

Systematische Behandlung von Parodontopathien

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: N15-01
Version: 1.0
Stand: 07.09.2015

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 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
4 Methoden.....	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Informationsbeschaffung.....	10
4.2.1 Bibliografische Recherche.....	10
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung	12
4.4 Informationssynthese und -analyse	13
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13
4.4.2 Meta-Analysen	14
4.4.3 Aussagen zur Beleglage	14
4.4.4 Sensitivitätsanalysen	15
4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	16
5 Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen	6
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	American Academy of Periodontology
AP	aggressive Parodontitis
AV	Attachmentverlust
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CP	chronische Parodontitis
CPI	Community Periodontal Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PSI	parodontaler Screening-Index
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ST	Sondierungstiefe
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Parodontopathien sind Erkrankungen des Zahnhalteapparates (Parodontium), welcher aus Gingiva, Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen besteht [1,2]. 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 Biofilm bzw. Plaque. 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 (AV) des Bindegewebes [5]. Ein Fortbestehen der Erkrankung führt zum Abbau von Alveolarknochen und kann infolgedessen in Lockerung, evtl. Wanderung und schließlich Verlust von Zähnen münden [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 derzeitig angewandte Klassifikation von Parodontopathien [2-4,14,15] unterscheidet

- gingivale Erkrankungen,
- chronische Parodontitis (CP),
- aggressive Parodontitis (AP),
- 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 AP tritt vorwiegend in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter auf, schreitet schnell voran und ist häufig familiär bedingt. Die AP ist prognostisch ungünstig und spricht nicht gut auf eine Therapie an [8]. Die CP tritt im höheren Erwachsenenalter auf, schreitet langsam voran und ist im Allgemeinen gut therapierbar. CP und AP machen über 95 % der

Parodontopathien aus [3]. Die nekrotisierende, ulzeröse Parodontitis ist sehr selten und in der Regel nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem zu beobachten [3].

Die Parodontitis zeichnet sich durch eine hohe Prävalenz aus. In Deutschland leiden unter den 35- bis 44-Jährigen rund 53 % an einer mittelschweren Form und ca. 21 % an einer schweren Form der Parodontitis; in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen sind es jeweils 48 % bzw. rund 40 % [16,17]. Im Jahre 2013 wurden 992 869 „Parodontose-Behandlungen“ durchgeführt [18].

Die klinische Diagnose einer Parodontopathie basiert auf der Messung der Tiefe von Zahnfleischtaschen (Sondierungstiefe ST), des AV, des radiografisch ermittelten Verlustes von Alveolarknochen, der Diagnose einer Gingivitis oder auf einer Kombination dieser Parameter [3]. Eine einheitlich verwendete Definition von Parodontitis-Schweregraden hat sich bisher in der Literatur nicht durchsetzen können [8,19], die Einteilung erfolgt gemäß verschiedener Indizes [16,20]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt z. B. den CPI bzw. Parodontalen Screening Index (PSI), der auf der ST basiert und der auch für die Parodontitis-Prävalenzmessungen in Deutschland verwendet wurde [2,8,16,20].

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 gute Mundhygieneverhältnisse mit bestmöglicher zukünftiger Plaquefreiheit geschaffen werden [6]. Dadurch wird versucht, einem weiteren AV vorzubeugen und, soweit möglich, eine Regeneration des parodontalen Gewebes zu bewirken [5]. Nach Zahnreinigung und Mundhygieneunterweisung des Patienten erfolgen die Erhebung eines Parodontalstatus und im Rahmen eines geschlossenen Vorgehens ein supra- und subgingivales Entfernen von Belägen und Zahnstein (Scaling), eine Wurzelglättung (Root Planing) sowie gegebenenfalls eine Kürettage [7]. Nach einer Reevaluation schließt sich bei Bedarf ein offenes Vorgehen durch Zugangslappenoperationen an. Hierbei können darüber hinaus weitere Maßnahmen wie Gingivektomie oder Furkationsbehandlungen zur Anwendung kommen [7], des Weiteren regenerative Verfahren wie die Verwendung von Barrieremembranen [21,22] oder von biologisch aktiven Peptiden wie Schmelz-Matrix-Proteinen [23,24]. Als neue Technologien finden außerdem verschiedene Laser- [25-27] und photodynamische Therapieverfahren [28,29] sowie Air-Polishing-Systeme zur subgingivalen Plaqueentfernung [30] Anwendung. Zuletzt besteht die Möglichkeit eines lokalen oder systemischen Einsatzes von Antibiotika [31,32] sowie von Antiseptika [33,34].

