, Hayashi F, Romito GA, De Lima LA et al. Subgingival ultrasonic instrumentation of residual pockets irrigated with essential oils: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38(7): 637-643.
54. Fiorini T, Susin C, Da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontol* 2013; 48(1): 126-133.
55. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho GDR, Cruz SS, Santos CA et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1): 1-8.
56. Friesen LR, Williams KB, Krause LS, Killoy WJ. Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73(1): 13-19.

57. Fritoli A, Goncalves C, Favari M, Figueiredo LC, Perez-Chaparro PJ, Fermiano D et al. The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *J Appl Oral Sci* 2015; 23(3): 249-254.
58. Funosas E, Feser G, Escovich L, Maestri L. Alteration of hemostasis in patients treated with subgingival NSAIDs during periodontal therapy. *Acta Odontol Latinoam* 2012; 25(1): 103-108.
59. Funosas ER, Escovich L, Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam* 2009; 22(3): 215-219.
60. Gallardo F, Plaza JC, Davila L, Orellana ME. Double-blind evaluation of azythromycin and/or mechanical debridement in patients with adult periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80(4): 1185.
61. Gambino A, Broccoletti R, Cafaro A, Cabras M, Carcieri P, Arduino PG. Impact of a sodium carbonate spray combined with professional oral hygiene procedures in patients with Sjogren's syndrome: an explorative study. *Gerodontology* 2017; 34(2): 208-214.
62. Garrett S, Adams D, Bandt C, Beiswanger B. Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1997; 76(1 Suppl): 153.
63. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B et al. Two multicenter studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(5): 490-503.
64. Genovesi AM, Ricci M, Marchisio O, Covani U. Periodontal dressing may influence the clinical outcome of non-surgical periodontal treatment: a split-mouth study. *Int J Dent Hyg* 2012; 10(4): 284-289.
65. Giassin NP, Apatzidou DA, Solomou K, Mateo LR, Panagakos FS, Konstantinidis A. Control of dentin/root sensitivity during non-surgical and surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2016; 43(2): 138-146.
66. Goel K, Pradhan S, Bhattarai MD. Effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with moderately controlled type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis in Nepalese population. *Clin Cosmet Investig Dent* 2017; 9: 73-80.
67. Gonçalves C, Rodrigues RMJ, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical effects of systemic and topical tetracycline therapy on chronic periodontal disease. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2004; 3(8): 384-389.
68. Gong Y, Lu J, Ding X, Yu Y. Effect of adjunctive roxithromycin therapy on interleukin-1 β , transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in gingival crevicular fluid of cyclosporine A-treated patients with gingival overgrowth. *J Periodontal Res* 2014; 49(4): 448-457.

69. Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, Bland PS, Otomo-Corgel J, Doherty F et al. Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1568-1579.
70. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1741-1750.
71. Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Ready D, Suvan J, Griffiths GS. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41(11): 1080-1089.
72. Gürkan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *J Periodontol* 2006; 77(3): 370-384.
73. Hägi TT, Hofmänner P, Salvi GE, Ramseier CA, Sculean A. Clinical outcomes following subgingival application of a novel erythritol powder by means of air polishing in supportive periodontal therapy: a randomized, controlled clinical study. *Quintessence Int* 2013; 44(10): 753-761.
74. Hassan H, Addy M, Moran J, Wade W. A comparison of the effects of metronidazole (M), tetracycline (T) and chlorhexidine (T) containing acrylic strips and root planing (RP) on chronic periodontal pockets. *J Dent Res* 1985; 64(4): Abstract 175.
75. Hattarki SA, Pushpa SP, Bhat K. Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planing in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: a clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(2): 204-209.
76. He JY, Qi GG, Huang WJ, Sun XD, Tong Y, Peng CM et al. Short-term microbiological effects of scaling and root planing and essential-oils mouthwash in Chinese adults. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14(5): 416-425.
77. Heijl L, Dahlen G, Sundin Y, Wenander A. Tetracycline-loaded monolithic fibers: a four-quadrant comparative study of efficacy in periodontal therapy. *J Dent Res* 1987; 66(1 Suppl): 355.
78. Hoffman A, Marshall RI, Bartold PM. Use of the Vector scaling unit in supportive periodontal therapy: a subjective patient evaluation. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10): 1089-1093.
79. Houshmand B, Ardakani MT, Kadkhodazadeh M, Ahmadi A. Comparison of the clinical efficacy of scaling and root planning with and without topical application of vitamin E via tray method for treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Dental School* 2012; 30(2): 163-168.

80. Isidor F. The effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on gingival health, pocket depth and attachment level. *J Dent Res* 1982; 61(4): 581.
81. Itic J, Serfaty R. The effects of Parodontax subgingival irrigation following non-surgical therapy. *J Clin Dent* 1988; 1(Suppl A): A38-A40.
82. Jansson H, Bratthall G, Söderholm G. Clinical outcome observed in subjects with recurrent periodontal disease following local treatment with 25% metronidazole gel. *J Periodontol* 2003; 74(3): 372-377.
83. Jaramillo A, Arce R, Contreras A, Herrera JA. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota in preeclamptic patients [Spanisch]. *Biomedica* 2012; 32(2): 233-238.
84. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Haghghi-Zadeh MH, Dehghan P et al. The impact of resveratrol supplementation on blood glucose, insulin, insulin resistance, triglyceride, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Phytother Res* 2017; 31(1): 108-114.
85. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011; 118(2): 250-256.
86. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1214-1218.
87. Jeong SN, Han SB, Son SH. The adjunctive effects of two tetracycline containing gels on non-surgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1993; 72(4): 809.
88. Joseph R, Narayan V, Krishnan R, Meleamadathil S. Non-surgical periodontal therapy improves serum levels of C-reactive protein and edematous states in female patients with idiopathic edema. *J Periodontol* 2011; 82(2): 201-209.
89. Joyston Bechal S, Smales FC, Duckworth R. The effect of metronidazole and a topically-applied chlorhexidine gel on chronic periodontal disease. *J Dent Res* 1982; 61(4): 550.
90. Kamagate A, Kone D, Coulibaly NT, Ahnoux A. Subgingival irrigation combined with scaling and root planing: results of a study with chlorhexidine and sodium hypochlorite [Französisch]. *Odontostomatol Trop* 2005; 28(109): 28-32.
91. Kaner D, Bernimoulin JP, Dietrich T, Kleber BM, Friedmann A. Calprotectin levels in gingival crevicular fluid predict disease activity in patients treated for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2011; 46(4): 417-426.
92. Kapellas K, Skilton MR, Maple Brown LJ, Do LG, Bartold PM, Jamieson LM. Periodontal outcomes from single-visit non-surgical periodontal therapy among indigenous Australians [online]. In: General Session of the International Association for Dental Research; 20.-23.03.2013; Seattle, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/13iags/webprogram/Paper172237.html>.

