

IQWiG-Berichte – Nr. 613

Fluoridlackapplikation im Milchgebiss zur Verhinderung von Karies

Rapid Report

Auftrag: N17-03
Version: 1.0
Stand: 29.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fluoridlackapplikation im Milchgebiss zur Verhinderung von Karies

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.08.2017

Interne Auftragsnummer:

N17-03

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. 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 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige

- Barbara Buchberger, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Essen (ab 01.01.2018)
- Beate Lux, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Essen (bis 31.12.2017)
- Julian Schmoeckel, ZZMK Universitätsmedizin Greifswald, Abteilung für Präventive Zahnmedizin und Kinderzahnheilkunde, Greifswald

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nadine Reinhardt
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

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

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

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung des Nutzens der Applikation von Fluoridlack im Milchgebiss im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen

jeweils bei Kindern mit und ohne (initial-)kariöse Läsionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für den Endpunkt Karies ergab sich für Kinder mit und ohne (initial-)kariöse Läsionen im Milchgebiss ein Hinweis auf einen höheren Nutzen für die Applikation von Fluoridlack im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte (insbesondere vorzeitiger Zahnverlust, Zahnschmerzen und [schwerwiegende] unerwünschte Ereignisse) konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden abgeleitet werden.

Zudem konnte keine relevante Effektmodifikation insbesondere der potenziellen Faktoren Alter und Geschlecht, Mundgesundheit, Applikationsfrequenz und Konzentration des Fluoridlacks, ggf. zusätzlich angebotene Präventivmaßnahmen und sozioökonomisches Setting abgeleitet werden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	8
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	9
4.5.1 Ergebnisse zu Karies.....	12
4.5.2 Ergebnisse zu vorzeitigem Zahnverlust.....	17
4.5.3 Ergebnisse zu Zahnschmerzen.....	18
4.5.4 Ergebnisse zu dentalen Abszessen.....	18
4.5.5 Ergebnisse zu Gingivitis.....	18
4.5.6 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.....	19
4.5.7 Ergebnisse zu Notwendigkeit einer Behandlung in ITN und OHRQoL.....	19
4.6 Landkarte der Beleglage	19
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	21
6 Fazit	22
Details des Projekts	23
A1 Projektverlauf	23
A2 Details der Methoden	24
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	24
A2.1.1 Population.....	24
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	24
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	24
A2.1.4 Studientypen.....	26
A2.1.5 Studiendauer.....	27

A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	27
A2.1.7	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	28
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	28
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	28
A2.3	Primäre Informationsquellen.....	28
A2.3.1	Bibliografische Datenbanken	28
A2.3.1.1	Studienregister	28
A2.3.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	28
A2.3.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	29
A2.3.2.2	Weitere Suchtechniken	29
A2.3.2.3	Autorenanfragen.....	29
A2.3.2.4	Herstellernanfragen.....	29
A2.3.3	Selektion relevanter Studien.....	29
A2.4	Informationsbewertung	30
A2.5	Informationssynthese und -analyse	31
A2.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
A2.5.2	Metaanalysen	31
A2.5.3	Aussagen zur Beleglage.....	33
A2.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	33
A2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
A3	Details der Ergebnisse	35
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	35
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	35
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	35
A3.1.1.2	Studienregister	36
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	37
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	37
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	38
A3.1.2.3	Autorenanfragen.....	38
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	41
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	43
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	43
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	43
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	66
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	67
A3.3.1	Karies.....	67
A3.3.2	Vorzeitiger Zahnverlust.....	92

A3.3.3	Zahnschmerzen	94
A3.3.4	Dentaler Abszess	96
A3.3.5	Gingivitis	97
A3.3.6	(Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse	99
A3.3.7	Notwendigkeit einer Behandlung in ITN	101
A3.3.8	OHRqoL.....	101
A3.3.9	Sensitivitätsanalysen.....	101
A4	Kommentare.....	102
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	102
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	103
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	104
A5	Literatur	106
A6	Studienlisten	113
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	113
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	115
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	116
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	128
A7	Suchstrategien	129
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	129
A7.2	Suche in Studienregistern.....	133
A8	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	8
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	11
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	20
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	27
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	33
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	37
Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	38
Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen	39
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	42
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	43
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	44
Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Kinder in den Studien	49
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	51
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention	55
Tabelle 15: Details zur Erhebung und zur Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber	65
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	67
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Karies	68
Tabelle 18: Ergebnisse zur Kariesprävalenz (Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies)	69
Tabelle 19: Ergebnisse zur Kariesinzidenz (Anzahl der zu Studienbeginn kariesfreien Kinder, die im Studienverlauf Karies entwickelten).....	70
Tabelle 20: Ergebnisse zur Kariesinzidenz (Anzahl der Kinder mit neuen kariösen Läsionen).....	71
Tabelle 21: Ergebnisse zum mittleren dmf(t)-Index	73
Tabelle 22: Ergebnisse zum mittleren dmf(s)-Index.....	75
Tabelle 23: Ergebnisse zum mittleren df(s)-Index.....	78
Tabelle 24: Ergebnisse zur mittleren Anzahl kariöser Zahnflächen	80
Tabelle 25: Studien mit identischen PM in beiden Studienarmen	86
Tabelle 26: Studien mit jeweils unterschiedlichen PM in beiden Studienarmen.....	86
Tabelle 27: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Initialkaries	87
Tabelle 28: Ergebnisse zur Inzidenz der Initialkaries (Anzahl der Kinder mit initialkariösen Läsionen).....	88
Tabelle 29: Ergebnisse zur mittleren Anzahl initialkariöser Läsionen	89

Tabelle 30: Ergebnisse zur Größenveränderung der Initiailläsionen	91
Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt vorzeitiger Zahnverlust ...	92
Tabelle 32: Ergebnisse zum vorzeitigen Zahnverlust	93
Tabelle 33: Ergebnisse zur Anzahl der Kinder mit vorzeitigem Zahnverlust.....	94
Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Zahnschmerzen	95
Tabelle 35: Ergebnisse zu Zahnschmerzen	95
Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt dentaler Abszess	96
Tabelle 37: Ergebnisse zur Anzahl der Kinder mit dentalem Abszess	97
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gingivitis	97
Tabelle 39: Ergebnisse zu Gingivitis	98
Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	99
Tabelle 41: Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	36
Abbildung 2: Forest Plot zur Kariesprävalenz	69
Abbildung 3: Forest Plot zur Kariesinzidenz	71
Abbildung 4: Forest Plot zur Kariesinzidenz, Verschiebungsprüfung.....	72
Abbildung 5: Forest Plot zum mittleren dmf(s/t)-Index.....	76
Abbildung 6: Forest Plot zum mittleren dmf(s/t)-Index.....	76
Abbildung 7: Forest Plot zum mittleren df(s)-Index, auf Basis von MD.....	79
Abbildung 8: Forest Plot zur mittleren Anzahl kariöser Zahnflächen	81
Abbildung 9: Forest Plot für den Interaktionstest, Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index	83
Abbildung 10: Forest Plot zur Subgruppenanalyse Kinder mit Karies zu Studienbeginn versus Kinder ohne Karies zu Studienbeginn, Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index	83
Abbildung 11: Forest Plot für den Interaktionstest, mittlerer dmf(t)-Index.....	84
Abbildung 12: Forest Plot zur mittleren Anzahl initialkariöser Läsionen	90
Abbildung 13: Forest Plot zur Größenveränderung von Initialläsionen	92
Abbildung 14: Forest Plot zum vorzeitigen Zahnverlust	94
Abbildung 15: Forest Plot zu Zahnschmerzen	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Dental Association
d(s/t)	Decayed Surface(s) / Tooth / Teeth
df(s/t)	Decayed filled Surface(s) / Tooth / Teeth
dmf(s/t)	Decayed missing filled Surface(s) / Tooth / Teeth
F ⁻	Fluorid
FHP	Fluoridhydroxylapatit
FL	Fluoridlack
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBI	gingivaler Blutungsindex
HAP	Hydroxylapatit
HTA	Health Technology Assessment
ICCMS	International Caries Classification and Management System
ICDAS	International Caries Detection and Assessment System
ITN	Intubationsnarkose
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MHI	Mundhygieneinstruktion
MGS	Mundgesundheitschulung
MD	Mittelwertdifferenz
OHrQoL	Oral Health related Quality of Life (mundgesundheitsbezogene Lebensqualität)
OR	Odds Ratio
PF	Preventive Fraction
PL	Placebolack
PM	Präventivmaßnahme
PP	Placebopräparat
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Nachdem der Auftrag „Isoliert applizierter Fluoridlack bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes“ (Projekt N15-12, [1]) vom G-BA zurückgenommen worden war, wurde der vorliegende Rapid Report als Folgeprojekt beauftragt. Der Auftrag erfolgte im Wesentlichen zur gleichen Methode (Fluoridlack [FL] bei Kindern), jedoch hinsichtlich der Population und der Intervention mit erweiterter Fragestellung: So wurden für den vorliegenden Rapid Report Kinder mit Milchgebiss eingeschlossen, im Vergleich zum Projekt N15-12 jedoch ohne Einschränkung der Mundgesundheit zu Studienbeginn. Die Erweiterung der Intervention bestand darin, dass die Einschränkung der Applikationsweise aufgehoben wurde (Applikation des FL isoliert auf initialkariöse Läsionen im Projekt N15-12).

Während die Kariesprävalenz bei 12-jährigen Jugendlichen deutlich gesunken ist [2], zeigen Untersuchungen bei unter 3-Jährigen fast keine Kariesreduktion [3], sodass das Problem der frühkindlichen Karies verstärkt in den Fokus gerückt ist [4]. Die Kariesprävalenz der 3-Jährigen in Deutschland liegt zwischen 10,5 und 16,6 % [3].

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 Initiailläsion in eine inaktive Form und verhindern damit wirksam das Fortschreiten der Karies.

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

Fluoride tragen auf verschiedene Weise wirksam zur Remineralisation bei: Sie reduzieren die Säurelöslichkeit des Schmelzes und durch Bildung eines Niederschlags auf der Zahnoberfläche stellen sie ein Fluoridreservoir zur Verfügung, das beim Säureangriff Fluoridionen freisetzt. So findet bei einem Wiederanstieg des pH-Wertes eine Umverteilung mineralischer Phasen statt und der Anteil von stabilem und karbonatarmem Fluoridhydroxylapatit (FHAP) im Schmelz wird auf Kosten des karbonatreichen Hydroxylapatits (HAP) erhöht [5].

Nach dem International Caries Classification and Management System (ICCMS) gilt für Kinder mit moderatem bis hohem Kariesrisikoprofil die Empfehlung, die Prädilektionsstellen mit einem fluoridhaltigen Lack zu behandeln [6].

Die Verwendung eines Lacks bietet dabei speziell für kleine Kinder den Vorteil, dass ein adäquates Ausspucken des Wirkstoffes nicht gewährleistet sein muss, da der Lack nach

Speichelzutritt am Zahn aushärtet. Weiterhin werden durch die hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum (1 bis 7 Tage) sukzessiv Fluoridionen freigesetzt [7,8].

Die Anwendung ist unkompliziert, erfordert nahezu keine Compliance und ist wenig zeitintensiv [9,10]. Es wird dabei, abhängig vom individuellen Kariesrisiko, eine Anwendungsfrequenz von 2- bis 4-mal jährlich empfohlen [6,11,12].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung des Nutzens der Applikation von FL im Milchgebiss im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen

jeweils bei Kindern mit und ohne (initial-)kariöse Läsionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Kinder mit Milchgebiss. Die Prüfintervention bildete die Applikation von FL. Als Vergleichsintervention galt entweder keine Intervention oder eine Behandlung mit Placebopräparaten (PP). Als Begleitmaßnahmen waren neben der üblichen zahnärztlichen Versorgung zusätzliche edukative Präventionsmaßnahmen (PM) in Form von Mundhygieneinstruktionen bzw. Mundgesundheitsschulungen (MGS) sowie das Bereitstellen kostenloser Mundpflegeartikel in einem oder beiden Vergleichsarmen erlaubt. Bei zusätzlichem Angebot von regelmäßigem supervidierten Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta dagegen wurde von einem relevanten Einfluss auf die Mundgesundheit der Kinder ausgegangen. Diese Maßnahme wurde nur akzeptiert, wenn sie für die Kinder beider Vergleichsarme angeboten wurde.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität,
 - invasiv behandlungsbedürftige Karies,
 - vorzeitiger Zahnverlust,
 - Zahnschmerzen,
 - dentaler Abszess,
 - Gingivitis,
- (schwerwiegende) unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse,
- Notwendigkeit einer Behandlung in Intubationsnarkose (ITN),
- mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (Oral Health related Quality of Life [OHRqOL]).

Zudem wurde der Endpunkt „Initialkaries“ gemäß der Auftragskonkretisierung ergänzend betrachtet. Da dieser Endpunkt keine direkte Patientenrelevanz aufweist, werden die Ergebnisse ohne Fazitrelevanz dargestellt.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand die Forderung nach einer Mindestnachbeobachtungsdauer von 6 Monaten.

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 und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA für das Projekt N15-12 übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. 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 wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Zeigte sich in einer Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien und es war kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zu erklären war, wurde zunächst eine betragsmäßige Verkleinerung von extremen Effektschätzern vorgenommen, die zu einer statistisch nicht mehr signifikant heterogenen Situation führte, das heißt einer Situation, in der der p-Wert des Interaktionstests den Wert 0,05 annahm. Falls der auf Grundlage dieser artifiziellen Situation berechnete gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war, wurde dieser zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen verwendet. Anderenfalls wären die beobachteten Ergebnisse ohne eine Verschiebung des Effekts interpretiert worden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung wurden 16 RCTs (17 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Es wurden 2 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse sowie 2 Studien, deren Status unklar ist, identifiziert. Die letzte Suche fand am 05.09.2017 statt. Da in der Studie Braun 2016 [13] der Anteil fehlender Werte (gegenüber der ursprünglich eingeschlossenen Stichprobe) größer als 30 % war, wird diese Studie im Folgenden nicht dargestellt und ihre Daten wurden nicht berücksichtigt. Aus demselben Grund konnten auch einzelne Gruppenvergleiche der Studie Frostell 1991 [14] nicht herangezogen werden.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Insgesamt lagen 20 Gruppenvergleiche aus 15 RCTs für den Vergleich FL versus keine zusätzliche Intervention bzw. PP vor, jeweils mit oder ohne zusätzliche PM (Agouropoulos 2014 [15], Anderson 2016 [16], Autio-Gold 2001 [17], Frostell 1991 [14], Jiang 2014 [18], Lawrence 2008 [19], Memarpour 2015 [20], Memarpour 2016 [21], Muñoz-Millán 2017 [22], Oliveira 2014 [23], Slade 2011 [24,25], Song 2010 [26], Tickle 2016 [27], Weintraub 2006 [10], Yang 2008 [28]).

In den Studien wurden insgesamt 5002 Kinder mit FL behandelt, während sich 4705 Kinder jeweils im Kontrollarm befanden. Die Kinder waren zwischen 6 Monaten und 6 Jahren alt. Die Mundgesundheit war in insgesamt 8 Studien ein Einschlusskriterium. So wurden in die Studie Memarpour 2015 nur Kinder eingeschlossen, die an mindestens 2 Zähnen maximal Initialkaries aufwiesen, während die Kinder der Studie Muñoz-Millán 2017 keine kavitierten Läsionen und einen Decayed-missing-filled-Tooth / Teeth-Index (dmf(t)-Index) von 0 aufweisen sollten. Tickle et al. schlossen ausschließlich Kinder ohne Dentinkaries ein und Weintraub et al. sowie Memarpour 2016 et al. schlossen ausschließlich kariesfreie Kinder ohne (sichtbare) Demineralisierungen bzw. White Spots ein. Oliveira et al. schlossen Kinder aus, die mehr als 10 Flächen mit Dentinkaries aufwiesen, während Frostell et al. Kinder ausschlossen, die im Alter zwischen 3 und 4 Jahren mehr als 10 kariöse Läsionen entwickelten. In der Studie Lawrence 2008 wurden Kinder ausgeschlossen, wenn alle Zähne mit Stahlkronen versorgt waren. In den übrigen Studien waren auch Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies eingeschlossen, ohne dass dies zuvor definiert wurde.

In den meisten Studien wurde ein FL mit einer Konzentration von 5 % Fluorid (F^-) verwendet. In 3 Studien kam ein FL mit einer Konzentration von 0,1 % F^- [15,26,28] bzw. 0,5 % F^- [28] zum Einsatz. Dabei wurde der FL in der überwiegenden Anzahl der Studien halbjährlich appliziert. Nur in 2 Studien [17,20] fand die Applikation im Abstand von 4 Monaten bzw. in einem der beiden Interventionsarme der Studie Weintraub 2006 jährlich statt.

Während in 4 Studien die Intervention in der alleinigen FL-Applikation bestand [14,17,26,28], wurde in den übrigen 11 Studien zusätzlich eine MGS (in unterschiedlichem Umfang) als Präventivmaßnahme (PM) angeboten. Ergänzend konnte auch das Bereitstellen kostenloser Zahnbürsten mit oder ohne fluoridierte Zahnpasta Teil dieser PM sein. Regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta wurde in 2 Studien in Interventions- und Kontrollarm angeboten [15,22].

In Studien mit alleiniger FL-Applikation ohne weitere PM wurde entweder gegen ein PP verglichen [26,28] oder gegen keine zusätzliche Intervention [14,17]. In Studien mit zusätzlicher PM wurde entweder gegen ein PP zusätzlich zur jeweiligen PM verglichen oder gegen die jeweilige PM allein.

In einigen Studien bzw. Gruppenvergleichen wurde eine Kombination aus FL und einer weiteren PM (bestehend aus MGS und / oder kostenloser Zahnbürste und fluoridierter Zahnpasta) entweder gegen keine zusätzliche Intervention [24], ein PP allein [20,21] oder eine PM in unterschiedlichem Umfang [27] bzw. eine PM in unterschiedlicher Intensität [18] verglichen.

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien wurde 2-armig durchgeführt. Ausnahmen bildeten die folgenden 3-armigen Studien: Jiang 2014, Memarpour 2016, Weintraub 2006 und Yang 2008. In der Studie Memarpour 2015 gab es 4 Studienarme, von denen für die vorliegende Bewertung jedoch nur 3 herangezogen wurden.

Die Nachbeobachtungszeit betrug in den meisten Studien 2 Jahre. Ausnahmen bildeten die Studien Anderson 2016 und Tickle 2016 mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren, Memarpour 2015 und Memarpour 2016 mit 1 Jahr sowie Autio-Gold 2001 mit 9 Monaten.

4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 15 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 enthält die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In allen Studien wurden Daten zum Endpunkt Karies berichtet – jedoch oft in verschiedenen Operationalisierungen. In 1 Studie [19] wurden Daten zur Notwendigkeit einer Behandlung unter ITN und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (inklusive Zahnschmerzen) erhoben. Es wurden jedoch keine Ergebnisse berichtet. Da in der Studie Slade 2011 [24] Daten zu vorzeitigem Zahnverlust und dentalen Abszessen nur für beide Studienarme gemeinsam berichtet wurden, waren sie für den vorliegenden Bericht nicht verwertbar. In 4 Studien fehlten Daten zu Schadenendpunkten bzw. waren die Daten nicht nutzbar.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								Ergän- zender Endpunkt
	Morbidität					(S)UE	Notwendigkeit einer Behandlung in ITN	OHRqoL	Initialkaries
	Karies	Vorzeitiger Zahnverlust	Zahnschmerzen	Dentale Abszesse	Gingivitis				
Agouropoulos 2014	●	●	-	-	●	●	-	-	●
Anderson 2016	●	-	-	-	-	●	-	-	●
Autio-Gold 2001	●	-	-	-	-	-	-	-	●
Frostell 1991	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Jiang 2014	●	-	-	-	-	●	-	-	-
Lawrence 2008	●	-	x	-	-	●	-	x	-
Memarpour 2015	●	-	-	-	-	○	x	-	●
Memarpour 2016	●	-	-	-	-	●	-	-	-
Muñoz-Millán 2017	●	●	-	-	-	●	-	-	-
Oliveira 2014	●	-	●	●	-	●	-	-	-
Slade 2011	●	○	-	○	-	●	-	-	●
Song 2010	●	-	-	-	-	●	-	-	-
Tickle 2016	●	●	●	-	-	●	-	-	-
Weintraub 2006	●	-	-	-	-	●	-	-	-
Yang 2008	●	-	-	-	-	-	-	-	-

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
 -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 ITN: Intubationsnarkose; OHRqoL: mundgesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Daneben konnten aus 5 der oben aufgeführten Studien zusätzlich Daten zum Endpunkt Initialkaries extrahiert werden (Agouropoulos 2014 [15], Anderson 2016 [16], Autio-Gold 2001 [17], Memarpour 2015 [20], Slade 2011 [24]), der in diesem Bericht gemäß der Auftragskonkretisierung ergänzend, aber ohne Fazitrelevanz dargestellt wird. Aufgrund der inhaltlichen Nähe werden die Ergebnisse im Folgenden gemeinsam mit dem Endpunkt Karies berichtet.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde für 9 Studien als hoch und für 5 Studien als niedrig eingestuft. In der 3-armigen Studie Jiang 2014 wurde das endpunktüber-

greifende Verzerrungspotenzial für einen Gruppenvergleich als hoch und für den anderen Gruppenvergleich als niedrig eingeschätzt.

Für die als endpunktübergreifend potenziell hoch verzerrt eingestuften Studien Auto-Gold 2001, Frostell 1991, Memarpour 2015, Song 2010 und Yang 2008 blieb unter anderem unklar, ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung adäquat waren. In den Studien Anderson 2016, Lawrence 2008, Slade 2011 und Tickle 2016 sowie in einem Gruppenvergleich der Studie Jiang 2014 waren diese beiden Aspekte erfüllt, jedoch waren die Kinder bzw. ihre Eltern sowie die behandelnden Personen nicht bzw. unklar verblindet. In der Folge wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte für diese Studien bzw. Vergleiche ebenfalls als hoch eingestuft.