Laut der deutschen Richtlinie [2] liegt eine behandlungsbedürftige Parodontopathie vor, wenn ein PSI-Wert von Code 3 oder 4 (Sondierungstiefe 3,5 bis 5,5 mm bzw. > 5 mm) erhoben wird oder wenn eine Sondierungstiefe von mindestens 3,5 mm vorliegt, zusammen mit der Diagnose einer der oben genannten Parodontopathien, mit Ausnahme der Gingivitiden. Die systematische Therapie einer Parodontitis umfasst das geschlossene Vorgehen, gegebenenfalls das offene Vorgehen, eventuell eine Antibiose sowie Maßnahmen zur Sicherung des Behandlungserfolges (Recall mit Befunderhebung und – bei Bedarf – erneuter Behandlung

einzelner Parodontien) [2]. Die jeweilige Therapie richtet sich nach dem Befund. Bei einem PSI-Wert von Code 3 ist ein geschlossenes Vorgehen mit Handinstrumenten und / oder (Ultra-)Schall angezeigt. Bei einem PSI-Wert von Code 4 sollte ebenfalls zunächst ein geschlossenes Vorgehen erfolgen. Im Anschluss erfolgt die Abklärung eines weiteren Therapiebedarfs individuell für jedes Parodontium. Bei Bedarf folgen dann Scaling und Root Planing im Rahmen eines offenen Vorgehens. Ein offenes Vorgehen sowie eine systemische Antibiose sollten nur bei guter Mundhygiene-Mitarbeit des Patienten erfolgen. Nach Abschluss der systematischen Behandlung schließt sich wegen der Gefahr einer Reinfektion eine Nachsorge durch ein regelmäßiges Recall an [2].

2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird der Nutzen bzw. der Zusatznutzen der Prüfinterventionen folgender 6 Fragestellungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien untersucht.

- 1) Die geschlossene Behandlung der betroffenen Parodontien als alleinige Behandlung oder als Ergänzung zu einer anderen Behandlung wird untersucht im Vergleich zu keiner Behandlung (z. B. Placebo, Scheinbehandlung oder beobachtendes Abwarten). Unter geschlossener Behandlung wird dabei das Entfernen von supragingivalen und klinisch erreichbaren subgingivalen Belägen mittels mechanischer Therapie (Hand- und / oder maschinelle Instrumentierung [Ultraschall, Schall oder eine Kombination aus diesen]) verstanden.
- 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 mechanischen Therapie,
 - b) die lokale Antibiotikagabe ergänzend zur mechanischen Therapie im Vergleich zur systemischen Antibiotikagabe ergänzend zur 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 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 18.05.2015 ein Betroffener zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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 des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Kooperation mit der American Academy of Periodontology (AAP), mit oder ohne Erweiterung gemäß Eke 2012 (leichte, mittlere oder schwere Parodontitiden) [19].

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).

4.1.2 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 1: Übersicht über Prüf- und Vergleichsinterventionen

Fragestellung	Prüfintervention	Vergleichsintervention
1	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)	mechanische Therapie oder mechanische Therapie plus Placebo
3b	lokale Antibiotikagabe zusätzlich zur mechanischen Therapie	systemische Antibiotikagabe zusätzlich zur 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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

Subjektive Endpunkte (z. B. 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:

- Attachmentverlust

Der Krankheitswert von Parodontopathien, die im Rahmen einer systematischen Behandlung therapiert werden müssen, wird bestimmt durch einen Abbau des Zahnhalteapparates inklusive eines voranschreitenden, irreversiblen Attachmentverlustes bzw. Knochenabbau, gemessen als Distanz von der Schmelz-Zement-Grenze bis zum sondierbaren Taschenfundus [7,35]. Bleibt eine behandlungsbedürftige Parodontopathie unbehandelt, führt dies zu Knochenabbau, der in Lockerung und schließlich Verlust von Zähnen münden kann [8]. Ohne einen Attachmentverlust bzw. Knochenabbau wird im Rahmen einer Parodontopathie hingegen kein Zahnverlust erwartet. Aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen Knochenabbau und Lockerung/Verlust von Zähnen erscheint der Attachmentverlust geeignet, um als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt Zahnverlust berücksichtigt zu werden.