93. Kara C, Demir T, Orbak R, Tezel A. Effect of Nd: YAG laser irradiation on the treatment of oral malodour associated with chronic periodontitis. *Int Dent J* 2008; 58(3): 151-158.
94. Karlsson MR, Diogo Löfgren CI, Jansson HM. The effect of laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in subjects with chronic periodontitis: a systematic review. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2021-2028.
95. Kellesarian SV, Malignaggi VR, Abduljabbar T, Vohra F, Malmstrom H, Romanos GE et al. Efficacy of scaling and root planing with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy on the expression of cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; 16: 76-84.
96. Khairnar MS, Pawar BR, Marawar PP, Khairnar DM. Estimation of changes in C-reactive protein level and pregnancy outcome after nonsurgical supportive periodontal therapy in women affected with periodontitis in a rural set up of India. *Contemp Clin Dent* 2015; 6(Suppl 1): S5-S11.
97. Killoy WJ, Rapley JW, Drisco CL, Yonke ML. Single and repeated tetracycline fiber treatment vs periodontal maintenance. *J Dent Res* 1996; 75(1 Suppl): 159.
98. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2012; 83(12): 1508-1519.
99. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 266-272.
100. Kopytynska-Kasperczyk A, Dobrzynski P, Pastusiak M, Jarzabek B, Prochwicz W. Local delivery system of doxycycline hyclate based on epsilon-caprolactone copolymers for periodontitis treatment. *Int J Pharm* 2015; 491(1-2): 335-344.
101. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes; part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 2011; 38(2): 142-147.
102. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol* 2012; 83(1): 3-10.
103. Kuang Y, Hu B, Chen J, Feng G, Song J. Effects of periodontal endoscopy on the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2017; 148(10): 750-759.
104. Laurell L. In patients with moderate to advanced periodontal disease, is scaling plus minocycline microspheres more effective than scaling alone? *Evid Based Dent* 2003; 4(1): 5.

105. Lecio G, Machion L, Carvalho MD, Duarte PM, Nociti FH, Sallum EA. Clinical evaluation of scaling and root planing associated to subgingival application of a triclosan-polydimethylsiloxan gel in the treatment of chronic periodontitis. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2003; 2(6): 320.
106. Lee DH, Zee KY, Corbet EF. Clinical and microbiological effects of metronidazole dental gel in treated adult periodontitis subjects. *J Dent Res* 1997; 76(5): 1214.
107. Lee MK, Ide M, Coward PY, Wilson RF. Effect of ultrasonic debridement using a chlorhexidine irrigant on circulating levels of lipopolysaccharides and interleukin-6. *J Clin Periodontol* 2008; 35(5): 415-419.
108. Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J* 2013; 58(3): 350-357.
109. Lin PP, Rosen S, Beck FM, Matsue M, Horton JE. A comparative effect of the Nd:YAG laser with root planing on subgingival anaerobes in periodontal pockets. *J Dent Res* 1992; 71(1 Suppl): 299.
110. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Bautista D, Caffesse R. Effect of periodontal disease and non surgical periodontal treatment on C-reactive protein: evaluation of type 1 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(4): e562-e568.
111. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig* 2008; 12(4): 337-343.
112. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73(8): 911-924.
113. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2): 147.e1-147.e8.
114. Madden TE, Herriges B, Boyd LD, Laughlin G, Chiodo G, Rosenstein D. Alterations in HbA1c following minimal or enhanced non-surgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(5): 9-16.
115. Makhlof M, Dahaba MM, Tuner J, Eissa SA, Harhash TA. Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg* 2012; 30(3): 160-166.
116. Martinez GL, Koury JC, Brito F, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. The impact of non-surgical periodontal treatment on serum levels of long chain-polyunsaturated fatty acids: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2014; 49(2): 268-274.

117. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Favari M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(10): 885-896.
118. Mathur A, Mathur L, Manohar B, Mathur H, Shankarapillai R, Shetty N et al. Antioxidant therapy as monotherapy or as an adjunct to treatment of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(1): 21-24.
119. Mauri-Obradors E, Jane-Salas E, Sabater-Recolons MD, Vinas M, Lopez-Lopez J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on glycosylated hemoglobin in diabetic patients: a systematic review. *Odontology* 2015; 103(3): 301-313.
120. McCulloch CA, Birek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17(9): 616-622.
121. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA et al. Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(6): 685-695.
122. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1885-1894.
123. Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 308-314.
124. Minabe M, Takeuchi K, Uematsu A, Hori T, Umemoto T. Application of the cross-linked collagen film immobilized tetracycline to periodontal therapy. *J Dent Res* 1988; 67(1 Suppl): 329.
125. Mistry A, Pereira R, Kini V, Padhye A. Effect of combined therapy using diode laser and photodynamic therapy on levels of IL-17 in gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Lasers Med Sci* 2016; 7(4): 250-255.
126. Moahammad AR, Sintes JL, Semanya K. Use of an adjunct systemic chemotherapeutic agent for the control of periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1988; 10(5): 18-25.
127. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J* 2012; 57(1): 31-37.
128. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Cherkaoui A, Schrenzel J, Giannopoulou C. Effect of periodontal therapy with amoxicillin-metronidazole on pharyngeal carriage of penicillin- and erythromycin-resistant viridans streptococci. *J Periodontol* 2016; 87(5): 539-547.

129. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Decaillet D, Courvoisier D, Giannopoulou C. Are there specific benefits of amoxicillin-metronidazole in AA-positive periodontitis? [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19.03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145346.html>.
130. Mongardini C, Di Tanna GL, Pilloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance; a randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci* 2014; 29(1): 1-8.
131. Monje A, Kramp A, Criado E, Suarez-Lopez del Amo F, Garaicoa-Pazmino C, Gargallo-Albiol J et al. Effect of periodontal dressing on non-surgical periodontal treatment outcomes: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2016; 14(3): 161-167.
132. Morozumi T, Kubota T, Abe D, Shimizu T, Komatsu Y, Yoshie H. Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1555-1563.
133. Muhney KA, Dechow PC. Patients' perception of pain during ultrasonic debridement: a comparison between piezoelectric and magnetostrictive scalers. *J Dent Hyg* 2010; 84(4): 185-189.
134. Nagarakanti S, Gunupati S, Chava VK, Reddy BV. Effectiveness of subgingival irrigation as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(7): ZE06-ZE09.
135. Nagasri M, Madhulatha M, Musalaiah SV, Kumar PA, Krishna CH, Kumar PM. Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients: a clinical and microbiological study. *J Pharm Bioallied Sci* 2015; 7(Suppl 2): S554-S558.
136. Neill ME, Mellonig JT. Clinical efficacy of the Nd:YAG laser for combination periodontitis therapy. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997; 9(6 Suppl): 1-5.
137. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1239-1248.
138. Nonhoff J, Derdilopoulou F, Neumann K, Kielbassa AM. Vier Therapieformen im Quadrantendesign bei chronisch moderater Parodontitis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006; 116(5): 484-492.
139. Noro-Filho GA, Casarin R, Casati MZ, Giovani EM. Photodynamic therapy in non-surgical treatment of HIV-associated periodontitis [online]. In: IADR 90th General Session; 20.-23.06.2012; Iguacu Falls, Brasilien. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper160199.html>.

140. Novak MJ, Novak KF, Hodges JS, Kirakodu S, Govindaswami M, Diangelis A et al. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) Study. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1870-1879.
141. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 129-136.
142. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 551-559.
143. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006; 77(12): 2011-2024.
144. Oh TJ. Adjunctive use of systemic antibiotics (amoxicillin 500 mg plus metronidazole 500 mg 3 times a day for 3 or 7 days) to nonsurgical periodontal therapy may improve clinical outcomes in treating severe chronic periodontitis. *J Evid Based Dent Pract* 2017; 17(1): 62-64.
145. Oliveira AM, De Oliveira PA, Cota LO, Magalhaes CS, Moreira AN, Costa FO. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clin Oral Investig* 2011; 15(5): 609-615.
146. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80(4): 535-540.
147. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarlan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J* 2007; 100(7): 686-691.
148. Ozelik O, Haytac MC, Seydaoglu G. Immediate post-operative effects of different periodontal treatment modalities on oral health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 788-796.
149. Özgören O, Develioglu H, Güncü G, Akman A, Berker E. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis: randomized, double-blind clinical trial. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(4): 559-565.
150. Padrino-Barrios C, McCombs G, Diawara N, De Leo G. The use of immersive visualization for the control of dental anxiety during oral debridement. *J Dent Hyg* 2015; 89(6): 372-377.

151. Paul GT, Hemalata M, Faizuddin M. Modified Widman flap and non-surgical therapy using chlorhexidine chip in the treatment of moderate to deep periodontal pockets: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14(4): 252-256.
152. Penova-Veselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. *J Reprod Immunol* 2015; 112: 1-10.
153. Pesevska S, Gjorgoski I, Ivanovski K, Soldatos NK, Angelov N. The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients. *Lasers Med Sci* 2017; 32(7): 1463-1468.
154. Pesevska S, Nakova M, Gjorgoski I, Angelov N, Ivanovski K, Nares S et al. Effect of laser on TNF-alpha expression in inflamed human gingival tissue. *Lasers Med Sci* 2012; 27(2): 377-381.
155. Petersilka GJ, Tunkel J, Barakos K, Heinecke A, Häberlein I, Flemmig TF. Subgingival plaque removal at interdental sites using a low-abrasive air polishing powder. *J Periodontol* 2003; 74(3): 307-311.
156. Pham TA, Ueno M, Zaitso T, Takehara S, Shinada K, Lam PH et al. Clinical trial of oral malodor treatment in patients with periodontal diseases. *J Periodontal Res* 2011; 46(6): 722-729.
157. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84(10): 1391-1400.
158. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 225-232.
159. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c7017.
160. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of 1% metformin gel in moderate and severe chronic periodontitis subjects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2017; 88(10): 1023-1029.
161. Promsudthi A, Pimapsanri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 2005; 11(5): 293-298.
162. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(9): 1241-1245.

163. Qadri T, Javed F, Johannsen G, Gustafsson A. Role of diode lasers (800-980 nm) as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *Photomed Laser Surg* 2015; 33(11): 568-575.
164. Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32(7): 714-719.
165. Radnai M, Pal A, Novak T, Urban E, Eller J, Gorzo I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res* 2009; 88(3): 280-284.
166. Raut CP, Sethi KS. Comparative evaluation of co-enzyme Q10 and melaleuca alternifolia as antioxidant gels in treatment of chronic periodontitis: a clinical study. *Contemp Clin Dent* 2016; 7(3): 377-381.
167. Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(1): 29-32.
168. Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, Almeida AL. Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(4): 387-391.
169. Rieger L, Carson RE. The clinical effects of saline and aloe vera rinses on periodontal surgical sites. *J Okla Dent Assoc* 2002; 92(3): 40-43.
170. Ross A, Willershausen I, Willerhausen B, Kasaj A. Clinical evaluation of adjunct minocycline in supportive periodontal therapy [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19.03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145759.html>.
171. Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmüller W, Bernimoulin JP. Local metronidazole application in maintenance patients: clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol* 1998; 69(10): 1148-1154.
172. Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M. Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24(1): 23-26.
173. Sahrman P, Imfeld T, Ronay V, Attin T, Schmidlin PR. Povidone-iodine gel and solution as adjunct to ultrasonic debridement in nonsurgical periodontitis treatment: an RCT pilot study. *Quintessence Int* 2014; 45(4): 281-290.
174. Salgado DMRA, Noro-Filho GA, Cortes ARG, Arita ES, Casarin RCV, Costa C et al. Effect of photodynamic therapy with malachite green on non-surgical periodontal treatment in HIV patients: a pilot split-mouth study. *Lasers Med Sci* 2017; 32(5): 1213-1217.
175. Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Erbium:YAG laser compared to scaling and root planning in periodontal treatment. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): Abstract 248.
176. Schwarz F, Sculean A, Reich E. Periodontal treatment with an Erbium:YAG laser compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2000; 27(Suppl 1): 49.