Neben dem 2. Gruppenvergleich der Studie Jiang 2014 wurden die Studien Agouropoulos 2014, Memarpour 2016, Muñoz-Millán 2017, Oliveira 2014 und Weintraub 2006 mit einem niedrigen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial bewertet. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Karies konnte jedoch nur für Oliveira 2014 und einen Gruppenvergleich aus Jiang 2014 als niedrig bewertet werden, da in den übrigen 4 Studien mindestens keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgt war. Die Ergebnisse aller Studien für Initialkaries und vorzeitiger Zahnverlust waren ebenfalls mindestens aufgrund nicht adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips potenziell hoch verzerrt. Die Ergebnisse zu Zahnschmerzen aus der Studie Oliveira 2014 konnten mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet werden, während die Ergebnisse zu diesem Endpunkt aus der Studie Tickle 2016 aufgrund des nicht adäquat umgesetzten ITT-Prinzips als potenziell hoch verzerrt bewertet wurden. Die Ergebnisse zu dentalen Abszessen, die nur aus einer Studie gewonnen werden konnten [23], wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial eingestuft, während die Ergebnisse zu Gingivitis, die ebenfalls nur aus 1 Studie gewonnen werden konnten [15], aufgrund des nicht adäquat umgesetzten ITT-Prinzips potenziell hoch verzerrt waren. Die Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen waren alle potenziell hoch verzerrt. Dies war entweder auf eine fehlende bzw. unklare Verblindung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber zurückzuführen und / oder auf ein unklar bzw. nicht adäquat umgesetztes ITT-Prinzip.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt Initialkaries berichtet. Die zahlreichen in den eingeschlossenen Studien verwendeten Operationalisierungen für den Endpunkt Karies konnten in Operationalisierungen zu Karieshäufigkeit und Kariesschweregrad gegliedert werden. Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen, vorliegend aus Primärstudien bzw. aus eigenen Berechnungen, sind ergänzend zu den Ergebnissen des jeweiligen Endpunkts dargestellt. Subgruppenanalysen konnten für den Endpunkt Karies hinsichtlich der Karieshäufigkeit, operationalisiert als Kariesinzidenz, durchgeführt werden und außerdem zum Kariesschweregrad, operationalisiert als End- bzw. Veränderungswerte des Decayed-missing-

filled-Tooth / Teeth / Surface(s)-Index (dmf(s/t)-Index) sowie als mittlerer dmf(s)- und mittlerer dmf(t)-Index. Zusätzlich wurden Ergebnisse aus Subgruppenanalysen herangezogen, die in den Publikationen der eingeschlossenen Primärstudien berichtet wurden. Für die weiteren Endpunkte war die Datenlage nicht ausreichend und auch in den Publikationen wurden keine Subgruppenanalysen zu weiteren Endpunkten beschrieben.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Patientenrelevanter Endpunkt Operationalisierung	Ergebnisse Effekt [95 %-KI]; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Karies		
Karieshäufigkeit		
Kariesprävalenz ^a	keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers, keine gleichgerichteten Effekte; 3 Studien	Hinweis auf einen höheren Nutzen von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
Kariesinzidenz	heterogene Datenlage 0,63 [0,43; 0,91] ^b ; 0,019 ^c ; 8 Studien	
Kariesschweregrad im Rahmen von Sensitivitätsanalysen		
mittlerer dmf(s/t)-Index	insgesamt 7 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
<i>Veränderungswerte dmf(s/t)-Index</i>	-0,12 [-0,27; 0,02] ^d ; 0,084; 6 Studien	
<i>Endwerte dmf(s/t)-Index</i>	-0,37 [-0,87; 0,14] ^d ; 0,104; 3 Studien	
<i>mittlerer dmf(s)-Index</i>	-1,07 [-2,77; 0,64] ^e ; 0,140; 4 Studien	
<i>mittlerer dmf(t)-Index</i>	heterogene Datenlage (p < 0,05), keine gleichgerichteten Effekte; 5 Studien	
mittlerer df(s)-Index	-1,00 [-1,67; -0,33] ^e ; 0,004; 1 Studie	
mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen	heterogene Datenlage (p < 0,05), keine gleichgerichteten Effekte; 3 Studien	
Vorzeitiger Zahnverlust		
mittlere Anzahl fehlender Zähne / Zahnflächen pro Kind	nicht gleichgerichtete Effekte, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers; 3 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
Anzahl der Kinder mit vorzeitigem Zahnverlust	0,74 [0,41; 1,31] ^b ; 0,305; 1 Studie	
Zahnschmerzen		
	nicht gleichgerichtete Effekte, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers; 2 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
Dentaler Abszess		
	2,09 [0,19; 23,49] ^b ; 0,600; 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen, unzureichende Datenlage
Gingivitis		
	-0,01 [-0,03; 0,01] ^e ; 0,391; 1 Studie	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt Operationalisierung	Ergebnisse Effekt [95 %-KI]; p-Wert; Anzahl Studien	Nutzenableitung
Notwendigkeit einer Behandlung in ITN und OHRQoL	keine Daten zu beiden Endpunkten berichtet	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
(S)UE	insgesamt wenige Ereignisse berichtet; 11 Studien	kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen
<p>Alle dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen.</p> <p>a: Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies zum Auswertungszeitpunkt bei vorhandener Karies zu Studienbeginn</p> <p>b: Odds Ratio</p> <p>c: Effektschätzer ermittelt durch Verschiebungsprüfung</p> <p>d: SMD</p> <p>e: MD</p> <p>df(s): Decayed filled Surface(s); dmf(s/t): Decayed missing filled Surface(s) / Tooth / Teeth; FL: Fluoridlack; ITN: Intubationsnarkose; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenzen; OHRQoL: mundgesundheitsbezogene Lebensqualität; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>		

4.5.1 Ergebnisse zu Karies

Karieshäufigkeit

Kariesprävalenz

Die Kariesprävalenz wurde verstanden als die Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies zum Auswertungszeitpunkt bei vorhandener Karies zu Studienbeginn. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In der quantitativen Zusammenfassung zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse und in der gemeinsamen qualitativen Betrachtung zeigten sich keine gleichgerichteten Effekte.

Kariesinzidenz

Die Kariesinzidenz wurde verstanden als die Anzahl der Kinder, welche im Studienverlauf Karies entwickelten, unabhängig davon, ob sie zu Studienbeginn kariesfrei waren oder bereits eine Karies hatten und zudem neue kariöse Läsionen entwickelten. Es lagen Ergebnisse aus 12 Gruppenvergleichen bzw. 8 Studien vor. Die qualitative Ergebnissicherheit wurde in 2 Studien bzw. Vergleichen als hoch eingeschätzt. Für die quantitative Zusammenfassung wurden die Inzidenzen kariesfreier Kinder zu Studienbeginn, die im Studienverlauf Karies entwickelten, mit den Inzidenzen derjenigen Kinder mit neuen kariösen Läsionen zusammen betrachtet. Die 2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigten Ergebnisse, die in der Effektrichtung gegenläufig und statistisch (auch nach Metaanalyse) nicht signifikant

waren. Eine Metaanalyse über alle 12 Vergleiche war aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht sinnvoll. Auch hier zeigten sich keine gleichgerichteten Effekte, weil nur wenige Studien eine statistische Signifikanz zeigten. Weil keine weiteren Faktoren identifizierbar waren, die die Heterogenität erklären konnten, wurde durch eine Verschiebungsprüfung eine betragsmäßige Verkleinerung eines extremen Effektschätzers vorgenommen, die zu einer statistisch nicht mehr signifikant heterogenen Situation führte. Auf Grundlage dieser artifiziellen Situation ergab sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der FL-Intervention.

Kariesschweregrad

Mittlerer dmf(t)-, mittlerer dmf(s)-Index

Für den mittleren dmf(t)-Index lagen Ergebnisse aus 7 Gruppenvergleichen bzw. 5 Studien vor. Die qualitative Ergebnissicherheit für einen Gruppenvergleich konnte als hoch eingestuft werden. Für den mittleren dmf(s)-Index lagen Ergebnisse aus weiteren 4 Studien vor. Hier wurde die Ergebnissicherheit 1 Studie als hoch eingestuft. Zusätzlich lagen die Daten für insgesamt 6 Studien (7 Vergleiche) als Veränderungswerte im Vergleich zu Baseline und insgesamt 3 Studien (4 Vergleiche) als Werte zu Studienende vor. Es wurden für den Kariesschweregrad daher insgesamt 4 Metaanalysen erstellt: Bei Betrachtung aller Veränderungswerte mittels standardisierter Mittelwertdifferenzen (SMD), bei Betrachtung aller Endwerte mittels SMD und bei Betrachtung aller dmf(s)-Indizes mittels Mittelwertdifferenzen (MD) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Gesamteffekt. Bei Betrachtung aller dmf(t)-Indizes mittels MD zeigten sich heterogene Ergebnisse und keine gleichgerichteten Effekte.

Mittlerer Decayed-filled-Surface(s)-Index

Zum mittleren Decayed-filled-Surface(s)-Index (df(s)-Index) lagen Ergebnisse aus 1 dreiarmligen Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In einem Metaanalysemodell mit festem Effekt zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen

Für die mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen lagen insgesamt 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Der Pool der 3 Studien zeigte heterogene Ergebnisse und die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte keine gleichgerichteten Effekte.

Subgruppenanalysen

Geschlecht und Alter

Muñoz-Millán et al. [22] prüften mithilfe eines logistischen Regressionsmodells, ob Effektunterschiede zwischen verschiedenen Studiengruppen hinsichtlich der Kariesinzidenz nach 2 Jahren bestanden. Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Alter zeigten sich keine Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Dabei blieb jedoch unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population verwendet wurde, wobei Letztere weniger als 70 % der randomisierten Kinder beinhaltete. Da in den

herangezogenen Studien keine separaten Angaben für Geschlecht oder Altersgruppen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorlagen, konnten keine gesonderten Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Mundgesundheit zu Studienbeginn

Behandlungsbedürftige Karies

Für die vorherige Risikoeinstufung, operationalisiert als Karies zu Studienbeginn, wurden 2 Subgruppen gebildet: Studien, die ausschließlich Kinder ohne behandlungsbedürftige Karies einschlossen (das heißt maximal Initialkaries), und Studien, in denen die eingeschlossenen Kinder eine behandlungsbedürftige Karies haben konnten. Die Kariesprävalenz war in den meisten Studien angegeben und betrug bis zu etwa 63 %.

Eine Subgruppenanalyse auf Basis beider Operationalisierungen und beider Auswertungsarten zeigte für die Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index und den mittleren dmf(t)-Index jeweils Belege für eine Interaktion. Dabei zeigten sich jeweils Hinweise auf Effekte in den Studien, die auch Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies einschlossen. In den Studien, die ausschließlich Kinder ohne behandlungsbedürftige Karies einschlossen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den Analysen beider Operationalisierungen waren jeweils die Ergebnisse der Studie Jiang 2014 auffällig: Bei der Analyse zu den Veränderungswerten des dmf(s/t)-Index bildeten ausschließlich die beiden Gruppenvergleiche von Jiang 2014 den Pool mit Ergebnissen von Kindern ohne behandlungsbedürftige Karies und auch in der Analyse des mittleren dmf(t)-Index war wieder die Studie Jiang 2014 mit Effekten ≥ 0 auffällig. Da keine weitere Studie Ergebnisse in einer vergleichbaren Größenordnung lieferte, wurde auf Basis dieser Datenlage von keiner relevanten Effektmodifikation durch die Prävalenz behandlungsbedürftiger Karies auf den Endpunkt Karies ausgegangen.

Karieserfahrung

Oliveira et al. [23] hatten mithilfe des χ^2 -Tests post hoc einen möglichen Einfluss der Karieserfahrung (dmf(t) = 0 versus dmf(t) > 0) zu Studienbeginn auf die Kariesinzidenz geprüft. Es wurde jedoch kein Interaktionstest durchgeführt und die in der Publikation berichteten Daten ließen keine eigenen Auswertungen zu.

In einer weiteren Publikation zur Studie Slade 2011 [25] wurde das Kavitationsrisiko von zu Studienbeginn gesunden bzw. initialkariösen Zahnflächen untersucht und der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe über das Maß des relativen Risikos (RR) miteinander verglichen, adjustiert für die Trinkwasserfluoridierung. Ein Beleg für eine Interaktion zeigte sich dabei nicht (eigene Berechnung).

Mundhygiene zu Studienbeginn

Für die vorherige Risikoeinstufung, operationalisiert als Mundhygiene zu Studienbeginn, untersuchten Muñoz-Millán et al. [22] einen Einfluss auf die Kariesinzidenz mithilfe einer

logistischen Regression. Dabei wurde die Mundhygiene erfasst über den OHI-S (Simplified-Oral-Hygiene-Index nach Greene und Vermillion) in der Kategorisierung „gut bis mittel“ vs. „schlecht“ bzw. über das Vorhandensein sichtbarer Plaque auf den Vestibulärflächen der oberen Schneidezähne („ja“ versus „nein“). Es zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen. Wie für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht blieb hier unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population diene. Die eingeschlossenen Studien berichteten keine Daten für die Berechnung eigener Subgruppenanalysen.

Applikationsfrequenz

Für die Applikationsfrequenz lagen keine Analysen aus Primärstudien vor. Für eigene Analysen wurden 3 Gruppen gebildet, die die unterschiedliche Frequenz der Applikation von 4, 6 und 12 Monaten widerspiegelten.

Für die Kariesinzidenz zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion.

Für den Kariesschweregrad lagen für die Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index und für den mittleren dmf(s)-Index jeweils nur Studien mit einer Applikationsfrequenz von 6 Monaten vor, sodass hier keine Subgruppen gebildet werden konnten. Für die Endwerte des dmf(s/t)-Index zeigte sich im Interaktionstest kein Beleg für eine Interaktion. Für den mittleren dmf(t)-Index dagegen konnte ein Beleg für eine Interaktion abgeleitet werden.

Da sich diese Interaktion in den anderen Auswertungen zum Kariesschweregrad nicht fand, wurde in der Gesamtschau aller Operationalisierungen bzw. Auswertungen kein relevanter Einfluss der Applikationsfrequenz auf den Kariesschweregrad abgeleitet.

Sozioökonomisches Setting

In einer dritten Subgruppenanalyse prüften Muñoz-Millán et al. [22] mithilfe eines logistischen Regressionsmodells den Einfluss des sozioökonomischen Settings auf die Kariesinzidenz. Es zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion ($p = 0,008$), jedoch wurden für die beiden Subgruppen (mittleres bis hohes bzw. niedriges sozioökonomisches Setting) keine separaten Effektschätzer berichtet. Auch in dieser Subgruppenanalyse der Studie blieb unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population verwendet wurde, wobei Letztere weniger als 70 % der randomisierten Kinder beinhaltet.

Obwohl für einige der eingeschlossenen Primärstudien explizit ein schwaches oder schwaches bis mittleres sozioökonomisches Setting berichtet wurde, war dies für die übrigen Studien unklar. Es konnten somit keine trennscharfen Subgruppen für diesen möglichen Effektmodifikator gebildet werden und eigene Berechnungen waren somit nicht durchführbar.

Zusätzlich angebotene PM

Zur Überprüfung des Einflusses der ggfs. zusätzlich angebotenen PM auf Karieshäufigkeit und -schweregrad wurden 3 Subgruppen gebildet: Gruppe 1 fasste alle Gruppenvergleiche mit identischen PM in Interventions- und Kontrollarm zusammen, Gruppe 2 fasste alle Vergleiche

mit jeweils unterschiedlichen PM in Interventions- und Kontrollarm zusammen und Gruppe 3 umfasste alle Vergleiche, in denen weder in Kontroll- noch in Interventionsgruppe eine zusätzliche PM angeboten wurde.

Für die Kariesinzidenz ergab sich kein Beleg für eine Interaktion.

Für die Karieshäufigkeit zeigten sich beim mittleren dmf(s)-Index ein Beleg für eine Interaktion, der sich jedoch für die Veränderungs- und Endwerte des dmf(s/t)-Index sowie für den mittleren dmf(t)-Index nicht bestätigte. Daher wurde kein relevanter Einfluss der ggfs. zusätzlich angebotenen PM abgeleitet auf den Endpunkt Karies abgeleitet.

Konzentration des FL

Um den potenziellen Effektmodifikator Konzentration des FL auf die Karies zu untersuchen, wurden 2 Subgruppen gebildet: In der 1. Subgruppe wurden alle Gruppenvergleiche mit der Intervention FL mit einer Konzentration von 5 % F⁻ zusammengefasst und in der 2. Subgruppe alle Vergleiche mit der Intervention FL mit einer Konzentration bis 0,5 % F⁻. Für die Kariesinzidenz ergab sich kein Beleg für eine Interaktion. Für den Kariesschweregrad zeigte sich bei den Veränderungswerten des dmf(s/t)-Index bzw. beim mittleren dmf(s)-Index kein Beleg für eine Interaktion. Für die dmf(s/t)-Endwerte und den mittleren dmf(t)-Index lagen ausschließlich Studien bzw. Gruppenvergleiche mit FL mit einer Konzentration von 5 % F⁻ vor. Insgesamt ließ sich daraus keine Effektmodifikation durch die Konzentration des FL ableiten.

Zusammenfassende Nutzensaussage Karies

Für die Kariesinzidenz ergab sich (nach Verschiebungsprüfung innerhalb der Metaanalyse) ein statistisch signifikanter Gesamteffekt. Dieses Ergebnis wurde durch die Analyse einer weiteren Operationalisierung zum Kariesschweregrad gestützt. Somit konnte für den Endpunkt Karies ein Hinweis auf einen höheren Nutzen zugunsten der Intervention abgeleitet werden.

Ein relevanter Einfluss der geprüften potenziellen Effektmodifikatoren war nicht erkennbar.

Initialkaries

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt Initialkaries konnten ebenfalls Daten zu verschiedenen Operationalisierungen erhoben werden. Es lagen Daten vor für die Inzidenz der Initialkaries, die als Anzahl der Kinder mit initialkariösen Läsionen verstanden wurde, für die mittlere Anzahl initialkariöser Läsionen sowie für die Größenveränderung von Initialläsionen.

Dabei wurden in der Publikation einer Studie [16] Ergebnisse mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Inzidenz von initialkariösen Läsionen zum Auswertungszeitpunkt 3 Jahre berichtet. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war nicht statistisch signifikant.

Zur mittleren Anzahl initialkariöser Läsionen lieferten insgesamt 3 Studien [15-17] Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Hier ergaben sich bei Betrachtung des Pools der Studien heterogene Ergebnisse und in der qualitativen Zusammenfassung der Ergebnisse keine gleichgerichteten Effekte.

Aus 2 Vergleichen der Studie Memarpour 2015 [20] lagen Ergebnisse mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zur Größenänderung von initialkariösen Läsionen vor. Da die Ergebnisse heterogen waren, war eine Metaanalyse nicht möglich. Die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte keine gleichgerichteten Effekte.

Aufgrund mangelnder Daten wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Gesamtaussage Initialkaries

In der Gesamtschau konnte für den ergänzend dargestellten Endpunkt Initialkaries kein positiver oder negativer Effekt im Sinne eines Unterschieds zwischen FL und der üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.2 Ergebnisse zu vorzeitigem Zahnverlust

Ergebnisse zum vorzeitigem Zahnverlust lagen aus insgesamt 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

In Agouropoulos 2014 wurde die mittlere Anzahl fehlender Zahnflächen pro Kind berichtet und in Muñoz-Millán 2017 und Tickle 2016 die mittlere Anzahl fehlender Zähne pro Kind. Die 3 Studien zeigten Ergebnisse, die nach Metaanalyse nicht statistisch signifikant waren. Die beobachteten Effekte waren nicht gleichgerichtet.

Für die Bewertung der Anzahl der Kinder mit vorzeitigem Zahnverlust lagen zudem Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus Tickle 2016 vor. Dabei verwenden Tickle et al. die Anzahl derjenigen Kinder, die im Studienverlauf Karies entwickelt hatten, als Bezugsgröße. Es wurde davon ausgegangen, dass der Anteil nicht kariesbedingten vorzeitigen Zahnverlusts in Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar und zudem gering war, und die Angaben wurden in Relation zum gesamten Studienkollektiv gesetzt. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Aufgrund mangelnder Daten konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt berechnet werden.

Nutzaussage vorzeitiger Zahnverlust

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt vorzeitiger Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.3 Ergebnisse zu Zahnschmerzen

Für den Endpunkt Zahnschmerzen lagen Ergebnisse aus 2 Studien vor [23,27], eine davon mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Die 2 Studien zeigten keine gleichgerichteten Effekte.

Aufgrund mangelnder Daten konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt berechnet werden.

Nutzenaussage Zahnschmerzen

Somit konnte für den Endpunkt Zahnschmerzen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.4 Ergebnisse zu dentalen Abszessen

Ergebnisse zum Auftreten von dentalen Abszessen wurden in 1 Studie [23] berichtet. Es lag eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war nicht statistisch signifikant. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt war jedoch so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden konnte.

Aufgrund mangelnder Daten konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Nutzenaussage dentale Abszesse

Insgesamt konnte für den Endpunkt dentale Abszesse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.5 Ergebnisse zu Gingivitis

Ergebnisse zu Gingivitis, operationalisiert über den mittleren gingivalen Blutungsindex (GBI), konnten aus 1 Studie [15] extrahiert werden. Es lag eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit vor. Nach 2 Jahren zeigte sich ein leichter Anstieg des mittleren GBI in beiden Studienarmen, der Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant.

Aufgrund mangelnder Daten konnten keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt werden.

Nutzenaussage Gingivitis

Insgesamt konnte für den Endpunkt Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.6 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

In insgesamt 11 Studien wurden Daten zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben.

In 1 Studie wurde bei einem Kind der Interventionsgruppe eine allergische Reaktion (auf Lanolin) vermutet [19], in 1 anderen Studie berichtete ein Kind aus der Kontrollgruppe über Mundbrennen nach Applikation des PL [23]. In 1 weiteren Studie trat ein Ulkus auf der Wange auf, das jedoch von Weintraub et al. nicht in Zusammenhang mit der Lackapplikation gesehen wurde [10]. In der Studie Tickle 2016 [27], die als einzige Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von einem mutmaßlichen Kausalzusammenhang systematisch erfasste, traten vergleichsweise viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für diese Studie war als hoch eingestuft worden. In der Studie Memarpour 2015 wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen nicht für alle Studienarme erhoben, sodass die Daten für die vorliegende Bewertung nicht nutzbar waren. Daten zum Auftreten von Fluorose wurden in keiner Studie erhoben.