Eine epidemiologische Studie zeigt, dass die Größe des Attachmentverlustes mit dem Risiko des Zahnverlustes korreliert ist [36]. Im Rahmen des vorliegenden Berichts wird eine Zunahme des Attachmentverlustes von ≥ 2 mm als Grenzwert für eine Non-Response festgelegt, da sich bei dieser Größe laut der Studie Gilbert et al. 2002 [36] das Risiko für einen Zahnverlust ungefähr verdoppelt.

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

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

4.1.5 Studiendauer

Eine behandlungsbedürftige Parodontopathie ist ohne eine Intervention nicht revidierbar. Durch eine systematische Parodontitisbehandlung soll einem weiteren Attachmentverlust vorgebeugt und eine nachhaltige Regeneration des parodontalen Gewebes bewirkt werden (siehe auch Kapitel 1). Um den langfristigen Effekt der Parodontitisbehandlung bestimmen zu können, werden daher Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren eingeschlossen.

4.1.6 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 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfinterventionen: 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 4.1.2 formuliert
E3	keine Behandlung, geschlossene mechanische Therapie, mechanische Therapie plus Placebo, systemische Antibiotikagabe zusätzlich zur mechanischen Therapie, systemische Antibiotikagabe ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik, keine strukturierte Nachsorge wie in Abschnitt 4.1.2 formuliert
E4	patientenrelevante Endpunkte: Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Patient: Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Messungen
E7	Studienlaufzeit: mindestens 2 Jahre
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 [37] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.7 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.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

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

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 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.

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

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 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.

4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

4.2.2.4 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 [38]. Das Deutsche Cochrane Zentrum hat deshalb über eine Handsuche RCTs zu zahnmedizinischen Themen identifiziert und in die Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ eingepflegt. Sollten im Rahmen der Informationsbeschaffung des Berichtes relevante RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften zum Thema gefunden werden, wird in diesen eine ergänzende Handsuche für den Zeitraum durchgeführt, der in der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ bislang nicht abgebildet ist.

4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

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

4.2.2.6 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.

4.2.3 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 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

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

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

4.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

4.4 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.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [39].

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 [40].

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

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [41]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [42].

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 [42]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.3 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 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

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

4.4.4 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.

4.4.5 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 4.4.4 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 Homogenitätsbeziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

5 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. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2006. (Materialienreihe; Band 31).
17. 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.
18. Statistische 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: 08.06.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
19. 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.
20. Micheelis W, Hoffmann T, Holtfreter B, Kocher T, Schroeder E. Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislasterlast in Deutschland. Versuch einer Bilanzierung. *Dtsch Zahnärztl Z* 2008; 63(7): 464-472.
21. Eickholz P. Gesteuerte Geweberegeneration (GTR) zur Therapie von Furkationsdefekten. *Parodontologie* 2013; 24(4): 391-401.
22. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001724.
23. Eickholz P. Regenerative Therapie von Knochentaschen: ein Verfahren für die allgemein-zahnärztliche Praxis? *Parodontologie* 2014; 25(2): 1-9.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25(4): 605-613.

29. 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.
30. Moene R, Decaillet F, Andersen E, Mombelli A. Subgingival plaque removal using a new air-polishing device. *J Periodontol* 2010; 81(1): 79-88.
31. Eickholz P. Parodontale Therapie mit lokalen Antibiotika. *Zahnärztliche Mitteilung* 2010; 100(12A): 54-62.
32. 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](http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontitistherapie.pdf).
33. 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.
34. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 491-566.
35. Eickholz P, Nickles K. Glossar der Grundbegriffe für die Praxis: Klassifikation der Parodontalerkrankungen. *Parodontologie* 2013; 24(1): 99-106.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
40. 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.
41. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
42. 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.