177. Segarra-Vidal M, Guerra-Ojeda S, Valles LS, Lopez-Roldan A, Mauricio MD, Aldasoro M et al. Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44(9): 915-925.
178. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(5): 434-441.
179. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Nd:YAG laser as an adjunctive treatment to nonsurgical periodontal therapy: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2014; 29(3): 887-895.
180. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2014; 49(1): 10-19.
181. Shah M, Muley A, Muley P. Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(17): 1691-1695.
182. Sigurdsson TJ, Holbrook WP, Karadottir H, Magnúsdóttir MO, Wikesjö UME. Surgical and non-surgical therapy of refractory periodontal disease. *J Dent Res* 1993; 72(1 Suppl): Abstract 644.
183. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004714.
184. Sinjab K, Zimmo N, Lin GH, Chung MP, Shaikh L, Wang HL. The effect of locally-delivered statins on treating periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2017; 88(4): 357-367.
185. Sjödin T, Nilner K, Sparre B, Bernet C, Åström M. A clinical and microbiological study on the enantiomers of delmopinol. *Acta Odontol Scand* 2016; 74(5): 355-361.
186. Sjoström L, Friskopp J. Laser treatment as an adjunct to debridement of periodontal pockets. *Swed Dent J* 2002; 26(2): 51-57.
187. Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6(4 Suppl): 160-165.
188. Slot DE, Jorritsma KH, Cobb CM, Van der Weijden FA. The effect of the thermal diode laser (wavelength 808-980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(7): 681-692.
189. Slot DE, Kranendonk AA, Paraskevas S, Van der Weijden F. The effect of a pulsed Nd:YAG laser in non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2009; 80(7): 1041-1056.

190. Soares LG, Castagna L, Weyne SC, Silva DG, Falabella MEV, Tinoco EMB. Effectiveness of full- and partial-mouth disinfection on halitosis in periodontal patients. *J Oral Sci* 2015; 57(1): 1-6.
191. Soleymani Shayesteh Y, Khorsand A, Salary MH, Mehrizy H. Comparison of systemic ciprofloxacin in elimination of A.a from active sites with combination of metronidazole and amoxicillin in patients with aggressive periodontitis: a randomized double blind controlled trial. *J Dent (Tehran)* 2004; 1(2): 24-28.
192. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop* 2015; 38(152): 5-16.
193. Sprangue SV, Rooney J, Addy M, Newcombe RG, Wade WG. Systemic amoxycillin and metronidazole for periodontitis; 2: microbiological effects. *J Dent Res* 1998; 77(2 Suppl): Abstract 1310.
194. Sulewska M, Pietruski J, Tycinska A, Musial W, Duraj E, Pietruska M. Evaluation of non-surgical periodontal treatment in patients with a past history of myocardial infarction. *Dental and Medical Problems* 2017; 54(1): 41-47.
195. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol* 2010; 55(12): 970-974.
196. Surve SM, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of subgingivally delivered atorvastatin and simvastatin as an adjunct to scaling and root planing. *Drug Metabol Personal Ther* 2015; 30(4): 263-269.
197. Takas D, Tellefsen G, Johannsen G. Pain relief after scaling and root planing by monochromatic phototherapy (biolight). *Swed Dent J* 2006; 30(2): 69-75.
198. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2095-2103.
199. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016; 17(1): 31.
200. Tsai CC, Chou HH, Wu TL, Yang YH, Ho KY, Wu YM et al. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2008; 43(2): 186-193.
201. Tüter G, Kurtis B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 673-681.

202. Ueda PH, Casati MZ, Casarin RC, Pera C, Pimentel SP, Cirano FR. Supportive periodontal treatment and full-mouth ultrasonic debridement: a randomised controlled clinical trial. *Oral health prev* 2014; 12(4): 323-329.
203. Unsal E, Akkaya M, Walsh TF. Influence of a single application of subgingival chlorhexidine gel or tetracycline paste on the clinical parameters of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21(5): 351-355.
204. Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, Dandolu V et al. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(12): 1423-1434.
205. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2008; 35(11): 969-975.
206. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Winkel EG, Van der Winkelhoff AJ, Van der Velden U. Adjunctive effects of antibiotics to non-surgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1997; 76(5): Abstract 228.
207. Venkatesh MP, Kumar TM, Avinash BS, Kumar GS. Development, in vitro and in vivo evaluation of novel injectable smart gels of azithromycin for chronic periodontitis. *Curr Drug Deliv* 2013; 10(2): 188-197.
208. Verardi S, Pastagia J. Patient-based comparison of traditional instruments and piezoelectric bone surgery in osseous resective surgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2017; 37(3): 433-440.
209. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009; 80(5): 786-791.
210. Von Troil B, Needleman I, Sanz M. A systematic review of the prevalence of root sensitivity following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3): 173-177.
211. Waite IM. A comparison between conventional gingivectomy and a non-surgical regime in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1976; 3(3): 173-185.
212. Weidlich P, Moreira CH, Fiorini T, Muskopf ML, Da Rocha JM, Oppermann ML et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2013; 17(1): 37-44.
213. Widmer UW, Guggenheim B. Effect of Metronidazol on periodontitis, a double-blind controlled study. *J Dent Res* 1983; 62(4): 460.
214. Wooten R, Suzuki J, Bowers G, Goodman S. Clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Dent Res* 1986; 65(1 Suppl): 207.
215. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(2): 135-143.