Nutzaussage (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Insgesamt konnte für den Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

4.5.7 Ergebnisse zu Notwendigkeit einer Behandlung in ITN und OHRqoL

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Ergebnisse zu diesen Endpunkten. Der Einfluss von FL auf die Notwendigkeit einer Behandlung in ITN bzw. auf die OHRqoL war somit im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen nicht beurteilbar und es wurde daher auch kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder einen höheren Schaden für diese Endpunkte abgeleitet.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patienten-relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidity					(S)UEs	Notwendigkeit einer Behandlung in ITN	OHRQoL	Ergänzend betrachteter Endpunkt
Karies	Vorzeitiger Zahnverlust	Zahnschmerzen	Dentale Abszess	Gingivitis				Initialkaries
↑	↔	↔	(↔)	↔	↔	-	-	↔
<p>↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ↔: kein positiver oder negativer Effekt im Sinne eines Unterschieds zwischen FL und der üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen -: keine Daten berichtet FL: Fluoridlack; ITN: Intubationsnarkose; OHRQoL: mundgesundheitsbezogene Lebensqualität; (S)UEs: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>								

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für den Endpunkt Karies lagen Angaben zur Karieshäufigkeit und zum Kariesschweregrad vor. Die Karieshäufigkeit wurde durch Kariesprävalenz und Kariesinzidenz abgebildet und stellt die primäre Analyse im Rahmen dieses Berichts dar. Dabei wurde die Kariesprävalenz verstanden als die Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies zum Auswertungszeitpunkt bei vorhandener Karies zu Studienbeginn. Die Kariesinzidenz wurde verstanden als die Anzahl der Kinder, welche im Studienverlauf Karies entwickelten, unabhängig davon, ob sie zu Studienbeginn kariesfrei waren oder bereits eine Karies hatten und zudem neue kariöse Läsionen entwickelten. Für den Kariesschweregrad wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen mittlerer dmf(s/t)-Index, mittlerer df(s)-Index und die mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen betrachtet.

Bei der Bewertung der Kariesinzidenz zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien. Da jedoch kein Faktor identifiziert werden konnte, der die Heterogenität erklären konnte und die Ergebnisse nicht gleichgerichtet bzw. bei der Mehrzahl der Studien nicht statistisch signifikant waren, wurde durch eine Verschiebungsprüfung eine solche betragsmäßige Verkleinerung eines extremen Effektschätzers vorgenommen, dass der p-Wert des Interaktionstests den Wert 0,05 annahm. Der auf Grundlage dieser artifiziellen Situation berechnete Gesamtschätzer war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis wurde durch das Ergebnis einer Operationalisierung des Kariesschweregrades (mittlerer df(s)-Index) gestützt, sodass in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen Nutzen zugunsten des FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet wurde.

Um die Größe des zu erwartenden Therapieeffekts durch FL einschätzen zu können, wurden Daten aus einer deutschen epidemiologischen Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe [3] herangezogen. Hier zeigte sich ein Zuwachs in der Anzahl von Kindern mit Karies von etwa 30 Prozentpunkten zwischen 3-jährigen und 6- bis 7-jährigen Kindern in Deutschland. Neben einer professionellen Fluoridierung mit FL sind auch andere Faktoren maßgeblich an der Entstehung von Karies beteiligt, wie beispielsweise häusliches regelmäßiges Mundhygieneverhalten (mit fluoridhaltigen Produkten), Ernährungsverhalten sowie Wirtsfaktoren, welche weiter einen hohen Stellenwert bei der Aufklärung und Betreuung in der zahnärztlichen Versorgung finden sollten. Die Prävalenzdaten lassen keine Rückschlüsse zu, in welchem Umfang die jeweiligen Faktoren die Entstehung einer Karies beeinflussen. Für ein Risiko von 30 % könnte, grob geschätzt, die FL-Applikation bei etwa jedem 7. bis 51. Kind ein Auftreten von Karies gänzlich verhindern und darüber hinaus bei weiteren Kindern das Auftreten neuer kariöser Läsionen verhindern.

Insgesamt waren Daten von 1060 Kindern aus 3 abgeschlossenen RCTs und 2 RCTs, deren Status unklar war, nicht verfügbar. Die Daten ließen sich auch durch Autorenfragen nicht beschaffen. Ein Publikationsbias schien aufgrund der Größe des untersuchten Kollektivs dennoch unwahrscheinlich. Die Teeth@3-Studie (Wright 2015, [29]) mit 1610 randomisierten Kindern aus Schottland wurde erst im August 2017 abgeschlossen. Eine Autorenanfrage nach bereits verfügbaren Daten blieb unbeantwortet. Die Ergebnisse könnten erwartbar in diesem oder im nächsten Jahr publiziert werden.

6 Fazit

Für den Endpunkt Karies ergab sich für Kinder mit und ohne (initial-)kariösen Läsionen im Milchgebiss ein Hinweis auf einen höheren Nutzen für die Applikation von Fluoridlack im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte (insbesondere vorzeitiger Zahnverlust, Zahnschmerzen und [schwerwiegende] unerwünschte Ereignisse) konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden abgeleitet werden.

Zudem konnte keine relevante Effektmodifikation insbesondere der potenziellen Faktoren Alter und Geschlecht, Mundgesundheit, Applikationsfrequenz und Konzentration des Fluoridlacks, ggfs. zusätzlich angebotene Präventivmaßnahmen und sozioökonomisches Setting abgeleitet werden.

Details des Projekts

A1 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.08.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung einer Fluoridlackapplikation im Milchgebiss zur Verhinderung des Voranschreitens und des Entstehens von Initialkaries beziehungsweise neuer Kariesläsionen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A2 Details der Methoden

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung wurden Kinder mit Milchgebiss aufgenommen. Es wurde davon ausgegangen, dass somit ausschließlich Kinder bis zum Alter von einschließlich 6 Jahren einzubeziehen waren.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention wurden, gemäß der Beschlussfassung des G-BA vom 17.08.2017, im Milchgebiss applizierte FL betrachtet. Als Trägersubstanz sollte ein adhäsiver Lack eingesetzt werden. Fluoridgele, -schaum oder -flüssigkeiten fanden keine Berücksichtigung. Zudem sollte die allgemeine zahnärztliche Versorgung mit dem deutschen Versorgungsstandard vergleichbar sein.

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

Hinsichtlich der Intervention bzw. Vergleichsintervention konnten in einer oder in allen Studiengruppen zusätzliche edukative Maßnahmen zur Mundhygiene bzw. Mundgesundheit durchgeführt oder Zahnpflegeprodukte (Zahnbürste, fluoridierte Zahnpasta; ohne regelmäßige Supervision) zur Verfügung gestellt worden sein. Regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta, das in einer nicht aber in der anderen Gruppe durchgeführt wurde, war nicht Gegenstand der Untersuchung, weil diese Intervention einen deutlicheren Effekt auf die Zahngesundheit haben kann als die zuvor genannten Maßnahmen [30].

Da Silberdiaminfluoridpräparate in Deutschland derzeit keine Zulassung für die Kariestherapie haben, fanden sie in dieser Bewertung keine Berücksichtigung.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität,
 - invasiv behandlungsbedürftige Karies,
(Hierbei wurden die unterschiedlichen in der Literatur gebräuchlichen Operationalisierungen in das dichotome patientenrelevante Kriterium „invasiv behandlungsbedürftig“ übersetzt, siehe unten)
 - vorzeitiger Zahnverlust,
 - Zahnschmerzen,
 - dentale Abszesse,
 - Gingivitis,

- (schwerwiegende) unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse,
- Notwendigkeit einer Behandlung in ITN,
- OHRQoL.

Zudem wurde der Endpunkt „Initialkaries“ gemäß der Auftragskonkretisierung ergänzend betrachtet. Da dieser Endpunkt keine direkte Patientenrelevanz aufweist, wurden die Ergebnisse ohne Fazitrelevanz dargestellt.

Umgang mit unterschiedlichen Operationalisierungen zum Endpunkt Karies

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt Karies zahlreiche Operationalisierungen verwendet, die in Operationalisierungen zu Karieshäufigkeit und Kariesschweregrad gegliedert werden konnten.

Zur Karieshäufigkeit zählten die Kariesinzidenz und die Kariesprävalenz. Dabei wurde die Kariesinzidenz verstanden als die Anzahl der Kinder, welche im Studienverlauf Karies entwickelten unabhängig davon, ob sie zu Studienbeginn kariesfrei waren oder bereits Karies hatten und zudem neuen kariösen Läsionen entwickelten. Die Kariesprävalenz wurde verstanden als die Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies zum Auswertungszeitpunkt bei vorhandener Karies zu Studienbeginn.

Unter dem Kariesschweregrad wurden sämtliche Operationalisierungen zum dmf(t)- bzw. dmf(s)-Index und zum International Caries Detection and Assessment System-(ICDAS-)Code gezählt. Zunächst wurden die unterschiedlichen in der Literatur gebräuchlichen Operationalisierungen zum Kariesschweregrad in „invasiv behandlungsbedürftig / nicht invasiv behandlungsbedürftig“ und damit „patientenrelevant / nicht patientenrelevant“ übersetzt. Für den vorliegenden Bericht wurden kavitierte Läsionen (sowohl im Schmelz-, als auch im Dentinbereich) sowie Dentinläsionen als behandlungsbedürftig und patientenrelevant eingestuft.

Sobald bei einem Kind eine Karies diagnostiziert bzw. eine Füllungs- oder Extraktionstherapie durchgeführt wird, spiegelt sich dies zum einen in der Kariesinzidenz wider, zum anderen erfolgt entsprechend eine Änderung der „d“, „f“ oder „m“-Komponente im dmf(s)- bzw. dmf(t)-Index. Es handelt sich also bei der Karieshäufigkeit bzw. beim Kariesschweregrad um Auswertungen jeweils desselben Ereignisses, jedoch mit unterschiedlicher Detailtiefe. Um das Problem des multiplen Testens bei der Auswertung möglichst gering zu halten wurde als primäre Analyse die Karieshäufigkeit gewählt. Die Nutzaussage beruht für den Endpunkt Karies also primär auf den Auswertungen der Karieshäufigkeit. Die Ergebnisse zum Kariesschweregrad werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Mit den unterschiedlichen Index-Operationalisierungen zum Kariesschweregrad wurde folgendermaßen umgegangen: Karies wurde in den Studien entweder allein (d(s) bzw. d(t))

oder kombiniert mit den Komponenten Füllung und / oder kariesbedingter Verlust berichtet (d(m)f(s) bzw. d(m)f(t)). Dieser Index stellt methodisch einen kombinierten Endpunkt dar, weshalb die Einzeldarstellung der Komponenten „df“ und „m“ gefordert wäre [31], da alle Komponenten patientenrelevant sind und sich diese aber hinsichtlich des Schweregrades deutlich voneinander unterscheiden. Es zeigte sich in den Studien, in denen die Anzahl der fehlenden Zähne berichtet wurde, dass jeweils wenige Zähne innerhalb der Nachbeobachtungszeit verloren wurden [15,22,27]. Nur in Weintraub 2006 wurde der df-Index (flächenbezogen) erhoben. Allerdings wurde hier die Anzahl der fehlenden Zähne nicht erhoben und auch nicht berichtet. Die Möglichkeit, dass sich gegenläufige Effekte für die Komponenten Karies und Füllung („df“) einerseits und vorzeitiger Zahnverlust („m“) andererseits zeigten, erschien dennoch gering und die Wahrscheinlichkeit einer Verschleierung möglicher negativer Effekte durch ein positives Gesamtergebnis des jeweiligen Index (dmf(s) bzw. dmf(t)) somit unwahrscheinlich. Daher wurde der gesamte dmf(t)- bzw. dmf(s)-Index für alle Studien herangezogen, unabhängig davon, ob die Anzahl der vorzeitig extrahierten Zähne in der jeweiligen Studie separat berichtet wurde oder nicht.

Der Index wurde in einigen Publikationen als flächen- (Index-Zusatz (s)) und in anderen Publikationen als zahnbasierter Index (Index-Zusatz (t)) berichtet. Wenn in einer Publikation beide Indizes berichtet wurden, wurde für den vorliegenden Bericht nur der zahnbezogene Index verwendet. Da beide Indizes grundsätzlich den Schweregrad von Karies messen, allerdings unterschiedlich operationalisieren, nämlich auf Zahn- bzw. Zahnflächenebene, wurden sie mithilfe standardisierter Mittelwertdifferenzen (SMD) zusammen ausgewertet.

Weiterhin lagen Daten des dmf(s/t)-Index in Studien entweder als Veränderungen im Vergleich zur Baseline oder als Werte zu Studienende vor. Eine gemeinsame Betrachtung auf Basis von SMD ist, wie in einem Fallbeispiel in [32] gezeigt, unter bestimmten Bedingungen möglich, wird im Allgemeinen aber abgelehnt, da sich die Standardabweichungen der Messwerte systematisch unterscheiden können [33]. In diesem Bericht erfolgte daher keine metaanalytische Zusammenfassung von Veränderungs- und Endwerten auf SMD-Basis.

Für die Nutzenbewertung sollten Surrogatendpunkte herangezogen werden, die in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte validiert wurden, vgl. hierzu Methodenpapier, Abschnitt 3.1.2. [31]. Ergebnisse zum Endpunkt Initialkaries wurden ergänzend dargestellt.

Subjektive Endpunkte (z. B. OHRQoL) sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

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

A2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten.

A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Kinder mit Milchgebiss (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Applikation von Fluoridlack im Milchgebiss (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: übliche Versorgung im Milchgebiss ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen bzw. Applikation von Placebopräparaten (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	bei Auswertung von mehreren Einheiten pro Kind: Berücksichtigung von Abhängigkeiten zwischen den Messungen
E7	Studiendauer mindestens 6 Monate
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
E9	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [34] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [35], TREND- [36], STARD- [37] oder STROBE-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben hätten, wären die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst worden. Es war geplant, die jeweils vorgenommenen Änderungen explizit zu vermerken.

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Kinder diese Kriterien erfüllt sind. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.3 Primäre Informationsquellen

A2.3.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurde 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 und HTA Database.

A2.3.1.1 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden 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.

A2.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A2.3.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung des Projekts N15-12 an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.3.2.2 Weitere Suchtechniken

Systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

A2.3.2.3 Autorenanfragen

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

A2.3.2.4 Herstelleranfragen

Es wurden keine Herstelleranfragen gestellt.

A2.3.3 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 wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

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

Informationen aus identifizierten systematischen Übersichten wurden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertete; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.4 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 wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wurde für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

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

Waren in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte angegeben, so flossen die Ergebnisse zum Zeitpunkt des längsten Follow-ups in die jeweilige qualitative oder quantitative Auswertung und die Schlussfolgerung ein. Dies war dem präventiven Charakter der Intervention und der vergleichsweise langsamen Entwicklung von Karies geschuldet.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden 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 Kinder bzw. deren Eltern oder Betreuungsperson 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 wurde anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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 wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

A2.5 Informationssynthese und -analyse

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

A2.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Kinder nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Kinder basieren, das heißt, wenn der Anteil der Kinder, 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 [38].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [39].

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

A2.5.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen wurden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [40] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wurde dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität

[8] geschätzt. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität sollte nur das Prädiktionsintervall dargestellt werden. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.5.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgte nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung war geplant, Alternativen wie z. B. bayessche Verfahren, generalisierte lineare Modelle einzusetzen. Bei binären Daten kam insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [40].

Zeigte sich in einer Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien und es war kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zu erklären war, wurde zunächst eine betragsmäßige Verkleinerung von extremen Effektschätzern vorgenommen, die zu einer statistisch nicht mehr signifikant heterogenen Situation führte, das heißt einer Situation, in der der p-Wert des Interaktionstests den Wert 0,05 annahm. Falls der auf Grundlage dieser artifiziellen Situation berechnete gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war, wurde dieser zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen verwendet. Anderenfalls wären die beobachteten Ergebnisse ohne eine Verschiebung des Effekts interpretiert worden.

Ersetzen fehlender Werte zu Streuungsmaßen in Metaanalysen

Wenn Angaben zur Varianz von Effektschätzern fehlten, wurden die fehlenden Daten aus den vorhandenen Angaben berechnet oder zumindest geschätzt. Die Ersetzung fehlender Streuungsmaße erfolgte anhand von Informationen innerhalb (Berechnung anhand des Standardfehlers oder Konfidenzintervalls des Mittelwertes bzw. der Differenz zweier Behandlungsgruppe(n) oder des p-Werts des t-Tests) bzw. außerhalb der Studie. Im zuletzt genannten Fall wurde die fehlende Standardabweichung regelhaft durch den Median der verfügbaren Streuungen in der Kontrollgruppe aus dem Pool der für die Metaanalyse relevanten Studien ersetzt.

Umgang mit clusterrandomisierten Studien

Für die Analyse clusterrandomisierter Studien muss die Abhängigkeit innerhalb der Cluster adäquat berücksichtigt werden. Für die Verwendung solcher Daten im Rahmen von Metaanalysen ist es daher notwendig, die Anzahl ausgewerteter Kinder der Studie um den sogenannten Designeffekt zu korrigieren, um die effektive Anzahl von Kindern zu berechnen. Zur Berechnung des Designeffekts wurden die in den Studien berichteten Intraclusterkorrelationskoeffizienten verwendet [33]. Für binäre Daten erfolgte dies sowohl für die Anzahl ausgewerteter Kinder als auch für die Anzahl von Ereignissen.

A2.5.3 Aussagen zur Beleglage

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

Die Aussagesicherheit richtete 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 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: 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 Ergebnissicherheit	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.						

A2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten 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 erfolgten unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wurde.

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 (höheren) Nutzen attestiert wird.

A2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. Es war geplant, in die Untersuchung von Effektmodifikatoren die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einzubeziehen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen wurden immer dann durchgeführt, wenn mindestens 5 Studien Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt bzw. zur jeweiligen Operationalisierung berichteten. Es lagen ausreichend Studien vor für die Überprüfung der potenziellen Effektmodifikatoren

- Mundgesundheit zu Studienbeginn (behandlungsbedürftige Karies),
- Applikationsfrequenz,
- Konzentration des FL sowie
- zusätzliche angebotene PM.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren wäre gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgt. Beispielsweise hätte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Kindern eingeschränkt werden können.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 04.09.2017 statt.

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

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde 1 Designpublikation identifiziert, die 1 Studie ohne Angaben zu Ergebnissen beschreibt (siehe Abschnitt A3.1.4).

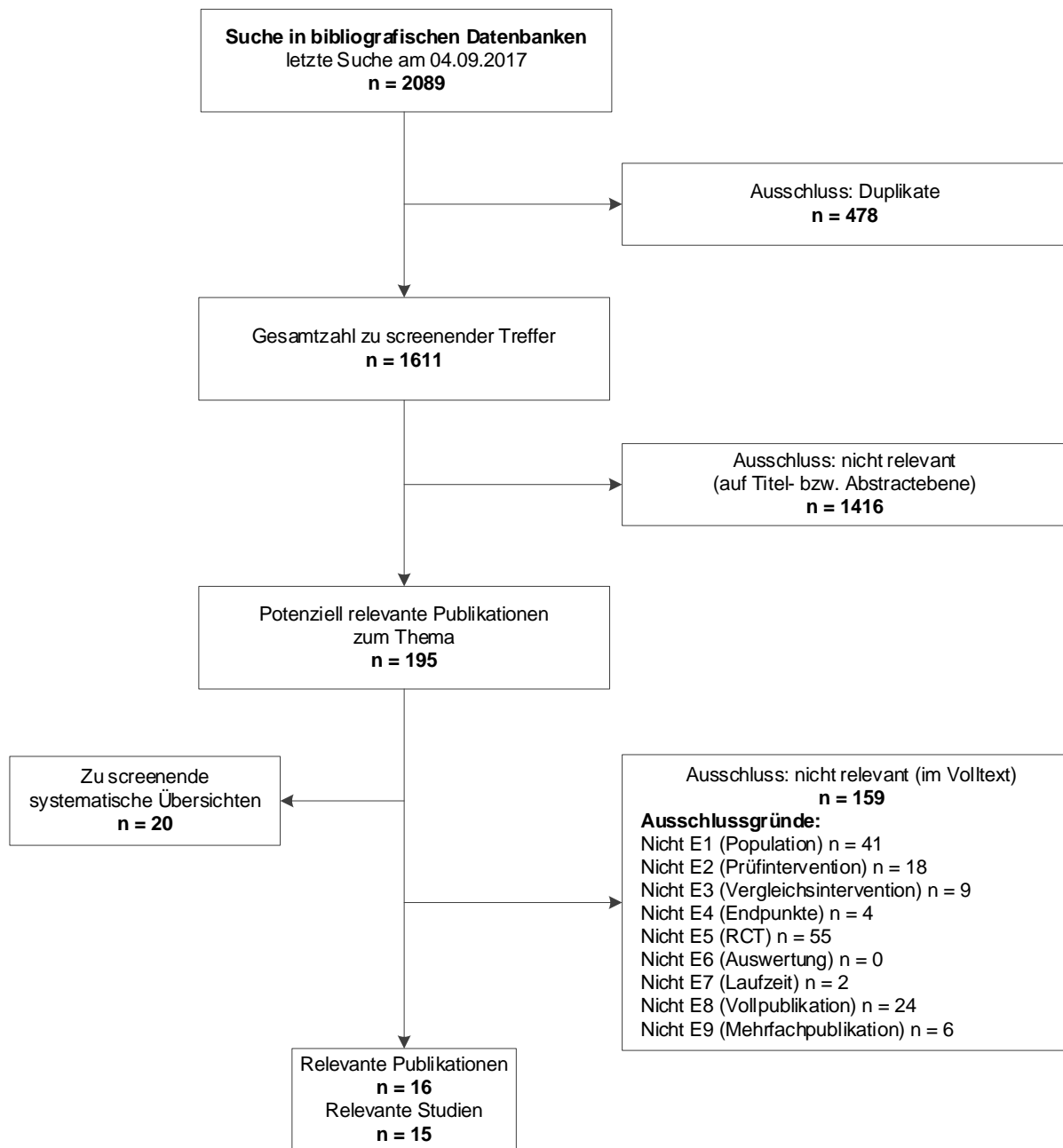


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6).

