

Isoliert applizierte Fluoridlacke bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes

Berichtsplan

Auftrag: N15-12
Version: 1.0
Stand: 08.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Isoliert applizierte Fluoridlacke bei initialer Kariesläsion des Milchzahns

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.11.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Fluoride – lokal anwendbare, Zahnkaries, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	6
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung.....	6
4.2.1 Primäre Suchquellen.....	6
4.2.1.1 Bibliografische Recherche	6
4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	6
4.2.2 Weitere Suchquellen.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten	7
4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	7
4.2.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften	7
4.2.2.4 Anhörung	7
4.2.2.5 Autorenanfragen	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsbewertung	8
4.4 Informationssynthese und -analyse	9
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	9
4.4.2 Meta-Analysen	10

4.4.3	Aussagen zur Beleglage	11
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	11
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
5	Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
dmft/s	Decayed missing filled Tooth/Teeth/Surface(s)
FHAP	Fluoridhydroxylapatit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAP	Hydroxylapatit
ICCMS	International Caries Classification and Management System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

Die Anwendung ist unkompliziert, erfordert nahezu keine Compliance und ist wenig zeitintensiv [6,7]. Die Anwendungsfrequenz wird dabei, abhängig vom individuellen Kariesrisiko, mit 2- bis 4-mal jährlich empfohlen [8].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.11.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen zur Remineralisation bei Vorliegen einer initialen Kariesläsion des Milchzahnes beauftragt. Die Fragestellung der Beauftragung wurde gemäß dem Fragebogen zum Beratungsgegenstand des G-BA für den Bericht spezifiziert.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

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

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

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

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

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfindervention werden, gemäß dem „Fragebogen zur ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand“ des G-BA [9], isoliert auf die initiale Kariesläsion applizierte Fluoridlacke betrachtet. Als Trägersubstanz soll ein adhäsiver Lack eingesetzt werden. Fluoridgele oder Flüssigkeiten finden keine Berücksichtigung.

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

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität hinsichtlich
 - der Etablierung einer invasiv behandlungsbedürftigen Karies aufgrund der progredierenden Initiailläsion, die eine Füllungs- oder endodontische Therapie notwendig machen,
wobei die unterschiedlichen in der Literatur gebräuchlichen Operationalisierungen in das dichotome (patientenrelevante) Kriterium „invasiv behandlungsbedürftig“ übersetzt werden,
 - des vorzeitigen Verlustes des betroffenen Zahnes sowie
- unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse.

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

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

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit initialen Kariesläsionen an Milchzähnen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit isoliert auf die Initialläsion appliziertem Fluoridlack (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: übliche Behandlung ohne isoliert auf die Initialläsion appliziertem Fluoridlack, bzw. Applikation von Placebolack (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Patient: Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Messungen
E7	Publikationssprache Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
E9	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [10] 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	

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Primäre Suchquellen

4.2.1.1 Bibliografische Recherche

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

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, 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.

4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

4.2.2 Weitere Suchquellen

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

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

4.2.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften

Eine Analyse von Blümle et al. 2009 zeigt, dass RCTs zu zahnmedizinischen Themen aus deutschsprachigen Zeitschriften nicht hinreichend in allgemeinen bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase erfasst sind [11]. Das Deutsche Cochrane Zentrum hat deshalb bis 2007 über eine Handsuche RCTs identifiziert und in die Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ eingepflegt. Sollten im Rahmen der Informationsbeschaffung des Berichtes relevante RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften zum Thema gefunden werden, wird in den Zeitschriften mit relevanten RCTs eine ergänzende Handsuche für den Zeitraum durchgeführt, der in der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ bislang nicht abgebildet ist.

4.2.2.4 Anhörung

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

4.2.2.5 Autorenanfragen

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

4.2.3 Selektion relevanter Studien

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

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

Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

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 Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

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

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 beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die

Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [12].

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 [13].

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 Auswahl der Modelle für Meta-Analysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [14] genannt sind. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [15]. 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 [16]. 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 beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

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

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

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

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

5 Literatur

1. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Bundeszahnärztekammer. Frühkindliche Karies vermeiden: ein Konzept zur zahnmedizinischen Prävention bei Kleinkindern [online]. 01.2014 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/presse/pk/140207/ECC_Konzept.pdf.
2. Kettler N, Splieth C. Erfahrungen, Probleme und Einschätzungen niedergelassener Zahnärzte bei der Behandlung jüngerer Kinder: Ergebnisse einer bundesweiten Befragungsstudie [online]. 17.10.2013 [Zugriff: 27.04.2016]. (IDZ-Information; Band 1/2013). URL: [http://www3.idz-koeln.de/idzpubl3.nsf/11e78d8acb59b964c125733300413834/2f44c526ff0749c8c1257b8d002c3ece/\\$FILE/IDZ_0113_WEB_17062013.pdf](http://www3.idz-koeln.de/idzpubl3.nsf/11e78d8acb59b964c125733300413834/2f44c526ff0749c8c1257b8d002c3ece/$FILE/IDZ_0113_WEB_17062013.pdf).
3. Hellwig E, Klimek J, Lussi A. Fluoride: Wirkungsmechanismen und Empfehlungen für deren Gebrauch [online]. 17.12.2013 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/prophylaxe/story/fluoride--wirkungsmechanismen-und-empfehlungen-fuer-deren-gebrauch_977.html.
4. Pitts NB, Ismail AI, Martignon S, Ekstrand K, Douglas GVA, Longbottom C. ICCMS guide for practitioners and educators [online]. 12.2014 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: https://www.icdas.org/uploads/ICCMS-Guide_Full_Guide_With_Appendices_UK.pdf.
5. Association of State and Territorial Dental Directors Fluorides Committee. Fluoride varnish: an evidence-based approach; research brief [online]. 09.2007 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.astdd.org/docs/Sept2007FINALFlvarnishpaper.pdf>.
6. Petersson LG, Twetman S, Dahlgren H, Norlund A, Holm AK, Nordenram G et al. Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. Acta Odontol Scand 2004; 62(3): 170-176.
7. Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Jue B, Shain S, Hoover CI, Featherstone JD et al. Fluoride varnish efficacy in preventing early childhood caries. J Dent Res 2006; 85(2): 172-176.
8. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. J Am Dent Assoc 2006; 137(8): 1151-1159.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 26 Absatz 1 Satz 2 SGB V: Bewertung zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen zur Remineralisation bei Vorliegen einer initialen Kariesläsion des Milchzahnes. Bundesanzeiger Amtlicher Teil 30.11.2015: B3.
10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

11. Blümle A, Türp JC, Antes G. Retrieval bias in the German dental literature. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (Suppl 1): 42.
12. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
13. 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.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
15. 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.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.