216. Yamaoka M, Uematsu T, Shiba T, Matsuura T, Ono Y, Ishizuka M et al. Effect of inorganic polyphosphate in periodontitis in the elderly. *Gerodontology* 2008; 25(1): 10-17.
217. Yeorn HR, Chung CP, Park YJ, Lee SJ. Clinical and microbiological studies on the effects of 10% minocycline-HCl loaded micro capsules in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5): 1265.
218. Yokoyama K, Sugano N, Shimada T, Shofiqur RA, Ibrahim el SM, Isoda R et al. Effects of egg yolk antibody against *Porphyromonas gingivalis* gingipains in periodontitis patients. *J Oral Sci* 2007; 49(3): 201-206.
219. Yun F, Firkova EI, Jun-Qi L, Xun H. Effect of non-surgical periodontal therapy on patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2007; 49(1-2): 32-36.
220. Zingale J, Harpenau L, Chambers D, Lundergan W. Effectiveness of root planing with diode laser curettage for the treatment of periodontitis. *J Calif Dent Assoc* 2012; 40(10): 786-793.
221. Zitzmann NU, Berglundh T, Lindhe J. Inflammatory lesions in the gingiva following resective/non-resective periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2005; 32(2): 139-146.

E8

1. Calderaro DC, Correa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA et al. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol* 2016; 57(3): 238-244.
2. Guo SH, Yang PS, Qi XM, Li Y. Adjunctive benefits of minocycline in the treatment of chronic periodontitis [Chinesisch]. *J Clin Stomatol* 2003; 19(9): 542-544.
3. Song H, Zhao R, Zhou Y. The effects of Gu Chi Gao on IL-8 in GCF of periodontitis [Chinesisch]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1997; 32(6): 372-374.

E9

1. Treatment of periodontal disease in pregnancy reduces preterm birth? *J Natl Med Assoc* 2009; 101(7): 740-741.
2. Preterm births not reduced by periodontal treatment. *J Natl Med Assoc* 2010; 102(3): 259-260.
3. Albandar JM. Adjunctive antibiotics with nonsurgical periodontal therapy improve the clinical outcome of chronic periodontitis in current smokers. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(Suppl 1): 63-66.
4. Ali R, Lie T, Skaug N. Clinical and microbiological effects of surgical and nonsurgical periodontal therapy. *J Dent Res* 1991; 70(4).
5. Alonso Vergani S, Silva EB, Vinholis AHC, Marcantonio RAC. Effect of systemic metronidazole in chronic periodontitis: clinical and microbiological evaluation. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl).

6. Awartani FA, Zulqarnain BJ. Clinical effects of subgingival application of metronidazole 25% gel compared to scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5).
7. Baccaglini L. A meta-analysis of randomized controlled trials shows no evidence that periodontal treatment during pregnancy prevents adverse pregnancy outcomes. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(10): 1192-1193.
8. Bader J. Insufficient evidence to understand effect of routine scaling and polishing. *Evid Based Dent* 2005; 6(1): 5-6.
9. Bogren A, Haffajee AD, Wennstrom J, Lindhe J, Kent R, Goodson JM et al. Effects of a local drug delivery system and home care on periodontal maintenance therapy. *J Dent Res* 2003; 82(1 Suppl): B89.
10. Christan C, Kaner D, Kleber B, Bernimoulin J. [Six year supportive periodontal therapy by generalised aggressive periodontitis]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 280-281.
11. Ciancio SG, Reynolds H, Slots J, Golub L. A comparison of tetracycline and minocycline as adjunctive antimicrobial agents in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res* 1984; 63(1 Suppl): Abstract 870.
12. Coates A, Fitzsimmons T, Chee B, Park B, Kapellas K, Howe P et al. Periodontal symptoms and inflammation following non-surgical treatment and 4 months of fish oil supplementation. *FASEB J* 2016; 30(Suppl 1): 269.7.
13. Corbella S, Del Fabbro M, Taschieri S, Francetti L. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Italian Oral Surgery* 2012; 11(4): 132-146.
14. De Silva AM, Hegde S, Akudo Nwagbara B, Calache H, Gussy MG, Nasser M et al. Community-based population-level interventions for promoting child oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (12): CD009837.
15. Douglass CW, Rundle DG, Feldman RS, Kapur KK. A comparative study of surgical and non-surgical periodontal treatment. *J Dent Res* 1981; 60(1 Suppl): 645.
16. Eickholz P. Systemic doxycycline and nonsurgical periodontal treatment in diabetic patients. *Evid Based Dent* 2007; 8(1): 14.
17. Gallardo F, Plaza JC, Vila L, Rioseco M, Vargas C. Effect of systemic azythromycin and/or mechanical debridement in patients with adult periodontitis. *J Dent Res* 2000; 79(5): 1210.
18. Garcia R. Scaling and root debridement in pregnant women did not result in fewer preterm births. *Evid Based Dent* 2011; 12(4): 112.
19. Gaspirc B. Comparison of laser periodontal treatments with conventional periodontal treatments in patients with advanced periodontitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(Suppl 1): S70.
20. Giordano J, Loesche WJ, Soehren S, Hutchinson R, Rau CF, Walsh L et al. The non-surgical treatment of periodontal patients. *J Dent Res* 1996; 75(1 Suppl): 135.

21. Graca MA, Watts TLP, Wilson RF, Palmer RM. Randomized matched-pairs trial of adjunctive minocycline gel in nonsurgical periodontal treatment. *J Dent Res* 1996; 75(5): 1149.
22. Hart R, Doherty DA, Newnham IA, Pennell CE, Newnham JP. Periodontal disease ñ a further potentially modifiable risk factor limiting conception ñ a case for a pre-pregnancy dental check-up? *Hum Reprod* 2011; 26(Suppl 1): i70.
23. Kantarci A, Cebec I, Tuncer O, Carin M, Firati E. Analysis of the effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1997; 24(11): 865.
24. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2015; 50(6): 689-706.
25. Kim TS, Eickholz P, Burklin T, Schacher B, Ratka-Krüger P, Schaecken MT. [Local application of antibiotic versus instrumentation in supportive periodontitis therapy]. *Parodontologie* 2002; 13(3): 300-301.
26. Kim TS, Eickholz P, Ratka-Krüger P, Burklin T. Topical subgingival application of an antibiotic in periodontal maintenance therapy. *J Periodontol* 2002; 73(10): 1247.
27. Loesche W, Morrison E, Syed S. Clinical results following metronidazole or placebo treatment in advanced periodontal disease. *J Dent Res* 1982; 61(7): 862.
28. Lopez R. Periodontal treatment in pregnant women improves periodontal disease but does not alter rates of preterm birth. *Evid Based Dent* 2007; 8(2): 38.
29. Lopez R. Periodontal treatment during pregnancy did not reduce the occurrence of poor pregnancy outcomes. *Evid Based Dent* 2009; 10(4): 105.
30. Matthews D. Local antimicrobials in addition to scaling and root planing provide statistically significant but not clinically important benefit. *Evid Based Dent* 2013; 14(3): 87-88.
31. Matthews DC. No difference between full-mouth and quadrant-wise treatment of chronic periodontitis. *Evid Based Dent* 2009; 10(1): 17.
32. Miliauskaite A, Berakdar M, Al khayer B, Lauermann M, Sculean A. [Non-surgical periodontal treatment: vector system versus curettage]. *Parodontologie* 2003; 14(4): 437.
33. Niederman R. Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy. *Evid Based Dent* 2010; 11(1): 18-19.
34. Noy Chaviano AH, Nazco Ríos C, Gómez Marrero R, Prado Romero L. Clinical assessment of root scaling and planing with metronidazole irrigation [Spanisch]. *Rev Cubana Estomatol* 1993; 30(1): 15-23.

35. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(1): 6-7.
36. Palmer RM, Watts TLP, Wilson RF. Tetracycline as an adjunct to non-surgical treatment of early onset periodontitis: a double blind study. *J Dent Res* 1993; 72(4).
37. Paquette DW, Fiorellini JP, Howell TH, Weber HP. Effects of systematic metronidazole on human periodontal disease progression and BANA test status. *J Dent Res* 1992; 72(1 Suppl): Abstract 1934.
38. Polson AM, Garrett S, Stoller N, Bandt C, Killoy W, Southard G et al. Multicenter study of subgingival doxycycline treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1995; 74(1 Suppl): 26.
39. Powell LV. Amoxicillin/metronidazole therapy may improve the effectiveness of scaling and root planing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 2013; 144(6): 640-642.
40. Qin XH. Clinical effects of minocycline-HCl local drug delivery as an adjunct to conventional therapy for adult periodontitis. *Jiangsu Pharmaceutical and Clinical Research* 2003; 11(2): 37-39.
41. Ratka-Krüger P, Burklin T, Schacher B, Böddinghaus B, Eickholz P, Holle R et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline-gel: microbiological results. *J Dent Res* 2002; 81(1 Suppl): A58.
42. Ratka-Krüger P, Burklin T, Schacher B, Boddingtonhaus B, Eickholz P, Kim TS. [Local application of a doxycycline gel to support non-surgical periodontitis therapy: microbiological results]. *Parodontologie* 2001; 12(3): 324.
43. Ratka-Krüger P, Deimling D, Schulte Monting J, Jachmann I, Al Machot E, Jervoe Storm PM. [The use of an Er:YAG laser in supportive periodontitis therapy; part 1: clinical results]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 273-274.
44. Reynolds MA, Krupa CM, Minah GE, Myrick PO, Rose W, Suzuki JB. Nonsurgical treatment of periodontitis by ultrasonic scaling and subgingival irrigation. *J Dent Res* 1981; 68(6): Abstract 129.
45. Rooney J, Sprangue SV, Addy M, Newcombe RG, Wade WG. Systemic amoxicillin and metronidazole for periodontitis; 1: clinical effects. *J Dent Res* 1998; 77(2 Suppl): 1001.
46. Rundle D, Howell T, Jenkins S, Douglass C. Clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1985; 64(1 Suppl): Abstract 1004.
47. Sampaio E, Rocha M, Faveri M, Duarte P, Barreto L, Figueiredo L. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the periodontal treatment [online]. In: IADR/AADR/CADR 89th General Session; 16.-19-03.2011; San Diego, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2011sandiego/webprogram/Paper145456.html>.

48. Romero Santos S, Horacio Pinto E, Larcher Longo P, Dal Corso S, Cordoba Lanza F, Stelmach R et al. Effects of periodontal treatment on exacerbation frequency and lung function in patients with chronic periodontitis: study protocol of a 1-year randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 23.
49. Schwarz F, Sculean A, Reich E. Erbium-YAG laser compared to scaling and root planing in periodontal treatment. *J Dent Res* 2001; 80(4): 1298.
50. Sculean A, Berakdar M, Arweiler N, Brex M. Nonsurgical periodontal therapy with vector and emdogain. *J Dent Res* 2001; 80(1 Suppl).
51. Sculean A, Christodoulides N, Chondros P, Junker R, Becker J, Schwarz F. [Effect of photodynamic therapy in non-surgical periodontal therapy]. *Parodontologie* 2007; 18(3): 265-266.
52. Slot DE, Van der Weijden F. Insufficient evidence to determine the effects of routine scale and polish treatments. *Evid Based Dent* 2014; 15(3): 74-75.
53. Smales FC, Smith SR, Joyston-Bechal S. Systemic Azithromycin as an adjunct to the non-surgical treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1999; 78(5): 1176.
54. Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Socransky SS, Teles RP, Figueiredo LC. Metronidazole and amoxicillin in the periodontal treatment: 2 years results [online]. In: IADR/AADR/CADR 91st General Session; 20.-23.03.2013; Seattle, USA. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/13iags/webprogram/Paper176066.html>.
55. Söder PO, Söder B, Jin LJ. The effect of scaling, root planing and systematic metronidazole in surgically treated refractory periodontitis in a five year study. *J Dent Res* 1999; 78(1 Suppl): Abstract 3469.
56. Sotta R, Gallardo F, Plaza JC, Cardenas V. Effect of a 5% tetracycline gel on patients with rapidly progressing periodontitis. *J Dent Res* 1996; 75(5).
57. Sznajder N, Macchi R, Romanelli H, Bernat M. Comparison of surgical and non-surgical treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1984; 63(4): 606.
58. Taiete T, Vale HF, Casarin RCV, Ambrosano GM, Sallum E, Ruiz K et al. Ultrasonic debridement/povidine iodine in the treatment for aggressive periodontitis [online]. In: IADR 90th General Session; 20.-23.06.2012; Iguacu Falls, Brasilien. [Zugriff: 21.10.2015]. URL: <https://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper164023.html>.
59. Thomas MV. Povidone-iodine may provide small adjunctive benefit to scaling and root planing. *J Evid Based Dent Pract* 2010; 10(4): 230-231.
60. Vergnes JN. Treating periodontal disease may improve metabolic control in diabetics. *Evid Based Dent* 2010; 11(3): 73-74.
61. Walker C. The effect of sub-antimicrobial doses of doxycycline on microbial flora and antibiotic resistance in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70(3).