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01116739	Braun 2016	ClinicalTrials.gov [41]	nein
NCT00435500	Lawrence 2008	ClinicalTrials.gov [42]	nein
NCT02742038	Muñoz-Millán 2017	ClinicalTrials.gov [43]	nein
NCT00066963	Weintraub 2006	ClinicalTrials.gov [10,44]	ja [45]
2009-010725-39 Isrctn36180119	Tickle 2016	EU Clinical Trials Register [46] ISRCTNregistry [47]	nein nein
Actrn12613000839707	Oliveira 2014	ANZCTR [48]	nein
Isrctn35086887	Anderson 2016	ISRCTNregistry [49]	nein
Irct201508127402n5	Memarpour 2016	IRCT [50]	nein
Irct201207077402n2	Memarpour 2015	IRCT [51]	nein

In den Studienregistern wurden 3 laufende und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4). Bei 2 weiteren registrierten Studien war der Status unklar.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 05.09.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Mit der Beauftragung des Projekts N15-12 („Isoliert applizierter Fluoridlack bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes“) wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet und aufgrund der inhaltlichen Nähe für den vorliegenden Bericht geprüft. Die übermittelten Dokumente 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 Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Bei 1 weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A6.2).

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 21 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
Song 2010	Vollpublikation [26]

A3.1.2.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 8). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen	Inhalt der Antwort
Bibliografische Recherche			
Anderson 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Mitteilung, wie mit Daten zu Füllungen und aufgrund von Karies extrahierten Zähnen im Studienverlauf umgegangen wurde 	ja	Hinweis auf Angaben in der Publikation zu fehlenden und gefüllten Zähnen während des Studienverlaufs, keine neuen Informationen
Autio-Gold 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Bestätigung, dass mit dem dmf(t)-Index ausschließlich kavitierte Karies erhoben wurde bzw. ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) ▪ Bitte um Einschätzung, ob in beiden Gruppen etwa vergleichbar viele fehlende Zähne aufgrund von Karies registriert wurden bzw. ob die Anzahl fehlender Zähne aufgrund von Karies vergleichbar gering war 	nein	–
Frostell 1991	–	–	keine E-Mail-Adresse ermittelbar
Gugwad 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) der 6-jährigen Kinder bzw. Bitte um Mitteilung, wie hoch der Anteil der 6-Jährigen war 	nein	–
Hardman 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) nur für die 6-Jährigen in den Gruppen „Year 2“ ▪ Bitte um Einschätzung dazu, wie hoch in den „Year 2“-Gruppen der Anteil der 6 Jahre alten Kinder waren 	nein	–
Jiang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) ▪ Bitte um Einschätzung, ob in allen Gruppen etwa vergleichbar viele fehlende Zähne aufgrund von Karies registriert wurden bzw. ob die Anzahl fehlender Zähne aufgrund von Karies vergleichbar gering war 	nein	–

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen	Inhalt der Antwort
Bibliografische Recherche			
Lawrence 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) ▪ Bitte um Einschätzung, ob in beiden Gruppen etwa vergleichbar viele fehlende Zähne aufgrund von Karies registriert wurden bzw. ob die Anzahl fehlender Zähne aufgrund von Karies vergleichbar gering war ▪ Bitte um Mitteilung, ob und falls ja, wo Ergebnisse zu „Need for general anaesthesia“, „Oral-health related quality of life“ und UEs inzwischen publiziert sind 	nein	–
Memarpour 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Bestätigung, dass mit dem dmf(t)-Index ausschließlich kavitierte Karies erhoben wurde bzw. ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) ▪ Einschätzung, ob in beiden Gruppen etwa vergleichbar viele fehlende Zähne aufgrund von Karies registriert wurden bzw. ob die Anzahl fehlender Zähne aufgrund von Karies vergleichbar gering war 	nein	–
Memarpour 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine erneute Anfrage gestellt, da bereits zu Memarpour 2015 keine Antwort eingegangen war 	–	–
Oliveira 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung separater Analysen bzw. Daten zu d_{3-4f}(t) ▪ Bitte um Einschätzung, ob in beiden Gruppen etwa vergleichbar viele fehlende Zähne aufgrund von Karies registriert wurden bzw. ob die Anzahl fehlender Zähne aufgrund von Karies vergleichbar gering war 	ja	keine Daten zum d _{3-4f} (t) verfügbar, derzeit keine Möglichkeit, die Datenbank mit den Patientendaten zu öffnen
Song 2010	–	–	keine E-Mail-Adresse ermittelbar
Tewari 1984	–	–	keine E-Mail-Adresse ermittelbar
Yang 2008	–	–	keine E-Mail-Adresse ermittelbar

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen	Inhalt der Antwort
Recherche in Studienregistern			
Teeth@3 Study	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es bereits Daten zu den erhobenen Endpunkten? 	nein	-
Nct02027922	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existiert eine Publikation zu diesem Studienregistereintrag? 	ja	Publikation in Bearbeitung, derzeit keine Ergebnisse verfügbar
Nct00435500	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Autorenanfrage gestellt, da zur Studie Lawrence 2008 bereits keine Antwort einging (dieselbe Autorin) 	–	–
Nct02341352	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist die Studie bereits abgeschlossen? ▪ Existiert eine Publikation zu diesem Studienregistereintrag? 	nein	–
NCT00793507	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existiert eine Publikation zu diesem Studienregistereintrag? 	ja	Die entsprechende Publikation zeigt, dass der Einfluss von FL auf ECC nicht direkt erfasst wurde. Der Fokus war der Gesamteffekt einer präventiv-prophylaktischen nicht zahnärztlichen Betreuung und Behandlung. Die Studie wurde daraufhin als nicht relevant eingestuft und in der Konsequenz ausgeschlossen [52].
CTRI/ 2015/05/005800	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist die Studie bereits abgeschlossen? ▪ Existiert eine Publikation zu diesem Studienregistereintrag? 	nein	–
Nct00475618	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existiert eine Publikation zu diesem Studienregistereintrag? 	nein	–
dmf(t): Decayed missing filled Tooth / Teeth; ECC: Early Childhood Caries; FL: Fluoridlack			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechreschritte konnten insgesamt 16 relevante Studien (17 Dokumente) identifiziert werden (siehe Tabelle 9). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Agouropoulos 2014	ja [15]	nein
Anderson 2016	ja [16]	nein
Autio-Gold 2001	ja [17]	nein
Braun 2016 ^a	ja [13]	nein
Frostell 1991	ja [14]	nein
Jiang 2014	ja [18]	nein
Lawrence 2008	ja [19]	nein
Memarpour 2015	ja [20]	nein
Memarpour 2016	ja [21]	nein
Muñoz-Millán 2017	ja [22]	nein
Oliveira 2014	ja [23]	nein
Slade 2011	ja [24,25]	nein
Song 2010	ja [26]	nein
Tickle 2016	ja [27]	nein
Weintraub 2006	ja [10]	ja [45]
Yang 2008	ja [28]	nein
a: Diese Studie wurde aufgrund fehlender Daten nicht in die Bewertung eingeschlossen.		

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für die als unklar eingeschätzten bzw. abgeschlossenen Studien wurden Autorenanfragen gestellt (siehe dazu auch Tabelle 8).

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studien- typ	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Nct02027922	Studienregistereintrag, Nct02027922 [53]	RCT	180	abgeschlossen ^a (März 2016)
Nct00475618	Studienregistereintrag, Nct00475618 [54]	RCT	180	abgeschlossen (Mai 2012)
Teeth@3 Study	Studienregistereintrag, Nct01674933 [55], 2012-002287-26 [56], Designpublikation [29]	RCT	1610	abgeschlossen (31.08.2017)
Nct02341352	Studienregistereintrag, Nct02341352 [57]	RCT	500	unklar ^b (Juni 2015)
Ctri/2015/05/005800	Studienregistereintrag, Ctri/2015/05/005800 [58]	RCT	200	unklar ^c (Dezember 2013 ^d)
Ctri/2015/10/006288	Studienregistereintrag, Ctri/2015/10/006288 [59]	RCT	500	laufend (April 2017 ^d)
RBR-2dyf33	Studienregistereintrag, RBR-2dyf33 [60]	RCT	220	laufend (k. A.)
ChiCTR-PPR-17012202	ChiCTR-PPR-17012202 [61]	RCT	900	laufend ^e (01.10.2021)

a: Durch Autorenanfragen wurde der Abschluss der Studie bestätigt.
 b: Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet
 c: Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück.
 d: berechnet aus der erwarteten Studiendauer
 e: Kinder zwischen 4 und 11 Jahren eingeschlossen, daher fragliche Relevanz
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Charakterisierungen der eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 11. In dieser Übersicht wurden sämtliche informative bzw. edukative Maßnahmen wie zum Beispiel mündliche und schriftliche Informationen über Mundhygiene und Zahnpflege, Zahnputz-demonstrationen, Ernährungsberatung etc. unabhängig von ihrem Umfang und Adressaten sowie kostenloses Bereitstellen von Zahnbürste mit oder ohne fluoridierte Zahnpasta als PM zusammengefasst. Eine detailliertere Übersicht zur Intervention ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nach- beobachtung	Relevante Endpunkte ^a
Agouropoulos 2014	RCT	409	FL: 0,1 % F ⁻ alle 6 Monate + PM + tägliches supervidiertes Zähneputzen (1000 ppm F ⁻)	PL alle 6 Monate + PM + tägliches supervidiertes Zähneputzen (1000 ppm F ⁻)	Griechenland 2009–2011	2 Jahre	primär: Karies sekundär: Gingivitis vorzeitiger Zahnverlust SUEs Initialkaries
Anderson 2016	RCT	3403	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	PM	Schweden 03/2011–03/2014	3 Jahre	primär: Karies sekundär: SUEs Initialkaries
Autio-Gold 2001	RCT	183	FL: 5 % F ⁻ zur Baseline und nach 4 Monaten	k. I.	USA (Florida) k. A.	9 Monate	primär: Karies sekundär: Initialkaries
Frostell 1991 (Malmö- Studie)	RCT	3206 ^b	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate	k. I.	Schweden 1977–1985	2 Jahre	primär: Karies sekundär: –

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nach- beobachtung	Relevante Endpunkte ^a
Jiang 2014	RCT	450	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	A: PL alle 6 Monate + PM B: PM zu Studienbeginn	Hongkong 2010–k. A.	2 Jahre	primär: Karies sekundär: UEs
Lawrence 2008	RCT	1275	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	PM	Kanada 08/2003–12/2005	2 Jahre	primär: Karies sekundär: UEs
Memarpour 2015	RCT	105 ^e	FL: 5 % F ⁻ alle 4 Monate + PM	A: PM ^d B: PP ^e alle 4 Monate	Iran 06/2012–06/2013	1 Jahr	primär: Karies sekundär: Initialkaries

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nach- beobachtung	Relevante Endpunkte ^a
Memarpour 2016	RCT	300	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	A: PP ^e alle 6 Monate B: PP ^e alle 6 Monate + PM	Iran 12/2012–k. A.	1 Jahr	primär: Karies sekundär: UEs
Muñoz- Millán 2017	RCT	275	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM + tägliches supervidiertes Zähneputzen (500 ppm F ⁻)	PL + PM + tägliches supervidiertes Zähneputzen (500 ppm F ⁻)	Chile 05/2012–12/2014	2 Jahre	primär: Karies sekundär: vorzeitiger Zahnverlust UEs
Oliveira 2014	RCT	200	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	PL alle 6 Monate + PM	Brasilien 07/2006–09/2009	2 Jahre	primär: Karies sekundär: Zahnschmerzen dentale Abszesse UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nach- beobachtung	Relevante Endpunkte ^a
Slade 2011	RCT	666	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM	k. I.	Australien 10/2005–12/2008	2 Jahre	primär: Karies sekundär: UEs Initialkaries
Song 2010	RCT	500	FL: 0,1 % F ⁻ alle 6 Monate	PP ^f alle 6 Monate	China k. A.	2 Jahre	primär: Karies sekundär: UEs
Tickle 2016	RCT	1248	FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM ^g	PM ^h	Nordirland 05/2011–06/2015	3 Jahre	primär: Karies sekundär: vorzeitiger Zahnverlust Zahnschmerzen SUEs
Weintraub 2006	RCT	376	A: FL: 5 % F ⁻ alle 6 Monate + PM B: FL: 5 % F ⁻ alle 12 Monate + PM	PP ⁱ + PM	USA 10/2000–08/2004	2 Jahre	primär: Karies sekundär: UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nach- beobachtung	Relevante Endpunkte ^a
Yang 2008	RCT	111 ^c	A: FL: 0,1 % F ⁻ alle 6 Monate B: FL: 0,5 % F ⁻ alle 6 Monate	PP ^j alle 6 Monate	China 12/2004–k. A.	2 Jahre	primär: Karies sekundär: –
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Initialkaries wird der Vollständigkeit halber trotz fehlender Patientenrelevanz als sekundärer Endpunkt ergänzend aufgeführt.</p> <p>b: Aufgrund der Verletzung der 70 %-Regel in den anderen beiden Vergleichen wird nur der hier aufgeführte Vergleich aus der Studie herangezogen.</p> <p>c: Aufgrund der für den vorliegenden Bericht irrelevanten Intervention der 4. Gruppe wurden nur die 3 hier aufgeführten Gruppen aus der Studie herangezogen.</p> <p>d: PM in Umfang und Inhalt vermutlich nicht identisch mit der PM aus der Interventionsgruppe</p> <p>e: wasserbasierte Lösung, geruchs- und geschmackslos, farblich ähnlich dem verwendeten FL</p> <p>f: Kochsalzlösung</p> <p>g: Mundgesundheitshinweise und Zahnbürste / fluoridierte Zahnpasta</p> <p>h: Mundgesundheitshinweise</p> <p>i: Trayaufbau und Ablauf der Applikation identisch zur Interventionsgruppe, aber es wurde die Rückseite des Lackträgers verwendet; k. A. zur Applikationshäufigkeit</p> <p>j: entionisiertes Wasser</p> <p>F⁻: Fluorid; FL: Fluoridlack; MHI: Mundhygieneinstruktion; k. A.: keine Angabe; k. I.: keine zusätzliche Intervention; N: Anzahl der randomisierten Kinder; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; ppm: Parts per Million; PZR: Professionelle Zahnreinigung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; üVoF: übliche Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen</p>							

In den folgenden Tabellen werden die wesentlichen in der Studie angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien genannt (Tabelle 12) sowie die jeweils eingeschlossenen Kinder (Tabelle 13) beschrieben.

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Kinder in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Agouropoulos 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 bis 5 Jahre alt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn
Anderson 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Jahr alt ▪ geboren im ausgewählten Studienareal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Autio-Gold 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Frostell 1991	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Jahre alt ▪ geboren im ausgewählten Studienareal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder, die im Alter zwischen 3 und 4 Jahren 10 oder mehr kariöse Läsionen entwickelten
Jiang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ guter Allgemeinzustand 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere systemische Erkrankung ▪ Langzeitmedikation
Lawrence 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ½ bis 5 Jahre ▪ mindestens 1 Milchzahn vorhanden ▪ wohnhaft in einer der First Nations Communities in der Sioux Lookout Zone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle vorhandenen Zähne mit Stahlkronen versorgt ▪ ulzerierende Gingivitis ▪ Stomatitis ▪ Allergien gegen Komponenten des Lacks
Memarpour 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 3 Jahre alt ▪ wohnhaft in Gegenden mit < 0,7 ppm F⁻ im Trinkwasser seit Geburt ▪ mindestens 4 durchgebrochene obere Schneidezähne ▪ mindestens an 2 Zähnen Initiaalläsionen ▪ keine kavitierte Karies 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ häusliche Mundhygiene- bzw. Fluoridierungsmaßnahmen oder präventive Maßnahmen in Zahnkliniken ▪ systemische Erkrankungen oder Medikamentenallergien in der Anamnese ▪ angeborene körperliche oder geistige Behinderung ▪ orale oder Zahnanomalien
Memarpour 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 bis 24 Monate alt ▪ seit Geburt wohnhaft in Shiraz (TwFI < 0,7 ppm) ▪ mindestens 4 durchgebrochene Milchzähne ▪ keine kavitierte oder nicht kavitierte Karies, dmf(t) = 0 ▪ keine Mundhygienemaßnahmen wie Zähneputzen oder Verwendung fluoridhaltiger Produkte zu Hause bzw. in Zahnkliniken 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Erkrankungen oder Medikamentenallergien in der Anamnese ▪ angeborene körperliche oder geistige Behinderung
Muñoz-Millán 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Jahre alt ▪ keine kavitierten kariösen Läsionen ▪ keine fehlenden oder gefüllten Zähne (dmf(t) = 0) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Erkrankungen ▪ Behinderungen ▪ Schmelzentwicklungsstörungen

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Kinder in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Oliveira 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 4 Jahre alt ▪ erreichbar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ professionelle Fluoridapplikation innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn ▪ mehr als 10 Zahnflächen mit Dentinkaries ▪ dentaler Abszess ▪ systemische Erkrankung, die durch eine dentale Erkrankung verschlechtert werden könnte
Slade 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 47 Monate alt ▪ abgelegene Wohngegend ▪ aboriginal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthma in der Anamnese
Song 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 bis 6 Jahre alt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Tickle 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 bis 3 Jahre alt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dentinkaries ▪ kariesbedingte Füllungen oder Extraktionen ▪ Fissurenversiegelungen in Milchmolaren ▪ schwere allergische Reaktionen in der Anamnese, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten
Weintraub 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 bis 44 Monate alt ▪ 4 durchgebrochene obere Frontzähne ▪ kariesfrei ohne sichtbare Demineralisierungen bzw. White Spots 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ medizinische Einschränkungen oder Medikamenteneinnahme, die die orale Gesundheit beeinflussen können ▪ Lippen- und / oder Gaumenspalte ▪ Entwicklungsstörungen
Yang 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
dmf(t): Decayed missing filled Tooth / Teeth; F ⁻ : Fluorid; k. A.: keine Angabe; ppm: Parts per Million; TwFl: Trinkwasserfluoridierung		

In 6 Studien war die Kariesprävalenz zu Beginn der Studie 0. Das heißt, es waren entweder kariesfreie Kinder (ohne Initialläsionen bzw. kavitierte Läsionen) eingeschlossen [10,21], oder Kinder ohne kavitierte Karies [18,20], wobei in der Studie Jiang 2014 [18] die Mundgesundheit kein Einschlusskriterium war. In den Studien Muñoz-Millán 2017 und Tickle 2016 waren zudem nur Kinder eingeschlossen, die füllungsfrei waren und kariesbedingt noch keine Zähne verloren hatten [22,27].

Viele Studien wurden explizit in Gegenden mit mittlerem oder schwachem sozioökonomischen Hintergrund durchgeführt [10,15,16,22-24]; In 1 weiteren Studie wurde der Ort der Durchführung als Gegend mit hoher Kariesprävalenz bei Kindern beschrieben [19]. Nur in 1 Studie [18] wurde das sozioökonomische Setting als mittel bis hoch bewertet, während es in den übrigen Studien keine Einschätzung zum sozioökonomischen Setting gab [14,17,20,21,26-28]. Eine detaillierte Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Vergleich	Anzahl (N) ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w], %	Studien- abbrecher n (%)	Kariesprävalenz ^b zu Studienbeginn n (%)	Sozio- ökonomisches Setting
Agouropoulos 2014						
Interventions- gruppe (FL + PM + sZ)	216	3,4 (0,8)	50 / 50 ^c	42 (19 ^c)	65 ^{c, d} (37,5)	„sozio- ökonomisch mittlere und schwache Gegend“
Kontrollgruppe (PL + PM + sZ)	193	3,4 (0,8)	51 / 49 ^c	39 (20 ^c)	58 ^{c, d} (37,8)	
Anderson 2016						
Interventions- gruppe (FL + PM)	1652	1 (k. A.)	47 / 53	421 (25 ^c)	11 (1)	„sozio- ökonomisch mittlere oder schwache Gegend“
Kontrollgruppe (PM)	1751	1 (k. A.)	50 / 50	446 (25 ^c)	11 (1)	
Autio-Gold 2001						
Interventions- gruppe (FL)	68	5,5 (k. A.)	46 ^c / 54	9 (13 ^c)	k. A.	k. A.
Kontrollgruppe (k. I.)	115 ^e	5,6 (k. A.)	47 ^c / 53	32 (28 ^c)		
Frostell 1991^f (Malmö-Studie)						
Interventions- gruppe (FL)	93	4 (k. A.)	k. A.	0	k. A.	k. A.
Kontrollgruppe (k. I.)	113	4 (k. A.)	k. A.	0	k. A.	
Jiang 2014						
Interventions- gruppe (FL + PM)	149	1,3 ^c (0,3 ^c)	45 / 55	12 (8 ^c)	0	„mittlerer bis hoher sozio- ökonomischer Status“
Kontrollgruppe A (PL + PM)	152	1,3 ^c (0,3 ^c)	43 / 57	8 (5 ^c)		
Kontrollgruppe B (1-mal PM)	149	1,3 ^c (0,3 ^c)	43 / 57	15 (10 ^c)		
Lawrence 2008						
Interventions- gruppe (FL + PM)	915	2,54 (1,23)	50 / 50	97 (11 ^c)	595 ^g (72,7)	„Regionen mit hoher Karies- prävalenz bei Kindern“
Kontrollgruppe (PM)	360	2,51 (1,18)	48 / 52	32 (9 ^c)	226 ^g (68,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Anzahl (N) ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w], %	Studienabbrecher n (%)	Kariesprävalenz ^b zu Studienbeginn n (%)	Sozio-ökonomisches Setting
Memarpour 2015^h						
Interventionsgruppe (FL + PM)	35	1,76 ^c (0,56 ^c) ⁱ	k. A.	6 (17 ^c)	0	–
Kontrollgruppe A (PM)	35			4 (11 ^c)	0	
Kontrollgruppe B (PP)	35			3 (9 ^c)	0	
Memarpour 2016						
Interventionsgruppe (FL + PM)	100	1,8 ^c (0,7 ^c)	53 / 47	13 (13 ^c)	0	–
Konrollgruppe A (PP)	100	1,6 ^c (0,7 ^c)	58 / 42	12 (12 ^c)	0	
Kontrollgruppe B (PP + PM)	100	1,7 ^c (0,6 ^c)	52 / 48	15 (15 ^c)	0	
Muñoz-Millán 2017						
Interventionsgruppe (FL + PM + sZ)	131	2,7 ^c (0,5 ^c)	48 / 52	42 (32 ^c)	0	„84 % der Kinder aus sozio-ökonomisch schwacher Gegend“
Kontrollgruppe (PL + PM + sZ)	144	2,8 ^c (0,5 ^c)	43 / 57	44 (31 ^c)	0	
Oliveira 2014						
Interventionsgruppe (FL + PM)	100	2,5 (0,8)	50 / 50	11 (11 ^c)	21 (21)	„92 % der Kinder aus sozio-ökonomisch mittlerer oder schwacher Gegend“
Kontrollgruppe (PL + PM)	100	2,3 (0,9)	57 / 43	8 (8 ^c)	26 (26)	
Slade 2011						
Interventionsgruppe (FL + PM)	344	2,8 ^c [2,7 ^c ; 2,9 ^c] ^j	50 / 50	63 (18)	210 (61)	„abgelegene Gemeinden im nördlichen Gebiet Australiens mit unverhältnismäßig hoher Kariesrate und niedrigerem sozioökonomischen Status der indigenen Bevölkerung“
Kontrollgruppe (k. I.)	322	2,8 ^c [2,7 ^c ; 2,8 ^c] ^j	52 / 48	60 (19)	205 (64)	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Anzahl (N) ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w], %	Studienabbrecher n (%)	Kariesprävalenz ^b zu Studienbeginn n (%)	Sozio-ökonomisches Setting
Song 2010						
Interventionsgruppe (FL)	250	3 bis 6 (k. A.) ^k	k. A. ^l	37 (15 ^c)	91 ^c (36,5 ^m)	–
Kontrollgruppe (PP)	250			41 (16 ^c)	87 ^c (34,7 ^m)	
Tickle_2016						
Interventionsgruppe (FL + PM)	624	3,1 (0,53)	45 / 55	75 (12)	0	–
Kontrollgruppe (PM)	624	3,1 (0,53)	47 / 53	77 (12)	0	
Weintraub 2006						
Interventionsgruppe A (FL 2-mal jährl. + PM)	126	1,8 (0,6) ⁱ	47 ^{c,i} / 53 ⁱ	39 (31 ^c)	0	„primär spanische und chinesische unterversorgte Population mit überwiegend geringem Einkommen“
Interventionsgruppe B (FL 1-mal jährl. + PM)	124			31 (25 ^c)	0	
Kontrollgruppe (PP + PM)	126			26 (21 ^c)	0	
Yang 2008^f						
Interventionsgruppe A (0,1 % FL)	38	3 ⁱ (k. A.) ⁱ	53 ^{c,i} / 47 ^{c,i}	1 (3 ^c)	10 ^c (26 ^m)	–
Interventionsgruppe B (0,5 % FL)	37			0	9 ^c (24 ^m)	
Kontrollgruppe (PP)	36			0	11 ^c (31 ^m)	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der randomisierten Kinder</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben: Anzahl der Kinder mit kariösen Läsionen</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: In der Publikation wird die Anzahl der Kinder mit einem dmf(s)-Index > 0 angegeben.</p> <p>e: nach Randomisierung: Ausschluss von 6 Kindern wegen umfangreichen Behandlungsbedarfs</p> <p>f: Weitere Vergleiche der Studie werden aufgrund der Verletzung der 70 %-Regel nicht dargestellt.</p> <p>g: In der Publikation wird die Anzahl der Kinder mit einem dmf(t)-Index > 0 angegeben.</p> <p>h: Aufgrund der für den vorliegenden Bericht irrelevanten Intervention der 4. Studiengruppe werden nur die hier aufgeführten 3 Gruppen dargestellt.</p> <p>i: Angabe für alle Studienarme der Studie gemeinsam (k. A. für die einzelnen Studienarme vorhanden)</p> <p>j: 95 %-KI</p> <p>k: Angabe aus Einschlusskriterien entnommen, keine Angabe zu Baseline-Daten verfügbar</p> <p>l: Verhältnis Jungen:Mädchen entspricht 1,15:1</p> <p>m: in der Publikation als Inzidenzrate beschrieben; Annahme, dass es sich um die Prävalenz zur Baseline handelt</p> <p>dmf(s): Decayed missing filled Surface(s); dmf(t): Decayed missing filled Tooth / Teeth; FL: Fluoridlack;</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; N: Anzahl randomisierter Kinder; n: Anzahl ausgewerteter Kinder; MW: Mittelwert; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta</p>

Anschließend folgt eine Beschreibung der durchgeführten Interventionen inklusive Angaben zur Höhe der verwendeten F^- -Konzentration des Lacks, zum Ablauf der Applikation sowie zu eventuell erfolgter weiterer PM bzw. zusätzlicher F^- -Quellen und der Kontrolle (siehe dazu auch Tabelle 14).

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Agouropoulos 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluor Protector ▪ 1000 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ 0,2 ml auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung, relative Trockenlegung, Dauer insgesamt 2 Min. <u>Hinweise:</u> Verzicht auf Zähneputzen bis zum nächsten Tag, konservierende Therapie, wenn notwendig</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliches supervidiertes Zähneputzen mit 1000 ppm fluoridierter Zahnpasta in der Schule nach Frühstück oder Mittagessen durch Lehrer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PL ▪ halbjährlich ▪ gleiches Vorgehen wie in Interventionsgruppe <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliches supervidiertes Zähneputzen mit 1000 ppm fluoridierter Zahnpasta in der Schule nach Frühstück oder Mittagessen durch Lehrer 	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ umfassende MGS mit Mundhygieneinformationen und Ernährungsberatung für Lehrer und Kinder, halbjährlich ▪ MGS der Eltern durch Lehrer + schriftliche Information zur Mundhygiene ▪ kostenlose Zahnbürste für den Gebrauch in der Schule <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <p>-</p>
Anderson 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ auf die bukkalen Zahnoberflächen <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung mit Zahnbürste ohne Zahnpasta; relative Trockenlegung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ standardisierte MGS mit Informationen zu Zahnputztechnik, fluoridhaltiger Zahnpasta, Ernährung und Zuckerfrequenz, jährlich ▪ kostenlose Zahnbürste und Zahnpasta (1000 bis 1450 ppm F⁻) <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <p>-</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Autio-Gold 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ zu Studienbeginn und nach 4 Monaten ▪ auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf in Klinik:</u> relative Trockenlegung, Lufttrocknung</p> <p><u>Ablauf in Schulen:</u> nur relative Trockenlegung</p> <p><u>Hinweise:</u> für 2 Stunden nicht trinken, für 4 Stunden nicht essen, für 24 Stunden kein hartes Essen, Zähneputzen erst am nächsten Morgen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<p><u>in der Studie:</u></p> <p>-</p> <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl 0,80 mg F⁻/l
Frostell 1991^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung inkl. IR-Pflege, Splg. mit Wasser, Applikation des Lacks auf alle Zähne, Einwirkzeit: 2 Min.; erneute Mundspülung mit Wasser und ggfs. erneute Applikation, wenn nicht alle Flächen mit Lack bedeckt waren, Absprühen der Zähne mit Wasser</p> <p><u>Hinweise:</u> keine abrasive Nahrung und keine Zahnpflege bis zum nächsten Tag</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zugang zu fluoridierter Zahnpasta (was die „meisten Kinder“ nutzten), Fluoridtabletten und Mundspülungen

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Jiang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cleanpro White Varnish ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ auf alle Zähne ▪ halbjährlich + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gespräche zur Mundgesundheit und schriftliche Informationen zu Zahndurchbruch, -pflege, Ernährung, kurze Information zu ECC und Hinweis auf regelmäßigen Zahnarztbesuch, zusätzlich: Zahnputz-demonstration am Modell und Hands-on-Zahnputztraining der Eltern mit ihrem Kind ▪ Remotivation bei jedem Follow-up-Termin 	A: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (Zahnpasta ohne F⁻) ▪ auf alle Zähne ▪ halbjährlich + <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGS (siehe Interventionsgruppe) ▪ Remotivation bei jedem Follow-up Termin B: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-maliges Gespräch zur Mundgesundheit zu Studienbeginn und schriftliche Informationen zum Zahndurchbruch (siehe Interventionsgruppe) 	<u>in der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kostenlose Zahnbürste <u>außerhalb der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl
Lawrence 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraflor ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ 0,3–0,5 ml auf alle Zahnoberflächen ▪ halbjährlich <u>Ablauf:</u> ohne vorherige Trocknung der Zähne <u>Hinweise:</u> schriftliche Information für die Eltern zur Fluoridapplikation mit Verhaltenshinweisen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<u>in der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beratung der Eltern zur Zahnpflege und Kariesprävention, jährlich ▪ kostenlose Zahnbürste <u>außerhalb der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> -

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
<p>Memarpour 2015^b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DuraShield ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ auf alle Zahnoberflächen ▪ alle 4 Monate <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationen zu Einflussfaktoren der Karies, Ernährungshinweise, Erläuterung zur Bedeutung der Milchzähne, Motivationsgespräch und Möglichkeit zur Beantwortung von Fragen bei jedem Besuch <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung, relative Trockenlegung, Einwirkzeit: 1 Minute</p> <p><u>Hinweise:</u> kein Zähneputzen, keine abrasive Nahrung am Tag der Applikation</p> <p>Wiedervorstellung alle 3 Wochen innerhalb der ersten 3 Monate zur Überprüfung der Umsetzung der MHI</p>	<p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationsgespräche und Remotivation zur Baseline und nach 4, 8 und 12 Monaten <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationsbroschüre zu Einflussfaktoren der ECC, Ernährungsberatung, MHI zu Beginn der Studie <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiedervorstellung alle 3 Wochen innerhalb der ersten 3 Monate zur Überprüfung der Umsetzung der MHI <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (wasserbasierte, eingefärbte Lösung, geruchs- und geschmackslos) ▪ alle 4 Monate 	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kostenlose Zahnbürste <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl: < 0,7 ppm F⁻

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Memarpour 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DuraShield ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung, relative Trockenlegung, Einwirkzeit 1 Minute</p> <p><u>Hinweise:</u> keine abrasive Nahrung, kein Zähneputzen am Tag der Applikation</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGS: Zahnbürste und Informations-Broschüre zu Einflussfaktoren der ECC, Ernährungsberatung, MHI zu Beginn der Studie, mündliche Zahnpflegeinstruktionen und Zahnputztraining 	<p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (wasserbasierte, eingefärbte Lösung, geruchs- und geschmackslos) ▪ halbjährlich <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (wasserbasierte, eingefärbte Lösung, geruchs- und geschmackslos) ▪ halbjährlich <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGS (siehe Interventionsgruppe) 	<p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl (< 0,7 ppm F⁻)
Muñoz-Millán 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profluorid Varnish ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ 0,5 ml auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> relative Trockenlegung</p> <p><u>Hinweise:</u> kein Zähneputzen am Tag der Applikation und schriftliche Verhaltensempfehlung des Herstellers</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1-mal tägliches supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta (500 ppm F⁻) in der Vorschule 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PL (0,5 ml) auf alle Zahnflächen ▪ halbjährlich <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1-mal tägliches supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta (500 ppm F⁻) in der Vorschule 	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mündliche und schriftliche Schulungen /Broschüren / Poster mit Informationen zu Milchzähnen, Mundhygiene, Zahnputztechnik, Ernährung auf Gruppen-, Eltern- und Kinderebene (halbjährlich) ▪ kostenlose Zahnpasta (500 ppm F⁻) und Zahnbürste <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <p>-</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Oliveira 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ maximal erbsengroße Menge auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> PZR ohne F⁻, relative Trockenlegung, Lufttrocknung</p> <p><u>Hinweise:</u> keine abrasive Nahrung, kein Zähneputzen am Tag der Applikation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PL ▪ halbjährlich <p><u>Ablauf und Hinweise</u> wie in Interventionsgruppe</p>	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationen zur Mundgesundheit (Inhalte: Kariesätiologie, -prävention, tägliches Zähneputzen mit kleiner Menge fluoridhaltiger Zahnpasta, Reduktion zuckerhaltiger Zwischenmahlzeiten) vor Studienbeginn für mehrere Eltern gemeinsam ▪ Mundgesundheitsinformationen auf Individualebene und supervidiertes Zähneputzen, halbjährlich ▪ supervidiertes Zähneputzen durch die Eltern vor jeder Erhebung ▪ kostenlose Zahnpasta (1450 ppm F⁻) und Zahnbürste <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gegend mit TwFl

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Slade 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> Zahnreinigung mit fluoridfreier Zahnpasta, Trocknung mit absorbierenden Papierpads, Applikation von maximal 0,25 ml FL</p> <p><u>Hinweis:</u> kein Essen und Trinken für die ersten 30 Min. nach Applikation</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zum Zeitpunkt der 1. Applikation: ▪ Instruktionen für Eltern und Familienangehörige über Kariesentstehung – und -prävention, inklusive Ernährungsberatung und Zahnpflegehinweisen, Zahnputzdemonstration <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kostenlose Zahnbürste und Zahnpasta (450 ppm F⁻) und wiederverwendbare Wasserflasche ▪ Instruktion in Spielgruppen und Vorschulen: gleiche Information an Eltern und Familienangehörige <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Information an Eltern, Geschäftsinhaber, Gemeindevorsteher und Mitarbeiter im Gesundheitswesen hinsichtlich Mundgesundheit und Kariesprävention in verschiedenen Settings, zudem: Training der Mitarbeiter in Gesundheitszentren hinsichtlich der Diagnostik von oralen Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<p><u>in der Studie:</u></p> <p>-</p> <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl: ≥ 0,6 ppm F⁻ für 19 % der Kinder der Kontrollgruppe und für 8 % in der Interventionsgruppe

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Intervention)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Song 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluor Protector ▪ 1000 ppm F⁻ ▪ halbjährlich <p><u>Ablauf:</u> Reinigung der Zähne, Trockenlegung, Applikation mit Bürstchen</p> <p><u>Hinweis:</u> für 2 Stunden auf Essen und Trinken verzichten</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (Kochsalzlösung) ▪ halbjährlich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine
Tickle 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FL ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ auf alle Zähne <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kostenlose Zahnbürste und 50-ml-Tube 1450 ppm fluoridierte Zahnpasta 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. I. 	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ standardisierte schriftliche Information hinsichtlich optimaler Mundhygiene, Gebrauch von fluoridierter Zahnpasta und Einschränkung des Zuckerkonsums und regelmäßiger Zahnarztbesuche; halbjährlich <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <p>-</p>
Weintraub 2006	<p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ 0,1 ml/Kiefer auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf:</u> Trocknung der Zähne mit Gaze</p> <p><u>Hinweis:</u> kei- F⁻-haltige Zahnpasta am Tag der Applikation</p> <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duraphat ▪ 22 600 ppm F⁻ ▪ jährlich <p><u>Ablauf und Hinweise</u> wie unter A beschrieben</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebobehandlung (Applikationshäufigkeit unklar) <p><u>Ablauf:</u> Trayaufbau war derselbe wie in den Interventionsgruppen, aber es wurde die trockene Seite des Wattestäbchens zur Applikation benutzt</p>	<p><u>in der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Alter der Kinder individualisierte MHI der Eltern ▪ jährlich <p><u>außerhalb der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TwFl: ca. 1 ppm F⁻

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Kontrolle	Weitere Präventivmaßnahmen in allen Gruppen
Yang 2008	<p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulpdent ▪ 1000 ppm F⁻ ▪ halbjährlich ▪ auf alle Zahnflächen <p><u>Ablauf</u>: Trocknung der Zahnoberflächen mit Watterollen, 2-malige Applikation mit Wattestäbchen</p> <p><u>Hinweis</u>: ½ Stunde auf Essen und Trinken verzichten</p> <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laclede ▪ 0,5 % F⁻ <p><u>Ablauf</u> wie unter A beschrieben</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebopräparat (entionisiertes Wasser) <p><u>Ablauf</u> wie unter A beschrieben</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine
<p>a: Weitere Vergleiche der Studie konnten aufgrund zu hoher Lost-to-Follow-up-Raten nicht herangezogen werden. b: Der 4. Studienarm wurde aufgrund der für den vorliegenden Bericht irrelevanten Intervention nicht herangezogen. ECC: Early Childhood Caries; F⁻: Fluorid; FL: Fluoridlack; IR: Interdentalraum; k. I.: keine zusätzliche Intervention; l: Liter; MGS: Mundgesundheitschulung; MHI: Mundhygieneinstruktion; Min.: Minuten; PL: Placebolack; ppm: Parts per Million; Splg.: Spülung; TwFl: Trinkwasserfluoridierung</p>			

Zu den häufigsten PM zählte die MGS, die allerdings in unterschiedlicher Intensität, mit verschiedenen Inhalten, mündlich oder schriftlich, mit oder ohne Demonstration der richtigen Putztechnik am Modell bzw. am Kind durchgeführt und an unterschiedliche Adressaten (Kind, Eltern, Lehrer etc.) gerichtet sein konnte. Auch Zahnbürsten mit oder ohne Zahnpasta (in unterschiedlicher F⁻-Konzentration) wurden den Kindern in einigen Studien für den Zeitraum der Studienlaufzeit kostenfrei zur Verfügung gestellt. Supervidiertes tägliches Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta fand dagegen nur in 2 Studien jeweils in beiden Studienarmen statt [15,22].

In den meisten Studien waren die angebotenen PM in beiden Vergleichen hinsichtlich Inhalt und Umfang identisch. Ausnahmen bildeten die folgenden Vergleiche: In der Studie Slade 2011 [24] wurden FL und PM gegen keine zusätzliche Intervention verglichen. Tickle et al. [27] sowie ein Gruppenvergleich von Jiang et al. [18] untersuchte FL und PM gegen jeweils eine PM mit geringerem inhaltlichen bzw. zeitlichen Umfang. In einem Gruppenvergleich der Studie Memarpour 2015 [20] und in der Studie Memarpour 2016 [21] wurden FL und eine PM gegen ein PP verglichen. In einem weiteren Gruppenvergleich der Studie Memarpour 2015, in dem FL und PM gegen eine PM verglichen wurde, schien es wahrscheinlich, dass die in Interventions- und Kontrollgruppe angebotenen PM hinsichtlich Umfang und Inhalt nicht identisch waren.

Im Rahmen der Studie und / oder durch fluoridiertes Trinkwasser im Studiengebiet hatten die Kinder in den meisten Studien Zugang zu weiteren Fluoridquellen, entweder durch das Bereitstellen fluoridierter Zahnpasta und / oder durch supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta (neben ggfs. zu Hause verwendeten Zahnpflegeprodukten). Nur in den Studien Slade 2011 und Tickle 2016 waren die zusätzlichen Fluoridquellen nicht in beiden Studienarmen identisch. In den Publikationen zu den Studien Lawrence 2008, Song 2010 und Yang 2008 wurden keine zusätzlichen Fluoridquellen erwähnt.

Nachfolgend sind Details zur Erhebung des Zahn- bzw. Mundgesundheitsstatus beschrieben sowie Angaben zur Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber zusammengefasst.

Tabelle 15: Details zur Erhebung und zur Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber

Studie	Angaben zur Erhebung	Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber
Agouropoulos 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ im Klassenzimmer ▪ Stiftleuchte, Mundspiegel, Parodontalsonde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,89$
Anderson 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in voll ausgestatteter Zahnklinik ▪ optimale Lichtbedingungen ▪ Mundspiegel, stumpfe Sonde, Lufttrocknung, wenn möglich ▪ vor Erhebung: Zahnreinigung mit Zahnbürste ohne Zahnpasta 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 49 EPE (Zahnärzte und Dentalhygieniker) ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,85^a$
Autio-Gold 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische und radiologische Erhebung ▪ Lufttrocknung zahnärztliche Sonde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 EPE ▪ Kalibrierung: Baseline: $\kappa = 0,71$ Studienende: $\kappa = 0,91$
Frostell 1991	<ul style="list-style-type: none"> ▪ radiologische Erhebung von Approximalkaries bei Verdacht ▪ keine Erhebung von Karies in permanenten Zähnen ▪ Mundspiegel, Sonde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Erhebung durch 2 EPE, radiologische Erhebung durch 1 EPE ▪ k. A. zur Kalibrierung
Jiang 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische visuelle Untersuchung ▪ stumpfe Sonde, Einweg-Mundspiegel, intraorales LED-Licht, Microbrush für die Entfernung von Belägen oder Speiseresten ▪ keine Lufttrocknung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 EPE ▪ Kalibrierung durchgeführt: k. A. zum Ergebnis
Lawrence 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regelmäßig in voll ausgestatteten Zahnkliniken, Ausnahmen: zur letzten Untersuchung für wenige Kinder in Schulen ▪ Ausschließlich klinische Erhebung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalibrierung der EPE ▪ $\kappa = 0,61$ bis $0,8$ in allen Erhebungsjahren
Memarpour 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnreinigung mit Fingerzahnbürste, Trocknung mit Watterollen und Luft ▪ Stirnlampe, Mundspiegel ▪ Messung der Initialläsion mit skaliertes Sonde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 EPE ▪ Kalibrierung durchgeführt: k. A. zum Ergebnis
Memarpour 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnreinigung mit Zahnbürste, Trocknung mit Watterollen und Luft ▪ Einwegmundspiegel, Stirnlampe, WHO-Sonde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,940$ bis 1 (für alle Follow-up-Untersuchungen)
Muñoz-Millán 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in speziell vorbereiteten Vorschulräumlichkeiten, künstliches Licht ▪ Zahnreinigung mit Zahnbürste vor Erhebung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 EPE ▪ Kalibrierung durchgeführt: k. A. zum Ergebnis
Oliveira 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ überwacht Zahnputzen in Zahnarztpraxis unter optimalen Lichtbedingungen ▪ nur klinische taktile und visuelle Erhebung, keine radiologische Erhebung ▪ WHO-Sonde, planer Mundspiegel, Lufttrocknung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 EPE, Kalibrierung durchgeführt, k. A. zum Ergebnis

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Details zur Erhebung und zur Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber (Fortsetzung)

Studie	Angaben zur Erhebung	Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber
Tickle 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausschließlich klinische visuelle Erhebung, keine radiologische Erhebung ▪ Mundspülen, Trocknung der Zähne mit Gaze/Watterollen vor Erhebung ▪ CPITN-Sonde zur Überprüfung von FV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,937$
Slade 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ beleuchteter Mundspiegel ▪ Trocknung der Zähne mit absorbierendem Papier ▪ parodontale Sonde zur Überprüfung arretierter Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mehrere EPE ▪ Kalibrierung: k. A. zum Ergebnis
Song 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mehrere EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,86$
Weintraub 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausschließlich klinische Erhebung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa = 0,96$
Yang 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ im Freien bei Tageslicht ▪ zahnärztliche Sonde, Mundspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 EPE ▪ Kalibrierung: $\kappa \geq 0,7$
<p>a: Entspricht dem Wert für ICDAS-Score 3-6. Ein separater Wert für ICDAS 0-6 wurde ebenfalls erhoben. CPITN: Community periodontal Index of Treatment Needs; EPE: Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber; FV: Fissurenversiegelungen; ICDAS: International Caries Detection and Assessment System; IR: Interdentalraum; κ = Kappa-Koeffizient; k. A.: keine Angabe; MHI: Mundhygieneinstruktion; NaF: Natriumfluorid; PL: Placebolack; TwFl: Trinkwasserfluoridierung; WHO: World Health Organization</p>		

Die Orte, an denen die Untersuchung der Kinder bzw. die Datenerhebung stattfanden, waren unterschiedlich und reichten von voll ausgestatteten Zahnkliniken mit optimalen Lichtbedingungen bis hin zur Untersuchung draußen bei Tageslicht. Zudem konnte in manchen Studien vor Erhebung eine Reinigung der Zähne (professionell oder durch überwacht Zähneputzen) durchgeführt werden, in anderen Studien wurde dies nicht berichtet. In den meisten Studien wurde ausschließlich eine visuelle bzw. taktile Untersuchung durchgeführt. Nur in 1 Studie wurden zur Erhebung von Approximalkaries zusätzlich Röntgenbilder gemacht, wenn dies als indiziert erachtet wurde [14].