62. Walling AD. Does treating periodontal disease during pregnancy reduce preterm birth? *Am Fam Physician* 2010; 82(6): 693.

63. Wen P, Chen WQ. An analysis of curative effect of hyperbaric oxygen in the therapy of periodontal diseases for 102 patients. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2003; 4(12).

E10

1. Bizzarro S, Laine ML, Buijs MJ, Brandt BW, Crielaard W, Loos BG et al. Microbial profiles at baseline and not the use of antibiotics determine the clinical outcome of the treatment of chronic periodontitis. *Sci Rep* 2016; 6: 20205.

2. Flemmig TF, Milian E, Kopp C, Karch H, Klaiber B. Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol* 1998; 25(1): 1-10.

3. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Reinhardt RA, Sorsa T, Goren AD et al. Doxycycline effects on serum bone biomarkers in post-menopausal women. *J Dent Res* 2010; 89(6): 644-649.

4. Haas AN, Seleme F, Segatto P, Susin C, Albandar J, Oppermann RV et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: radiographic findings of a 12-month randomized clinical trial. *Am J Dent* 2012; 25(4): 215-219.

5. Haas AN, Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV et al. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *J Dent* 2012; 40(7): 556-563.

6. Jönsson B, Baker SR, Lindberg P, Oscarson N, Öhrn K. Factors influencing oral hygiene behaviour and gingival outcomes 3 and 12 months after initial periodontal treatment: an exploratory test of an extended theory of reasoned action. *J Clin Periodontol* 2012; 39(2): 138-144.

7. Jönsson B, Öhrn K, Lindberg P, Oscarson N. Cost-effectiveness of an individually tailored oral health educational programme based on cognitive behavioural strategies in non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2012; 39(7): 659-665.

8. Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee HM, Reinhardt RA, Sorsa T et al. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(3): 262-273.

9. Payne JB, Stoner JA, Lee HM, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Golub LM. Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans. *J Dent Res* 2011; 90(6): 747-751.

10. Payne JB, Stoner JA, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Goren AD, Wolff MS et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9): 776-787.

11. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T et al. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(2): 251-259.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

E3

1. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003875.

2. Graziani F, Gennai S, Cei S, Ducci F, Discepoli N, Carmignani A et al. Does enamel matrix derivative application provide additional clinical benefits in residual periodontal pockets associated with suprabony defects? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2014; 41(4): 377-386.

E5

1. Bolivar I, Wolf H. Der Nutzen mikrobiologischer Tests [Poster und Kommentar]. 26. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Parodontologie; 09.1996; Zürich, Schweiz.

2. Greenwell H. Position paper: guidelines for periodontal therapy. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1624-1628.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 September 19

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [222] High specificity strategy;
- RCT: Wong [222] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Periodontitis/
2	Chronic periodontitis/
3	*Periodontal Diseases/
4	Periodontitis*.ab,ti.
5	((periodontal* or subgingival*) adj3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)).ab,ti.
6	or/1-5
7	Debridement/
8	Mouth hygiene/
9	scaling*.ab,ti.
10	(root adj3 (planing or debridement*)).ab,ti.
11	((subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) adj3 (debridement* or instrument*)).ab,ti.
12	((nonsurg* or non-surg*) adj3 (therapy or treatment*)).ab,ti.
13	or/7-12
14	Ultrasound/
15	(ultrasonic* or ultrasound*).ab,ti.
16	or/14-15
17	(metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*).mp.
18	antibiotic agent/dt
19	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*).mp.
20	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*).ab,ti.
21	microbiology.mp.
22	(17 or 18 or 19) and (20 or 21)

#	Searches
23	Preventive dentistry/
24	exp Periodontitis/pc
25	((maintenance or supportive) adj5 (care or therapy or treatment)).ab,ti.
26	((hygiene or health) adj5 (program* or instruction*)).ab,ti.
27	prophylax*.ab,ti.
28	or/23-27
29	or/13,16-17,22,28
30	(random* or double-blind*).tw.
31	placebo*.mp.
32	or/30-31
33	(split mouth or quadrant*).ab,ti.
34	or/32-33
35	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
36	or/34-35
37	and/6,29,36

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process und Other Non-Indexed Citations September 19, 2017
- Ovid MEDLINE(R)1946 to September Week 1, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 19, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 19, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [222] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [223] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Periodontitis/
2	*Periodontal Diseases/
3	Periodontitis*.ab,ti.

#	Searches
4	((periodontal* or subgingival*) adj3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	exp Dental Scaling/
7	Periodontal Debridement/
8	Subgingival Curettage/
9	scaling*.ab,ti.
10	(root adj3 (planing or debridement*)).mp.
11	((subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) adj3 (debridement* or instrument*)).ab,ti.
12	((nonsurg* or non-surg*) adj3 (therapy or treatment*)).ab,ti.
13	or/6-12
14	exp Ultrasonic Therapy/
15	Ultrasonics/
16	(ultrasonic* or ultrasound*).ab,ti.
17	or/14-16
18	(metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*).mp.
19	Anti-Bacterial Agents/tu [Therapeutic Use]
20	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*).mp.
21	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*).ab,ti.
22	exp Periodontitis/mi
23	(18 or 19 or 20) and (21 or 22)
24	Dental Prophylaxis/
25	exp Periodontitis/pc
26	((maintenance or supportive) adj5 (care or therapy or treatment)).ab,ti.
27	((hygiene or health) adj5 (program* or instruction*)).ab,ti.
28	or/24-27
29	or/13,17-18,23,28
30	randomized controlled trial.pt.
31	controlled clinical trial.pt.
32	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
33	drug therapy.fs.
34	or/30-33
35	exp animals/ not humans.sh.