In den meisten Studien wurde eine Kalibrierung der Endpunkterheberinnen bzw. Endpunkterheber durchgeführt. Der berichtete Kappa-Koeffizient lag zwischen 0,61 und 1. In 5 Studien wurde das Ergebnis der Kalibrierung nicht berichtet [18,20,22-24]. In 1 Studie fehlte die Angabe, ob eine Kalibrierung durchgeführt worden war [14].

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 16 dargestellt. Die Einschätzung zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial findet sich in den jeweiligen Unterkapiteln zu A3.3.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkt-übergreifendes Verzerrungspotenzial
			Kind bzw. Eltern	Behandelnde Personen			
Agouropoulos 2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anderson 2016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Autio-Gold 2001	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Frostell 1991	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Jiang 2014	ja	ja	ja ^a / nein ^b	unklar	ja	ja	niedrig ^a / hoch ^b
Lawrence 2008	ja	ja	nein	nein	unklar ^c	nein ^d	hoch
Memarpour 2015	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Memarpour 2016	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Muñoz-Millán 2017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Oliveira 2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Slade 2011	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^e	hoch
Song 2010	unklar	unklar	ja	nein	ja	ja	hoch
Tickle 2016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Weintraub 2006	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Yang 2008	unklar	unklar	ja	nein	ja	ja	hoch

a: für den Vergleich FL + PM vs. PL + PM
 b: für den Vergleich FL + PM vs. 1-malige PM zu Studienbeginn
 c: Die Erhebung von Daten zu Notwendigkeit einer Behandlung in ITN und OHRqoL (inkl. Zahnschmerzen) wurden zwar erhoben, die Ergebnisse wurden jedoch nicht publiziert.
 d: Im Anschluss an die Clusterrandomisierung wurden die Gemeinden über ihre Zuteilung informiert. Ob der Einschluss der Kinder der jeweiligen Gemeinden in die Studie in Kenntnis der jeweiligen Gruppenzuteilung erfolgt, war unklar. Dadurch ist ein Selektionsbias möglich.
 e: Im Anschluss an die Clusterrandomisierung wurden die Gemeinden über ihre Zuteilung informiert. Der Einschluss der Kinder der jeweiligen Gemeinden in die Studie erfolgte in Kenntnis der jeweiligen Gruppenzuteilung. Dadurch ist ein Selektionsbias möglich.
 FL: Fluoridlack; inkl.: inklusive; ITN: Intubationsnarkose; OHRqoL: mundgesundheitsbezogene Lebensqualität; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Karies

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Karies

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Karies

Studie	Endpunkt- übergeifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunktherheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Agouropoulos 2014	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Anderson 2016	hoch	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
Autio-Gold 2001	hoch	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
Frostell 1991	hoch	nein	ja	unklar ^c	ja	hoch
Jiang 2014	niedrig ^d / hoch ^e	ja	ja	ja	ja	niedrig ^d / hoch ^e
Lawrence 2008	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Memarpour 2015	hoch	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
Memarpour 2016	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
Muñoz-Millán 2017	niedrig	ja	nein ^f	ja	ja	hoch
Oliveira 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Slade 2011	hoch	nein	ja ^g / nein ^{a, h}	ja	ja	hoch
Song 2010	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Tickle 2016	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Weintraub 2006	niedrig	ja	nein ⁱ	ja	ja	hoch
Yang 2008	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 b: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 c: keine Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen für den berichtsrelevanten Vergleich berichtet; ebenso fehlen Daten zu gefüllten Zahnflächen
 d: für den Vergleich FL + PM vs. PL + PM
 e: für den Vergleich FL + PM vs. 1-malige PM zu Studienbeginn
 f: hoher Anteil mittels LOCF ersetzter Werte (31 %)
 g: bezieht sich auf die Zuwachsrate des dmf(s)-Index
 h: bezieht sich auf das Kavitationsrisiko für gesunde bzw. initialkariöse Zahnflächen
 i: hoher Anteil mittels LOCF ersetzter Werte (20 %), darüber hinaus wurden in einer Sensitivitätsanalyse Werte mittels multipler Imputation ersetzt (25,5 %)
 dmf(s): Decayed missing filled Surface(s); FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

Ergebnisse zu Karies

Karieshäufigkeit

Kariesprävalenz

Zur Kariesprävalenz lagen 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Agouropoulos 2014, Anderson 2016, Song 2010; siehe dazu auch Tabelle 18). Aufgrund inhaltlicher Überlegungen wurde von der Durchführung einer Metaanalyse mit festen Effekten abgesehen. Im Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung und im Beta-Binomial-Modell zeigten sich nicht statistisch signifikante Ergebnisse (nicht

dargestellt). Für die qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse siehe Abbildung 2. In der qualitativen Zusammenfassung zeigten sich keine gleichgerichteten Effekte.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Kariesprävalenz (Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies)

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	n (%) Studienbeginn	n (%) Auswertungszeitpunkt	OR [95 %-KI]; p-Wert
Agouropoulos_2014 (2 Jahre)				
Intervention (FL + PM + sZ)	174 ^b	65 ^c (37,5)	113 ^c (64,8)	k. A. [k. A.];
Kontrolle (PL + PM + sZ)	154 ^b	58 ^c (37,8)	101 ^c (65,8)	n. s.
Anderson 2016 (2 Jahre)				
Intervention (FL + PM)	1231	11 (1)	128 (10,4)	k. A. [k. A.];
Kontrolle (PM)	1305	11 (1)	179 (13,7)	0,83 ^d
Song 2010 (2 Jahre)				
Intervention (FL)	213	91 ^c (36,5 ^e)	95 ^c (44,6 ^e)	k. A. [k. A.];
Kontrolle (PP)	209	87 ^c (34,7 ^e)	119 ^c (56,8 ^e)	k. A.

a: Anzahl der Kinder, 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: Anzahl der Kinder mit dmf(s) > 0
 c: eigene Berechnung
 d: logistische Regression mit Berücksichtigung der Clusterstruktur
 e: Obwohl in der Publikation als Inzidenz bzw. Inzidenzrate bezeichnet, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Prävalenz zur Baseline bzw. zum Auswertungszeitpunkt handelt.
 dmf(s): Decayed missing filled Surface(s); FL: Fluoridlack; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Kinder; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; n. s.: nicht statistisch signifikant; OR: Odds Ratio; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta

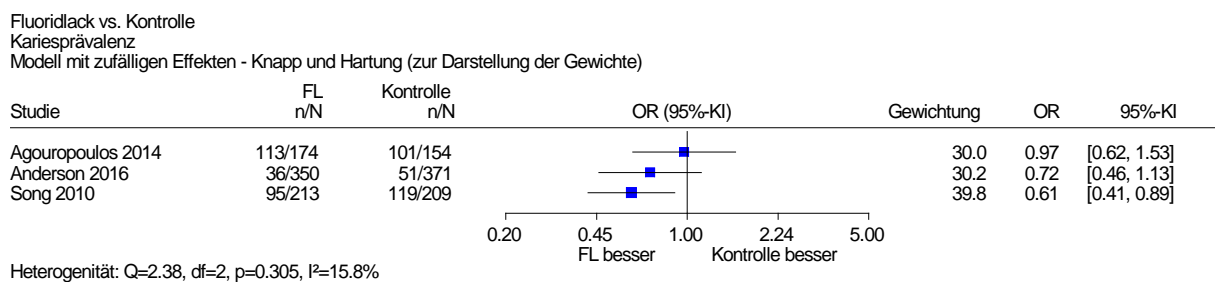


Abbildung 2: Forest Plot zur Kariesprävalenz

Kariesinzidenz

Zur Kariesinzidenz lagen Daten aus 8 Studien bzw. insgesamt 12 Gruppenvergleichen vor (Jiang 2014, Lawrence 2014, Memarpour 2016, Muñoz-Millán 2017, Oliveira 2014, Tickle 2016, Weintraub 2006 und Yang 2008). Dabei wurde die Ergebnissicherheit von 2 Vergleichen als hoch eingeschätzt [18,23], siehe dazu auch Tabelle 17. Tabelle 19 und Tabelle 20 zeigen die Ergebnisse der Kinder, die zu Studienbeginn kariesfrei waren und im Studienverlauf kariöse

Läsionen entwickelten, bzw. die Anzahl der Kinder mit neuen kariösen Läsionen. Die Ergebnisse beider Operationalisierungen wurden in einer quantitativen Zusammenfassung gemeinsam betrachtet. Das Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung und das Beta-Binomial-Modell zeigten nicht statistisch signifikante Ergebnisse (nicht dargestellt). Der Pool aller Studien zeigte heterogene Ergebnisse. Sowohl die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch der Pool aller Studien zeigten keine gleichgerichteten Effekte (siehe Abbildung 3). In der Analyse wurden auch andere Aufteilungen der Ergebnisse der Studienarme 3-armiger Studien untersucht. Dabei zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

Es war kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zwischen den Studien erklärbar wäre. Zur besseren Beurteilung wurde eine Verschiebungsprüfung durchgeführt, die durch betragsmäßige Verkleinerung eines extremen Effektschätzers zu einer statistisch nicht mehr signifikant heterogenen Situation führte, das heißt einer Situation, in der der p-Wert des Interaktionstests den Wert 0,05 annahm (siehe Abbildung 4). Hierzu wurde der Effekt durch eine Reduzierung der Fälle der Kontrollgruppe verkleinert. Der auf Basis dieser artifiziellen Situation berechnete Gesamtschätzer war statistisch signifikant ($p = 0,019$).

Tabelle 19: Ergebnisse zur Kariesinzidenz (Anzahl der zu Studienbeginn kariesfreien Kinder, die im Studienverlauf Karies entwickelten)

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Kinder mit Ereignissen		N	Kinder mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Jiang 2014 (2 Jahre)									
FL + PM vs. PL + PM	137	14	10,2	144	10	6,9	k. A.	[k. A.]	k. A.
FL + PM vs. 1-mal PM				134	11	8,2	k. A.	[k. A.]	k. A.
Memarpour 2016 (1 Jahr)									
FL + PM vs. PP	87	1	1 ^a	88	29	33 ^a	k. A.	[k. A.]	k. A.
FL + PM vs. PP + PM				85	4	5 ^a	k. A.	[k. A.]	k. A.
Muñoz-Millán 2017 (2 Jahre)									
FL + PM + sZ vs. PL + PM + sZ	131	59	45,0	144	80	55,6	k. A.	[k. A.]	0,81 ^b
Tickle 2016 (3 Jahre)									
FL + PM vs. PM	549	187	34,1	547	213	38,9	0,81	[0,64; 1,04]	0,11 ^{c, d}
Weintraub 2006 (2 Jahre)									
FL 2-mal jährl. + PM vs. PM	126	14	11 ^a	126	42	33 ^a	3,8	[1,9; 7,6]	k. A.
FL 1-mal jährl. + PM vs. PM	124	23	19 ^a				2,2	[1,2; 4,1]	k. A.
a: eigene Berechnung b: χ^2 - Test c: logistische Regression d: adjustiert für Geschlecht, MDM FL: Fluoridlack; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDM: Multiple Deprivation Measure; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. s.: nicht statistisch signifikant, PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; OR: Odds Ratio; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; vs.: versus									

Tabelle 20: Ergebnisse zur Kariesinzidenz (Anzahl der Kinder mit neuen kariösen Läsionen)

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	n (%) Auswertungszeitpunkt	OR [95 %-KI]; p-Wert
Lawrence 2008 (2 Jahre)			
Intervention (FL + PM)	832	595 (72)	1,38 [0,80; 2,36];
Kontrolle (PM)	328	247 (75)	0,244 ^b
Oliveira 2014 (2 Jahre)			
Intervention (FL + PM)	91	34 (37)	k. A. [k. A.];
Kontrolle (PL + PM)	94	45 (48)	0,15 ^c
Yang 2008 (2 Jahre)			
Intervention A (0,1 % FL)	37	16 ^d (43)	k. A.
Intervention B (0,5 % FL)	37	12 ^d (32)	k. A.
Kontrolle (PP)	36	20 ^d (55)	

a: Anzahl der Kinder, 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: Regressionsmodell auf Basis von GEE adjustiert für Intra-Clusterrandomisierung
 c: χ^2 -Test
 d: eigene Berechnung
 FL: Fluoridlack; GEE: Generalized Estimating Equation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; PL: Placeblack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat

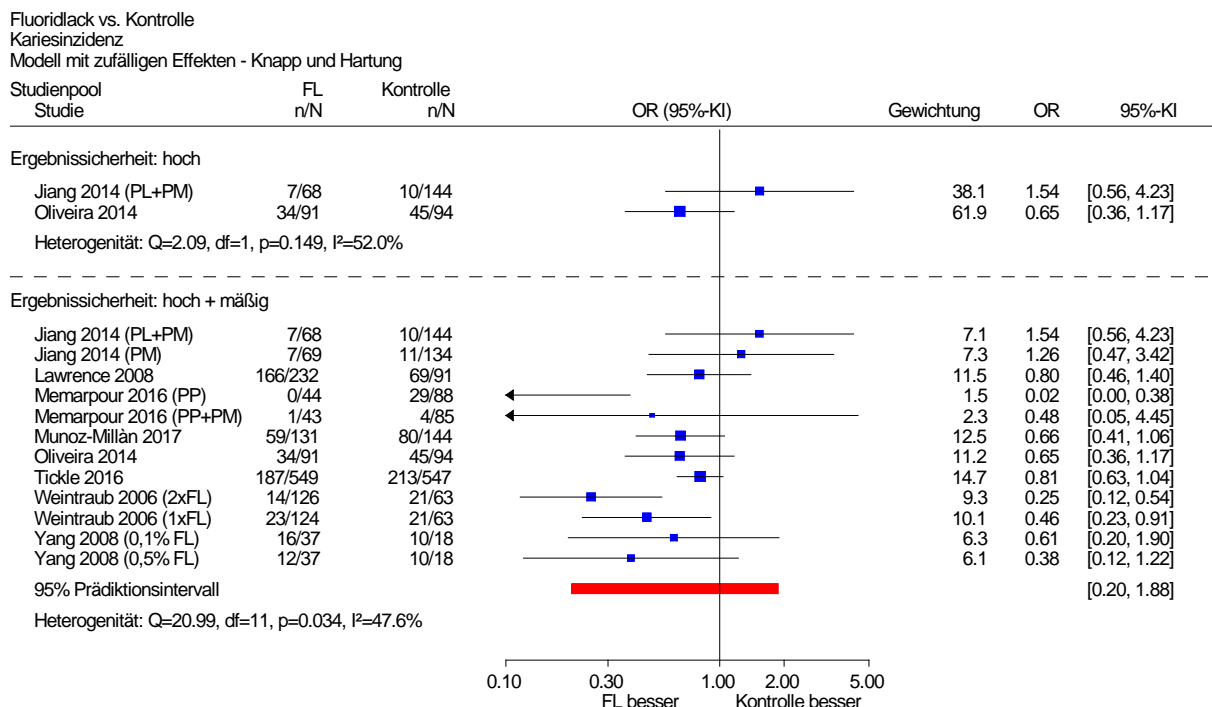


Abbildung 3: Forest Plot zur Kariesinzidenz

Fluoridlack vs. Kontrolle

Kariesinzidenz, Verschiebungsprüfung

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

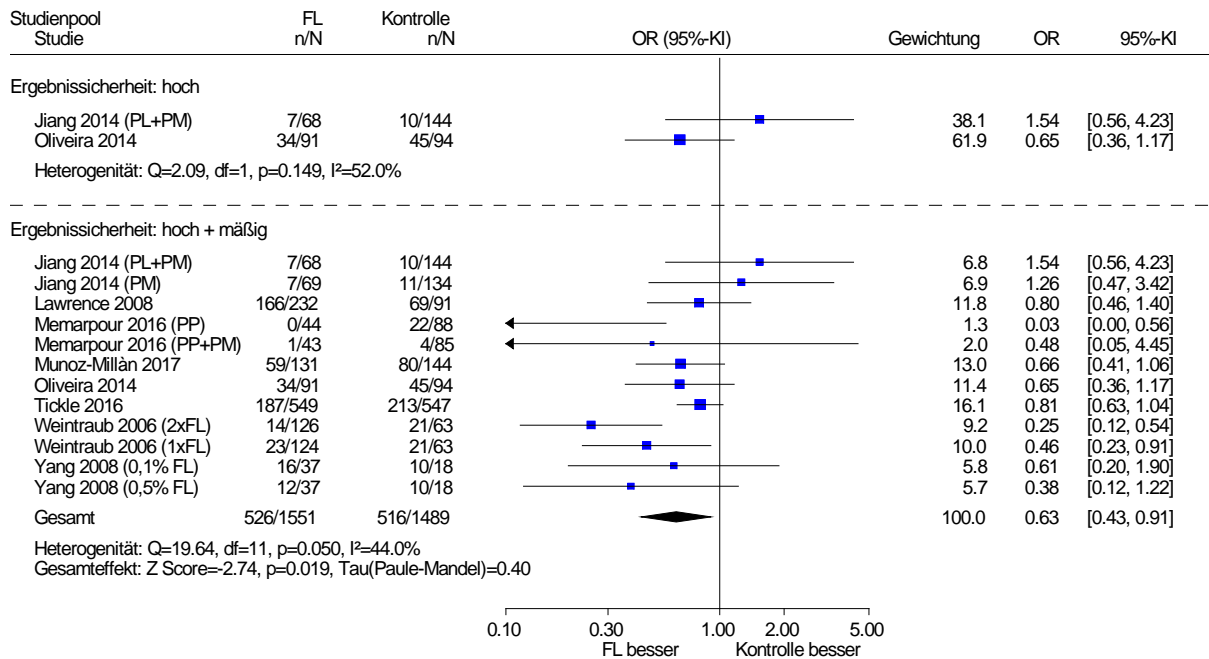


Abbildung 4: Forest Plot zur Kariesinzidenz, Verschiebungsprüfung

Kariesschweregrad

Mittlerer $dmf(t)$ -, mittlerer $dmf(s)$ -Index

Für den mittleren $dmf(t)$ -Index lagen Ergebnisse aus 7 Gruppenvergleichen bzw. 5 Studien vor (Autio-Gold 2001, Frostell 1991, Jiang 2014, Memarpour 2015, Muñoz-Millán 2017), siehe Tabelle 21. Für die Studie Lawrence 2008 lagen zum $dmf(t)$ -Index nur Baselinedaten vor, aber keine Daten zum Auswertungszeitpunkt. Die qualitative Ergebnissicherheit für einen Gruppenvergleich (aus Jiang 2014) konnte als hoch eingestuft werden. Für den mittleren $dmf(s)$ -Index lagen Ergebnisse aus weiteren 4 Studien vor (Agouropoulos 2014, Lawrence 2008, Oliveira 2014, Slade 2011). Hier wurde die qualitative Ergebnissicherheit von Oliveira 2014 als hoch eingestuft. Im Folgenden sind die insgesamt 4 Analysen dargestellt, die gegebenenfalls mithilfe eines Metaanalysemodells mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung zusammengefasst wurden:

- Abbildung 5a (Veränderungswerte): gemeinsame Betrachtung aller Veränderungswerte mittels SMD (kein statistisch signifikanter Effekt),
- Abbildung 5b (Endwerte): gemeinsame Betrachtung aller Endwerte mittels SMD (kein statistisch signifikanter Effekt),
- Abbildung 6a ($dmf(s)$ -Index): gemeinsame Betrachtung aller $dmf(s)$ -Indizes mittels MD (kein statistisch signifikanter Effekt) und
- Abbildung 6b ($dmf(t)$ -Index): gemeinsame Betrachtung aller $dmf(t)$ -Indizes mittels MD (heterogene Ergebnisse, keine gleichgerichteten Effekte).

Tabelle 21: Ergebnisse zum mittleren dmf(t)-Index

Studie (<i>Auswertungszeitpunkt</i>) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Autio-Gold 2001 (9 Monate)										
Intervention (FL)	59	1,63	(2,24)	1,68	(2,27)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,01 ^c
Kontrolle (k. I.)	83	2,07	(2,44)	2,57	(2,28)	k. A.	k. A.			
Frostell 1991 (2 Jahre)										
Intervention (FL)	93	3,63	k. A.	k. A.	k. A.	1,09	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle (k. I.)	113	4,43	k. A.	k. A.	k. A.	1,32	k. A.			
Jiang 2014 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	137	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,2	(0,9)	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle (PL + PM)	144	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,1	(0,5)			
Kontrolle (1- mal PM)	134	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,2	(1,0)			
Lawrence 2008 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	832	7,19	(0,22) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle (PM)	328	6,52	(0,34) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
Memarpour 2015 (1 Jahr)										
Intervention (FL + PM)	29	0	–	0,3	(0,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle (PP)	32	0	–	2	(2)	k. A.	k. A.			
Kontrolle (PM)	31	0	–	0,42	(0,99)	k. A.	k. A.			
Muñoz-Millán 2017 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM + sZ)	131	k. A.	k. A.	1,6	(2,4)	k. A.	k. A.	-0,5	[-1,1; 0,1]	0,107 ^e
Kontrolle (PL + PM + sZ)	144	k. A.	k. A.	2,1	(2,5)	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse zum mittleren dmf(t)-Index (Fortsetzung)

a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung

c: Mann-Whitney U-Test

d: Standardfehler

e: t-Test

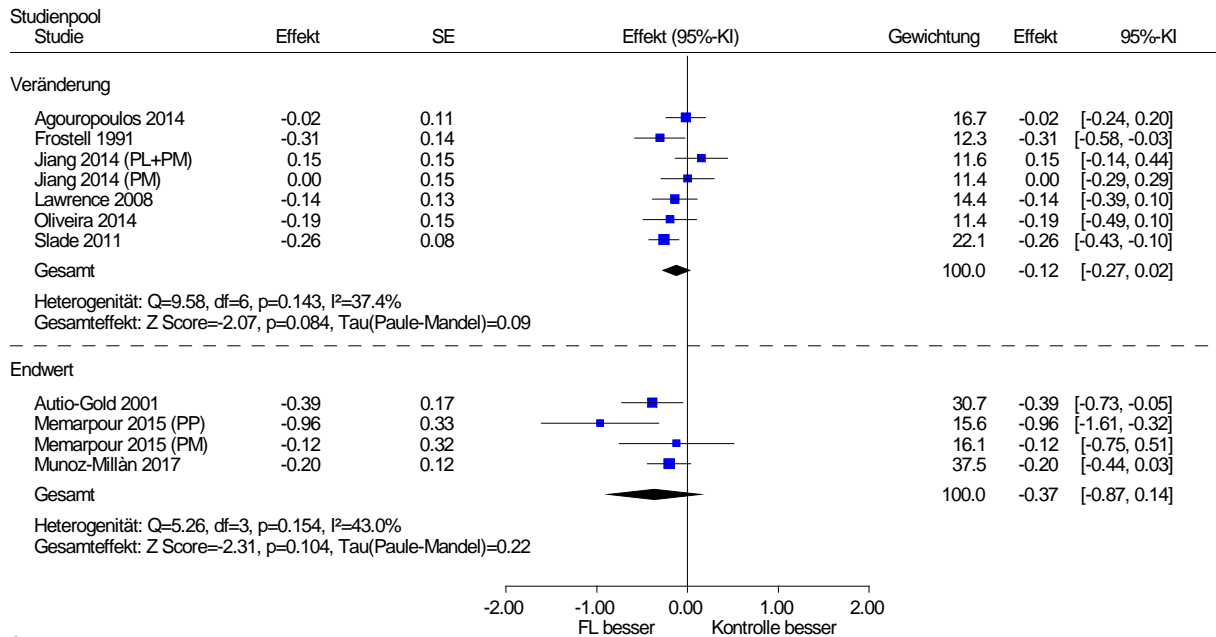
f: unklar, ob Standardfehler oder Standardabweichung

FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; vs.: versus

Tabelle 22: Ergebnisse zum mittleren dmf(s)-Index

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Agouropoulos 2014 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM + sZ)	174	3,1	(7,3)	5,8	(9,5)	2,9	(5,3)	k. A.	k. A.	0,82 ^c
Kontrolle (PL + PM + sZ)	154	2,5	(5,6)	5,5	(8,8)	3,0	(5,2)			
Lawrence 2008 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	832	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11,0 ^d	(0,52) ^e	-2,39 ^d	(2,04) ^f	0,241 ^g
Kontrolle (PM)	328	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13,48 ^d	(0,83) ^e			
Oliveira 2014 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	89	0,7	(1,7)	k. A.	k. A.	2,0	(4,0)	-0,8	[-2,0; 0,4]	0,19 ^h
Kontrolle (PL + PM)	92	1,2	(2,4)	k. A.	k. A.	2,8	(4,2)			
Slade 2011 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	344	4,9	[4,2; 5,6] ⁱ	k. A.	k. A.	7,3	[6,2; 8,4] ⁱ	-2,3	[-3,7; -0,8] ^j	k. A.
Kontrolle (k. I.)	322	4,6	[3,9; 5,2] ⁱ	k. A.	k. A.	9,6	[8,5; 10,7] ⁱ			
<p>a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: basierend auf den Änderungen verglichen zu Studienbeginn</p> <p>d: adjustiert bezüglich Alter, Gesamt dmf(t), Anzahl präkavierter Zahnflächen zu Baseline und Länge des Follow-ups</p> <p>e: unklar, ob Standardfehler oder SD</p> <p>f: Standardfehler</p> <p>g: Regressionsmodell auf Basis von GEE adjustiert für Intra-Clusterrandomisierung basierend auf den Änderungen verglichen zu Studienbeginn</p> <p>h: basierend auf den Werten zum Studienende</p> <p>i: 95 %-KI</p> <p>j: lineares Regressionsmodell unter Berücksichtigung des Alters des Kindes, dmf(s) zu Baseline sowie dem Stratum des Wohnortes, Ersetzung fehlender Werte mittels Imputation</p> <p>dmf(s): Decayed missing filled Surface(s); dmf(t): Decayed missing filled Tooth / Teeth; FL: Fluoridlack; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Kinder in der Auswertung aus ITT-Population; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; SD: Standardabweichung; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; vs.: versus</p>										

Fluoridlack vs. Kontrolle
 mittlerer dmf(s/t)-Index
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

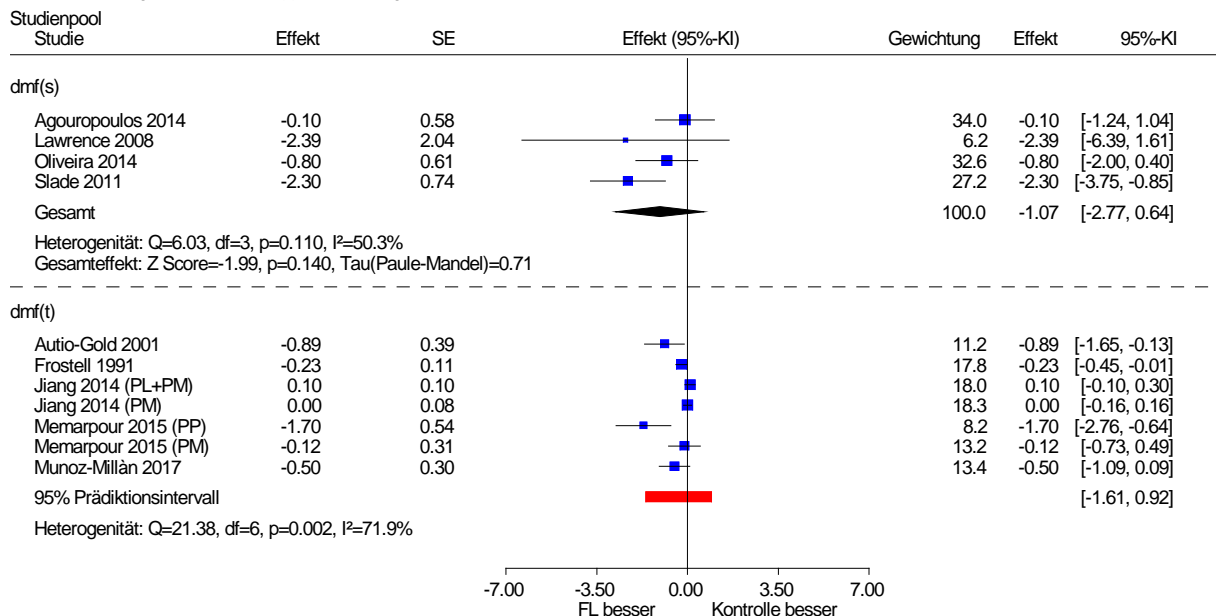


SD geschätzt bei Frostell 1991

a) gemeinsame Betrachtung von Veränderungswerten, b) gemeinsame Betrachtung von Endwerten, jeweils auf Basis von SMD

Abbildung 5: Forest Plot zum mittleren dmf(s/t)-Index

Fluoridlack vs. Kontrolle
 mittlerer dmf(s)-Index
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



SD geschätzt bei Frostell 1991

a) gemeinsame Betrachtung des dmf(s)-Index, b) gemeinsame Betrachtung des dmf(t)-Index, jeweils auf Basis von MD

Abbildung 6: Forest Plot zum mittleren dmf(s/t)-Index

Mittlerer $df(s)$ -Index

Zum Endpunkt $df(s)$ lagen Daten aus 1 dreiarmligen Studie vor (Weintraub 2006). Die qualitative Ergebnissicherheit war als mäßig eingestuft worden. Die Zusammenfassung mithilfe einer Metaanalyse mit festem Effekt zeigt Abbildung 7. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Gesamteffekt ($p = 0,004$).

Tabelle 23: Ergebnisse zum mittleren df(s)-Index

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Weintraub 2006 (2 Jahre)										
Intervention A (FL 2-mal/Jahr + PM)	93	0 ^c	(0°)	0,7	(1,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,003 ^{d, e}
Intervention B (FL 1-mal/Jahr + PM)	87	0 ^c	(0°)	0,7	(2,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,003 ^{e, f}
Kontrolle (PP + PM)	100	0 ^c	(0°)	1,7	(3,1)					
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung –es Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: Kinder waren bei Studieneinschluss kariesfrei.</p> <p>d: Intervention A versus Kontrolle, Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Zentrum</p> <p>e: multiple Imputation: $p < 0,034$</p> <p>f: Intervention B versus Kontrolle, Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Zentrum</p> <p>FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>										

Fluoridlack vs. Kontrolle

mittlerer dfs-Index

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

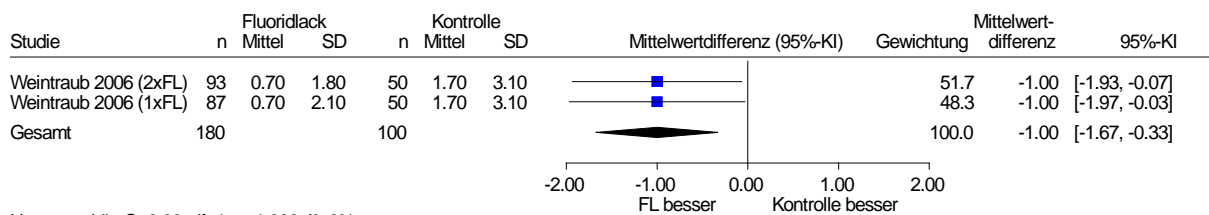


Abbildung 7: Forest Plot zum mittleren dfs-Index, auf Basis von MD

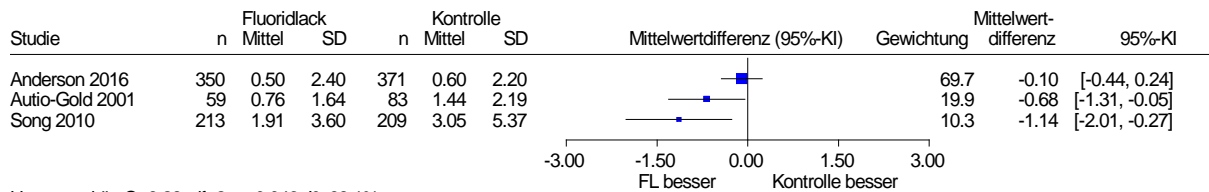
Mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen

Für die mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen pro Kind lagen insgesamt 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Anderson 2016, Autio-Gold 2001, Song 2010). Die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Abbildung 8 dargestellt. Der Pool der 3 Studien zeigte heterogene Ergebnisse und die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte keine gleichgerichteten Effekte.

Tabelle 24: Ergebnisse zur mittleren Anzahl kariöser Zahnflächen

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Anderson 2016 (3 Jahre)										
Intervention (PP + PM)	1231	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,5	(2,4)	k. A.	k. A.	0,69 ^c
Kontrolle (PM)	1305	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,6	(2,2)			
Autio-Gold 2001 (9 Monate)										
Intervention (FL)	59	1,98	(3,60)	0,76	(1,64)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^d
Kontrolle (k. I.)	83	2,00	(2,76)	1,44	(2,19)	k. A.	k. A.			
Song 2010 (2 Jahre)										
Intervention (FL)	213	2,19	(4,16 ^e)	4,23	(5,11 ^e)	1,91	(3,60 ^e)	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle (PP)	209	2,23	(4,07 ^e)	5,31	(5,96 ^e)	3,05	(5,37 ^e)			
<p>a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zu– Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: lineare Regression mit Berücksichtigung der Clusterstruktur</p> <p>d: Test unklar</p> <p>e: unklar, ob es sich um SE oder SD handelt</p> <p>FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Kinder in der Auswertung aus ITT-Population; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>										

Fluoridlack vs. Kontrolle
mittlere Anzahl kariöser Zahnflächen pro Kind, ICDAS 3-6
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.28$, $df=2$, $p=0.043$, $I^2=68.1\%$

Abbildung 8: Forest Plot zur mittleren Anzahl kariöser Zahnflächen

Subgruppenanalysen

Gemäß der Projektskizze war vorgesehen, die im Folgenden beschriebenen Faktoren hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation zu überprüfen. Zudem wurde das sozioökonomische Setting, ggfs. zusätzlich angebotene PM sowie die Konzentration des verwendeten FL auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht.

Geschlecht und Alter

In Muñoz-Millán 2017 wurde mithilfe einer logistischen Regression geprüft, ob Effektunterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen hinsichtlich der Kariesinzidenz nach 2 Jahren bestanden: Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Alter zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion (OR: 1,06; 95 %-KI: [0,64; 1,74]; $p = 0,832$ bzw. 1,01; [0,98; 1,06]; $p = 0,420$). Dabei blieb jedoch unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population verwendet wurde, wobei Letztere weniger als 70 % der randomisierten Kinder beinhaltete.

Da in den herangezogenen Studien keine separaten Angaben für Geschlecht oder Altersgruppen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorlagen, konnten keine eigenen Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Mundgesundheit zu Studienbeginn

Behandlungsbedürftige Karies

Für die Auswertung des potenziellen Risikofaktors Karies zu Studienbeginn lagen für die kariesfreien Kinder Ergebnisse aus 6 Studien vor (Weintraub 2006, Jiang 2014, Memarpour 2015, Memarpour 2016, Muñoz-Millán 2017, Tickle 2016) und für die Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies waren es Ergebnisse aus 7 Studien (Agouropoulos 2014, Autio-Gold 2001, Frostell 1991, Lawrence 2008, Oliveira 2014, Slade 2011 und Yang 2008). Es wurden 2 Subgruppen gebildet, wobei eine Gruppe die Studien, die ausschließlich kariesfreie Kinder (mit maximal Initialkaries) einschlossen, bildete. In der 2. Gruppe waren anteilig auch Kinder mit Karies eingeschlossen, wobei die Prävalenz zu Studienbeginn bis etwa 63 % reichte (gemittelt über beide Studienarme). 2 Studien dieser 2. Gruppe berichten statt einer Prävalenz die Anzahl der Kinder mit Karieserfahrung, die zwischen 38 % und 70 % lag [15,19] (gemittelt über jeweils beide Studienarme). In den Studien Autio-Gold 2001 und Frostell 1991 wurden Angaben zum dmf(s)- bzw. dmf(t)-Index zu Studienbeginn und in der

Studie Autio-Gold 2001 zusätzlich zur Anzahl der kariösen Zahnflächen zur Baseline gemacht [14,17], woraus hervorgeht, dass in beiden Studien Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies eingeschlossen waren, auch wenn der konkrete Anteil nicht angegeben wurde.

Dabei zeigte sich für die Kariesinzidenz kein Beleg für eine Interaktion. Für die verschiedenen Vorgehensweisen zur Bewertung des Kariesschweregrades zeigten sich Belege für Interaktionen für die Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index sowie für den mittleren dmf(t)-Index (Modell mit festem Effekt, siehe Abbildung 9).

In einem 2. Schritt wurde für diese beiden Auswertungen geprüft, ob zwischen den Subgruppen ein relevanter Unterschied zugunsten einer Subgruppe erkennbar war: In einem Metaanalysemodell mit zufälligem Effekt (Knapp-Hartung) ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies für die Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index (SMD: $-0,19$; 95 %-KI: $[-0,33; -0,05]$; $p = 0,021$), in der Gruppe mit Kindern ohne behandlungsbedürftige Karies zu Studienbeginn war der Effekt nicht statistisch signifikant, siehe Abbildung 10.

Für den mittleren dmf(t)-Index lagen in der Gruppe der Studien, die Kinder mit behandlungsbedürftiger Karies einschlossen, 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Diese beiden Studien zeigten jeweils statistisch signifikante Ergebnisse und gleichgerichtete Effekte, siehe Abbildung 11. Die Ergebnisse der Studien, die ausschließlich Kinder ohne behandlungsbedürftige Karies einschlossen, waren heterogen und nicht gleichgerichtet.

In den Analysen beider Auswertungen waren jedoch jeweils die Ergebnisse der Studie Jiang 2014 auffällig: Bei der Analyse zu den Veränderungswerten des dmf(s/t)-Index bildeten ausschließlich die beiden Gruppenvergleiche von Jiang 2014 den Pool mit Ergebnissen von Studien mit Kindern ohne behandlungsbedürftige Karies zu Studienbeginn und auch in der Analyse des mittleren dmf(t)-Index war die Studie Jiang 2014 mit Effekten ≥ 0 auffällig. Da keine weitere Studie Ergebnisse in einer vergleichbaren Größenordnung lieferte, wurde auf Basis dieser Datenlage von keiner relevanten Effektmodifikation durch die Prävalenz behandlungsbedürftiger Karies auf den Endpunkt Karies ausgegangen.

In der Gesamtschau wurde daher auf Basis dieser Ergebnisse von keiner relevanten Effektmodifikation aufgrund des Einschlusses von Kindern mit behandlungsbedürftiger Karies auf den Endpunkt Karies ausgegangen.

In den Publikationen der herangezogenen Studien lagen keine Subgruppenanalysen für den potenziellen Risikofaktor behandlungsbedürftige Karies vor.

Fluoridlack vs. Kontrolle
 mittlerer dmf(s/t)-Index, Veränderung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

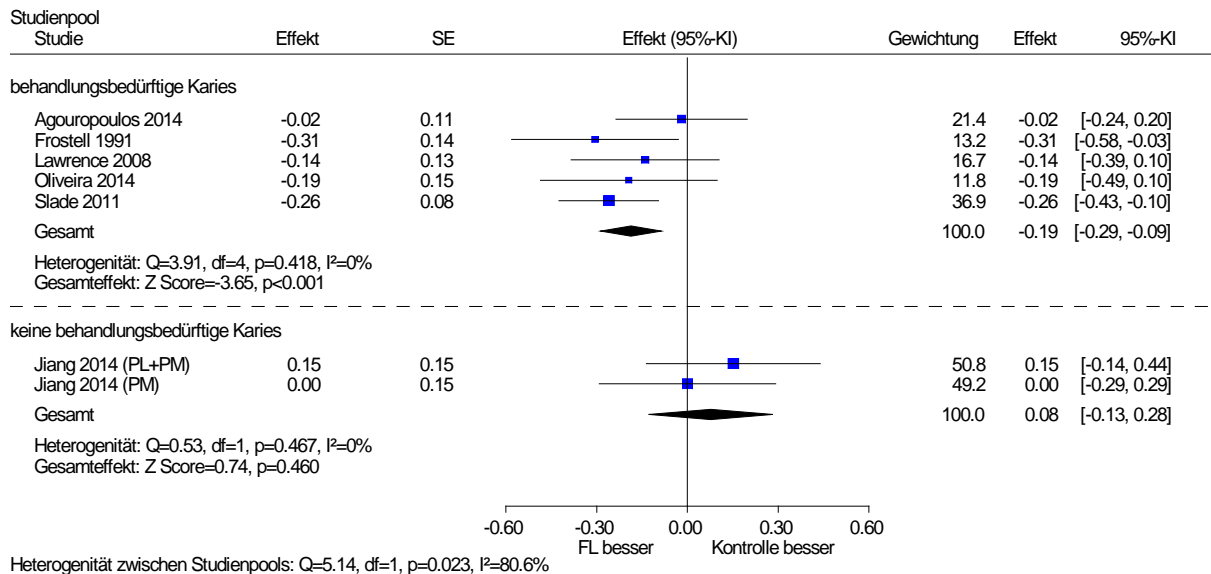


Abbildung 9: Forest Plot für den Interaktionstest, Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index

Fluoridlack vs. Kontrolle
 mittlerer dmf(s/t)-Index, Veränderung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

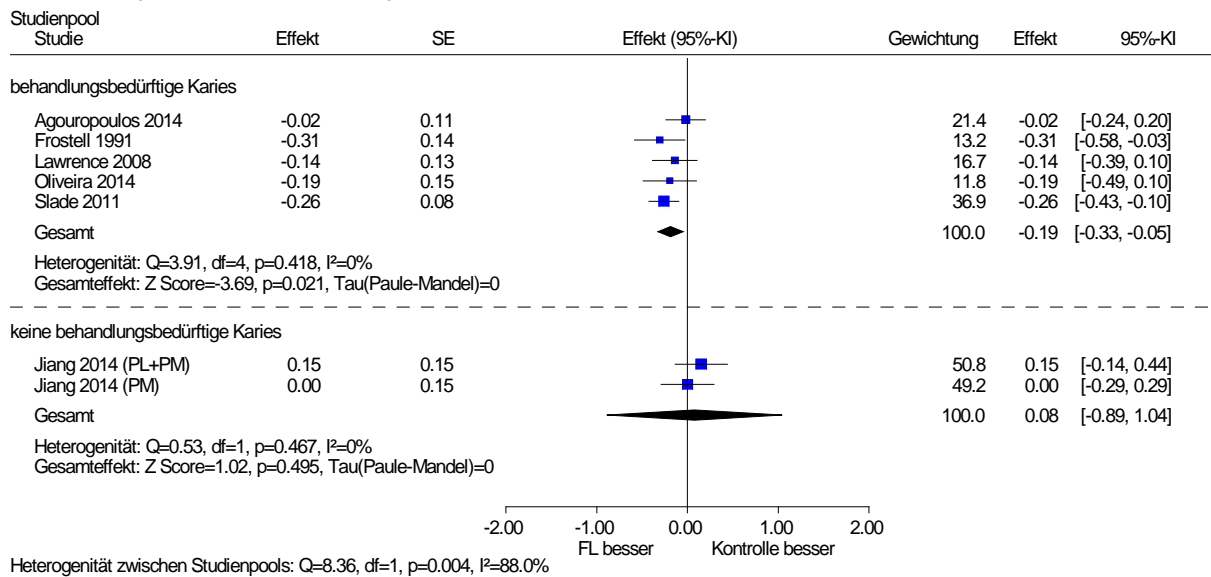


Abbildung 10: Forest Plot zur Subgruppenanalyse Kinder mit Karies zu Studienbeginn versus Kinder ohne Karies zu Studienbeginn, Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index

Fluoridlack vs. Kontrolle
 mittlerer dmf(s/t)-Index, dmf(t)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

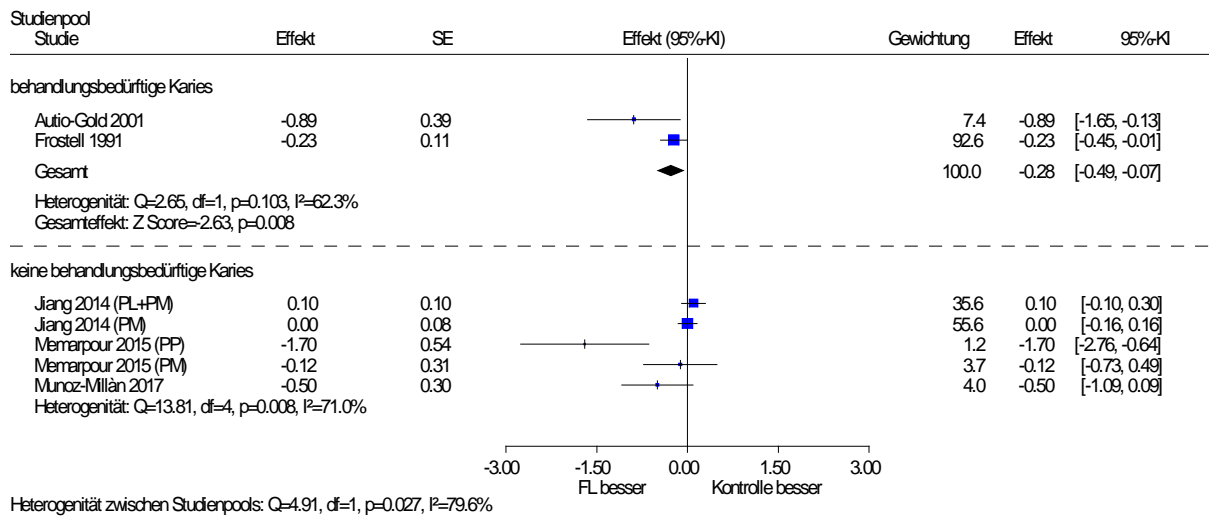


Abbildung 11: Forest Plot für den Interaktionstest, mittlerer dmf(t)-Index

Karierfahrung

Oliveira et al. hatten mithilfe des χ^2 -Tests post hoc einen möglichen Einfluss der Karierfahrung ($dmf(t) = 0$ versus $dmf(t) > 0$) zu Studienbeginn auf die Kariesinzidenz geprüft. Ein Interaktionstest wurde nicht durchgeführt, die berichteten Daten ließen keine eigenen Berechnungen zu.