#	Searches
36	34 not 35
37	(split mouth or quadrant*).ab,ti.
38	or/36-37
39	meta analysis.mp,pt.
40	search*.tw.
41	review.pt.
42	or/39-41
43	or/38,42
44	and/5,29,43

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search periodontitis* [TIAB]
#2	Search (periodontal* [TIAB] OR subgingival* [TIAB]) AND (disease* [TIAB] OR infection* [TIAB] OR inflammation* [TIAB] OR treatment* [TIAB] OR therap* [TIAB] OR debridement* [TIAB] OR pocket* [TIAB] OR plaque* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search scaling*
#5	Search (root AND (planing OR debridement*))
#6	Search ((subgingival* [TIAB] OR supragingival* [TIAB] OR periodontal* [TIAB] OR mechanic* [TIAB] OR manual* [TIAB] OR hand* [TIAB]) AND (debridement* [TIAB] OR instrument* [TIAB]))
#7	Search ((nonsurg*[TIAB] or non-surg*[TIAB]) AND (therapy[TIAB] or treatment*[TIAB]))
#8	Search (ultrasonic*[TIAB] OR ultrasound*[TIAB])
#9	Search (metronidazol* OR amoxicillin* OR doxycyclin* OR tetracyclin* OR spiramycin* OR moxifloxacin* OR azithromycin* OR minocyclin*)
#10	Search (actinomycetemcomitan* OR porphyromona* OR prevotella* OR tannerella* OR treponema*)
#11	Search (microbial* [TIAB] OR microbiologic* [TIAB] OR microbiotic*[TIAB])
#12	Search ((#9 OR #10) AND #11)

Search	Query
#13	Search ((maintenance[TIAB] OR supportive[TIAB]) AND (care[TIAB] OR therapy[TIAB] OR treatment[TIAB]))
#14	Search ((hygiene [TIAB] OR health [TIAB]) AND (program* [TIAB] OR instruction* [TIAB]))
#15	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#17	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#18	Search (#16 OR #17)
#19	Search (#3 AND #15 AND #18)
#20	Search (#19 NOT Medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 9 of 12, September 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2017

ID	Search
#1	[mh Periodontitis]
#2	[mh "*Periodontal Diseases "]
#3	Periodontitis*:ti,ab
#4	((periodontal* or subgingival*) near/3 (disease* or infection* or inflammation* or Treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)):ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #4 OR #4
#6	[mh "Dental Scaling "]
#7	[mh "Periodontal Debridement "]
#8	[mh "Subgingival Curettage "]
#9	scaling*:ab,ti
#10	(root near/3 (planing or debridement*)):ab,ti
#11	(subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) near/3 (debridement* or instrument*):ti,ab
#12	((nonsurg* or non-surg*) near/3 (therapy or treatment*)):ab,ti
#13	#6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh "Ultrasonic Therapy "]
#15	[mh Ultrasonics]
#16	(ultrasonic* or ultrasound*):ti,ab

ID	Search
#17	#14 OR #15 OR #16
#18	metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*
#19	[mh "Anti-Bacterial Agents"/TU]
#20	(actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*)
#21	(microbial* or microbiologic* or microbiotic*):ab,ti
#22	[mh Periodontitis/MI]
#23	(#18 or #19 or #20) and (#21 or #22)
#24	[mh "Dental Prophylaxis "]
#25	[mh Periodontitis/PC]
#26	((maintenance or supportive) near/5 (care or therapy or treatment)):ab,ti
#27	((hygiene or health) near/5 (program* or instruction*)):ti,ab
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#13 or #17 or #18 or #23 or #28
#30	#5 and #29 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

Suchoberfläche: Wiley (für Vorbericht)

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

ID	Search
#1	[mh Periodontitis]
#2	[mh "*Periodontal Diseases "]
#3	periodontitis*
#4	(periodontal* or subgingival*) near/3 (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh "Dental Scaling "]
#7	[mh "Periodontal Debridement "]
#8	[mh "Subgingival Curettage "]
#9	scaling*
#10	root near/3 (planing or debridement*)
#11	(subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) near/3 (debridement* or instrument*)
#12	(nonsurg* or non-surg*) near/3 (therapy or treatment*)

ID	Search
#13	#6 OR #7 OR #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh "Ultrasonic Therapy "]
#15	[mh Ultrasonics]
#16	ultrasonic* or ultrasound*
#17	#14 OR #15 OR #16
#18	metronidazol* or amoxicillin* or doxycyclin* or tetracyclin* or spiramycin* or moxifloxacin* or azithromycin* or minocyclin*
#19	[mh "Anti-Bacterial Agents"/TU]
#20	actinomycetemcomitan* or porphyromona* or prevotella* or tannerella* or treponema*
#21	microbial* or microbiologic* or microbiotic*
#22	[mh Periodontitis/MI]
#23	(#18 or #19 or #20) and (#21 or #22)
#24	[mh "Dental Prophylaxis"]
#25	[mh Periodontitis/PC]
#26	(maintenance or supportive) near/5 (care or therapy or treatment)
#27	(hygiene or health) near/5 (program* or instruction*)
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#13 or #17 or #18 or #23 or #28
#30	#5 and #29 in Other Reviews and Technology Assessments

5. Health Technology Assessment Database (für Abschlussbericht)

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Periodontitis EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Periodontal Diseases EXPLODE ALL TREES
3	(periodontitis*)
4	((periodontal* or subgingival*) AND (disease* or infection* or inflammation* or treatment* or therap* or debridement* or pocket* or plaque*))
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	MeSH DESCRIPTOR Dental Scaling EXPLODE ALL TREES
7	MeSH DESCRIPTOR Periodontal Debridement EXPLODE ALL TREES
8	MeSH DESCRIPTOR Subgingival Curettage EXPLODE ALL TREES
9	(scaling*)
10	(root AND (planing or debridement*))

Line	Search
11	((subgingival* or supragingival* or periodontal* or mechanic* or manual* or hand*) AND (debridement* or instrument*))
12	((nonsurg* or non-surg*) AND (therapy or treatment*))
13	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
14	#5 AND #13
15	(#14) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
periodontitis OR periodontal OR subgingival

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Danner, Marion	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Derman, Sonja	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Venedey, Vera	ja	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.