In einer weiteren Publikation zur Studie Slade 2011 [25] wurde das Kavitationsrisiko von zu Studienbeginn gesunden bzw. initialkariösen Zahnflächen untersucht und der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe über das Maß des relativen Risikos (RR) miteinander verglichen, adjustiert für die Trinkwasserfluoridierung. Die Autoren stellen in ihrer Publikation eine Subgruppenanalyse der zu Studienbeginn gesunden Zahnflächen im Vergleich zu den zu Studienbeginn initialkariösen Flächen dar. Eine eigene Analyse zeigte keinen Beleg für eine Interaktion ($p = 0,078$), sodass die in der Publikation berichteten Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Folgenden nicht berichtet werden.

Mundhygiene zu Studienbeginn

Für die vorherige Risikoeinstufung, operationalisiert als Mundhygiene zu Studienbeginn und in den Studien erfasst über den OHI-S „gut bis mittel“ vs. „schlecht“ bzw. das Vorhandensein sichtbarer Plaque auf den Vestibulärflächen der oberen Schneidezähne, „ja“ vs. „nein“, untersuchten Muñoz-Millán et al. einen Einfluss auf die Kariesinzidenz mithilfe einer logistischen Regression. Es zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen (OR: 1,54; 95 %-KI: [0,82; 2,88]; $p = 0,177$ bzw. 0,92; [0,55; 1,58]; $p = 0,786$). Wie schon für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht blieb hier unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population diene. Für die

Berechnung eigener Subgruppenanalysen lagen keine entsprechenden Daten aus weiteren Studien vor.

Applikationsfrequenz

Für die Applikationsfrequenz lagen für die Frequenz 4 Monate Ergebnisse aus 2 Gruppenvergleichen vor (Autio-Gold 2001, Memarpour 2015), für die Frequenz 6 Monate Ergebnisse aus 13 Vergleichen und für die Frequenz 12 Monate Ergebnisse aus 1 Vergleich (Weintraub 2006). Es wurden daher 3 Subgruppen gebildet und für die Operationalisierungen Kariesinzidenz sowie Kariesschweregrad anhand des mittlerer dmf(s)-, mittleren dmf(t)-Index und die jeweiligen End- bzw. Veränderungswerte von dmf(s/t)-Index konnten Analysen berechnet werden.

Für die Kariesinzidenz zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion. Für den Kariesschweregrad lagen für die Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index und mittlerer dmf(s)-Index jeweils nur Studien mit einer Applikationsfrequenz von 6 Monaten vor, sodass hier keine Subgruppen gebildet werden konnten. Für die Endwerte des dmf(s/t)-Index zeigte sich im Interaktionstest kein Beleg für eine Interaktion. Für den mittleren dmf(t)-Index dagegen wurde ein Beleg für eine Interaktion abgeleitet (Metaanalyse mit festem Effekt, $p = 0,009$). Da sich diese Interaktion in den anderen Auswertungen zum Kariesschweregrad nicht fand, wurde in der Gesamtschau aller Operationalisierungen bzw. Auswertungen kein relevanter Einfluss der Applikationsfrequenz auf den Kariesschweregrad abgeleitet.

Sozioökonomisches Setting

Das vorherrschende sozioökonomische Setting wurde in einigen Publikationen explizit erwähnt und in diesen Fällen bis auf 1 Ausnahme als schwach bis mittel eingestuft. Für einen großen Teil der Studien jedoch blieb es unklar (siehe Tabelle 13). Da schwierig einzuschätzen war, inwiefern die Studienautorinnen und -autoren dieselben Kriterien für eine Eingruppierung in ein bestimmtes Setting angesetzt hatten und für die Studien ohne explizites Erwähnen des Settings unklar war, ob nicht auch hier ein relevanter Anteil der Kinder in ein niedriges bzw. mittleres sozioökonomisches Setting einzuordnen wäre, konnten keine trennscharfen Subgruppen gebildet werden und es wurde auf eine eigene Analyse verzichtet. Muñoz-Millán et al. prüften mithilfe eines logistischen Regressionsmodells den Einfluss des sozioökonomischen Settings auf die Kariesinzidenz. Es zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion ($p = 0,008$), jedoch wurden für die beiden Subgruppen (mittleres bis hohes bzw. niedriges sozioökonomisches Setting) keine separaten Effektschätzer berichtet. Muñoz-Millán et al. schlussfolgerten, dass sich die Kariesinzidenz umgekehrt proportional zum sozioökonomischen Setting verhielt. Auch in dieser Subgruppenanalyse der Studie blieb unklar, ob als Datengrundlage die ITT-Population oder die Per-Protocol-Population verwendet wurde, wobei Letztere weniger als 70 % der randomisierten Kinder beinhaltet. Es wurde daher kein relevanter Einfluss des sozioökonomischen Settings abgeleitet.

Zusätzlich angebotene PM

Für die ggfs. zusätzlich angebotenen PM lagen Daten aus insgesamt 8 Vergleichen zu identischen PM in beiden Studienarmen vor (siehe Tabelle 25) sowie Daten aus 5 Studien zu jeweils unterschiedlichen PM in beiden Studienarmen (siehe Tabelle 26). Zudem lagen Daten aus 3 Studien zu keiner zusätzlich angebotenen PM vor (Autio-Gold 2001, Frostell 1991 und Yang 2008, jeweils [FL vs. keine zusätzliche Intervention]).

Tabelle 25: Studien mit identischen PM in beiden Studienarmen

Studie	Intervention	Vergleich
Agouropoulos 2014	FL + PM + sZ	PL + PM + sZ
Jiang 2014	FL + PM	PL + PM
Lawrence 2008	FL + PM	PM
Memarpour 2016	FL + PM	PP + PM
Muñoz-Millán 2017	FL + PM + sZ	PL + PM + sZ
Oliveira 2014	FL + PM	PL + PM
Weintraub 2006	FL 1-mal jährlich + PM	PP + PM
	FL 2-mal jährlich + PM	PP + PM

FL: Fluoridlack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta

Tabelle 26: Studien mit jeweils unterschiedlichen PM in beiden Studienarmen

Studie	Intervention	Vergleich
Jiang 2014	FL + PM ^a	PM ^b
Memarpour 2015	FL + PM	PP
Memarpour 2016	FL + PM	PP
Slade 2011	FL + PM	k. I.
Tickle 2016	FL + PM ^c	PM ^d

a: regelmäßige Aufklärung zu Mundgesundheit und Zahndurchbruch, -pflege, Ernährung, kurze Information zu ECC und Hinweis auf regelmäßigen Zahnarztbesuch, zusätzlich: Zahnputz-Demonstration
 b: 1-maliges Gespräch zu Studienbeginn
 c: schriftliche Information hinsichtlich optimaler Mundhygiene, Gebrauch von fluoridierter Zahnpasta und Einschränkung des Zuckerkonsums und regelmäßiger Zahnarztbesuche; halbjährlich + kostenlose Zahnbürste und 50-ml-Tube 1450 ppm fluoridierte Zahnpasta
 d: wie c, ohne Zahnbürste und Zahnpasta
 FL: Fluoridlack; k. I.: keine zusätzliche Intervention; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; ppm: Parts per Million

Für die Kariesinzidenz zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion. Für die Karieshäufigkeit zeigte sich für den mittleren dmf(s)-Index ein Beleg für eine Interaktion ($p = 0,035$) der sich in den anderen Operationalisierungen bzw. Analysen zum Kariesschweregrad nicht bestätigte. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Karies kein Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Konzentration des FL

Um den Einfluss verschiedener Lackkonzentrationen zu überprüfen, wurden 2 Subgruppen gebildet: 2 Studien verwendeten eine Konzentration des FL mit bis zu 0,5 % F⁻ (Agouropoulos 2014, Yang 2008), die übrigen Studien verwendeten einen FL mit einer Konzentration von 5 % F⁻. Waren aufgrund der Datenlage Subgruppenanalysen durchführbar (Kariesinzidenz sowie Kariesschweregrad anhand der Veränderungswerte des dmf(s/t)-Index und mittlerer dmf(s)), zeigte sich kein Beleg für eine Interaktion.

Nutzaussage Karies

Für die Kariesinzidenz ergab sich (nach Verschiebungsprüfung in der Metaanalyse) ein statistisch signifikanter Effektschätzer. Dieses Ergebnis wird durch die Analyse einer Operationalisierung zum Kariesschweregrad gestützt. Somit konnte für den Endpunkt Karies ein Hinweis auf einen höheren Nutzen zugunsten der Intervention abgeleitet werden.

Ein relevanter Einfluss der geprüften potenziellen Effektmodifikatoren war nicht erkennbar.

Initialkaries

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Initialkaries

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Initialkaries ist in der folgenden Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Initialkaries

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Agouropoulos 2014	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Anderson 2016	hoch	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
Autio-Gold 2001	hoch	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch
Memarpour 2015	hoch	ja	nein ^{a, b}	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 b: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu Initialkaries

Inzidenz der Initialkaries

Zur Inzidenz von Initialkaries lagen Ergebnisse aus 1 Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit vor (Anderson 2016). Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse zur Anzahl der Kinder mit initialkariösen Läsionen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 28: Ergebnisse zur Inzidenz der Initialkaries (Anzahl der Kinder mit initialkariösen Läsionen)

Studie (Auswertungszeitpunkt) Behandlung	N ^a	n (%) Studienbeginn	n (%) Auswertungszeitpunkt	OR [95 %-KI]; p-Wert
Anderson 2016 (3 Jahre)				
Intervention (FL + PM)	1231	k. A.	141 (11,5)	1,22 ^b [0,95; 1,57] ^b ; 0,132 ^c
Kontrolle (PM)	1305	k. A.	125 (9,6)	
a: Anzahl der Kinder, 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: eigene Berechnung				
c: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [62])				
FL: Fluorid; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Kinder, n: Kinder mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PM: Präventivmaßnahme				

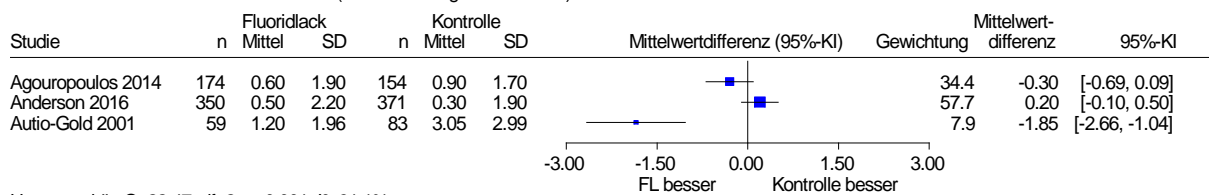
Mittlere Anzahl initialkariöser Läsionen

Für die mittlere Anzahl initialkariöser Läsionen pro Kind lagen insgesamt 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Agouropoulos 2014, Anderson 2016, Autio-Gold 2001). Der Pool der Studien zeigte heterogene Ergebnisse. Die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte keine gleichgerichteten Effekte (siehe Abbildung 12).

Tabelle 29: Ergebnisse zur mittleren Anzahl initialkariöser Läsionen

Studie (Auswertungszeitpunkt)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Agouropoulos 2014 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM + sZ)	174	0,6	(1,5)	1,2	(1,1)	0,6	(1,9)	k. A.	k. A.	0,12 ^c
Kontrolle (PL + PM + sZ)	154	0,5	(1,2)	1,4	(2,6)	0,9	(1,7)			
Anderson 2016 (3 Jahre)										
Intervention (FL + PM)	1231	k. A.	k. A.	k. A.	(k. A.)	0,5	(2,2)	k. A.	k. A.	0,68 ^d
Kontrolle (PM)	1305	k. A.	k. A.	k. A.	(k. A.)	0,3	(1,9)			
Autio-Gold 2001 (9 Monate)										
Intervention (FL)	59	7,00	(5,72)	1,20	(1,96)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001
Kontrolle (k. I.)	83	5,21	(3,96)	3,05	(2,99)	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: basierend auf den Änderungen verglichen zu Studienbeginn</p> <p>d: lineare Regression mit Berücksichtigung der Clusterstruktur</p> <p>FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Kinder in der Auswertung aus ITT-Population; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; vs.: versus</p>										

Fluoridlack vs. Kontrolle
mittlere Anzahl initialkariöser Läsionen, ICDAS 1-2
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=22.47$, $df=2$, $p<0.001$, $I^2=91.1\%$

Abbildung 12: Forest Plot zur mittleren Anzahl initialkariöser Läsionen

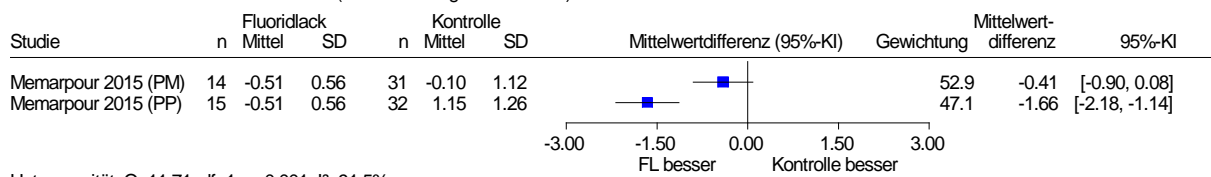
Größenveränderung der Initialläsion

Für die Größenveränderung der Initialläsionen lagen Ergebnisse aus 2 Vergleichen der Studie Memarpour 2015 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 30). Die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Abbildung 13. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet.

Tabelle 30: Ergebnisse zur Größenveränderung der Initialläsionen

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Memarpour 2015 (1 Jahr)										
Intervention (FL + PM)	29	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,51	(0,56)	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle A (PM)	31	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,10	(1,12)			
Kontrolle B (PP)	32	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,15	(1,26)	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>FL: Fluoridlack; k. A.: keine Angabe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Kinder in der Auswertung aus ITT-Population; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung</p>										

Fluoridlack vs. Kontrolle
Größenveränderung der Initialläsion
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=11.71$, $df=1$, $p<0.001$, $I^2=91.5\%$

Abbildung 13: Forest Plot zur Größenveränderung von Initialläsionen

Subgruppenanalysen

Gemäß Auftragskonkretisierung sollte die Prävalenz von (maximal) Initialläsionen als Faktor für eine mögliche Effektmodifikation untersucht werden. Je nach Operationalisierung lagen max. 4 Studien vor, sodass keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten. Auch in den Publikationen der eingeschlossenen Studien wurden keine entsprechenden Subgruppenanalysen berichtet.

Gesamtaussage Initialkaries

In der Gesamtschau konnte für den ergänzend dargestellten Endpunkt Initialkaries kein positiver oder negativer Effekt im Sinne eines Unterschieds zwischen FL und der üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden. Eine Nutzaussage kann nicht erfolgen, da die Initialkaries als Endpunkt keine direkte Patientenrelevanz aufweist.

A3.3.2 Vorzeitiger Zahnverlust

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu vorzeitigem Zahnverlust

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt vorzeitiger Zahnverlust

Studie	Endpunkt- überreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Agouropoulos 2014	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Muñoz-Millán 2017	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Tickle 2016	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
b: hoher Anteil mittels LOCF ersetzter Werte (31 %)
ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward

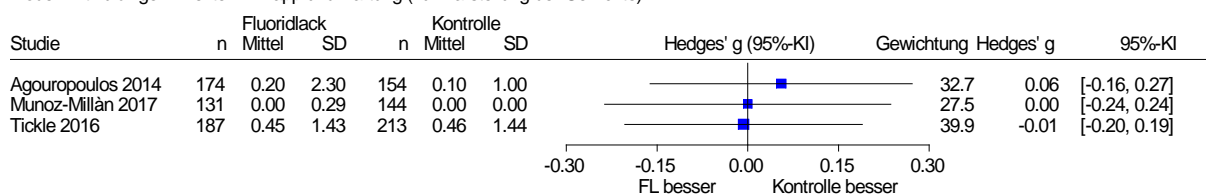
Ergebnisse zu vorzeitigem Zahnverlust

Für den Endpunkt vorzeitiger Zahnverlust lagen Ergebnisse mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien vor (vgl. Tabelle 32). Das Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung und das Beta-Binomial-Modell zeigten nicht statistisch signifikante Ergebnisse (nicht dargestellt) und die Effekte waren nicht gleichgerichtet. Die qualitative Zusammenfassung ist in Abbildung 14 dargestellt

Tabelle 32: Ergebnisse zum vorzeitigem Zahnverlust

Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studien- beginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	Diffe- renz	[95 %-KI]	P- Wert
Mittlere Anzahl fehlender Zahnflächen / Kind										
Agouropoulos 2014 (2 Jahre)										
Intervention FL + PM + sZ	174	0	(0)	0,2	(2,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontrolle PL + PM + sZ	154	0	(0)	0,1	(1,0)					
Mittlere Anzahl fehlender Zähne / Kind										
Muñoz-Millán 2017 (2 Jahre)										
Intervention FL + PM + sZ	131	0	(0)	0	[0,0; 0,1] ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,639 ^d
Kontrolle PL + PM + sZ	144	0	(0)	0	[0,0; 0,0] ^c					
Tickle 2016 (3 Jahre)										
Intervention FL + PM	187 ^e	k. A.	k. A.	0,45	(1,43)	k. A.	k. A.	-0,03	[-0,88; 0,82]	0,95 ^f
Kontrolle PM	213 ^e	k. A.	k. A.	0,46	(1,44)					
a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung c: 95 %-KI d: t-Test basierend auf den Werten zu Studienende e: Subgruppenanalyse: Anteil der Kinder, die im Studienverlauf Karies entwickelt haben f: Regressionskoeffizient im Negativ-Binomialmodell, adjustiert für Geschlecht, MDM FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MDM: Multiple Deprivation Measure; MW: Mittelwert; N: Zahl der Kinder in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht statistisch signifikant; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SD: Standardabweichung; vs.: versus										

Fluoridlack vs. Kontrolle
 Zahnverlust
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=0.19$, $df=2$, $p=0.907$, $I^2=0\%$

Abbildung 14: Forest Plot zum vorzeitigen Zahnverlust

Für die Bewertung der Anzahl der Kinder mit vorzeitigem Zahnverlust lagen Ergebnisse aus 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die Ergebnisse zeigt Tabelle 33.

Tabelle 33: Ergebnisse zur Anzahl der Kinder mit vorzeitigem Zahnverlust

Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N ^a	Kinder mit Ereignissen	N	Kinder mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
	n	%	n	%			
Tickle 2016 (3 Jahre)							
FL + PM vs. PM	549	21 3,8 ^b	547	28 5,1 ^b	0,74 ^b	[0,41; 1,31] ^b	0,305 ^c

a: Anzahl der Kinder, 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: eigene Berechnung
 c: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [62])
 FL: Fluoridlack; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder, OR: Odds Ratio; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

Nutzaussage vorzeitiger Zahnverlust

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt vorzeitiger Zahnverlust kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

A3.3.3 Zahnschmerzen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Zahnschmerzen

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Zahnschmerzen

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Oliveira 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Tickle 2016	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu Zahnschmerzen

Für den Endpunkt Zahnschmerzen lagen 2 Studien vor, eine davon mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit [23]. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 35. Das Metaanalysemodell mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung und das Beta-Binomial-Modell zeigten nicht statistisch signifikante Ergebnisse (nicht dargestellt). Die qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse ist in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse zu Zahnschmerzen

Studie (<i>Auswertungs- zeitpunkt</i>) Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Kinder mit Ereignissen	N	Kinder mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n %		n %			
Oliveira 2014 (2 Jahre)							
FL + PM vs. PL + PM	89	11 12,4	92	11 12,0	k. A.	k. A.	0,93 ^a
Tickle 2016 (3 Jahre)							
FL + PM vs. PM	549	106 19,3	547	120 21,9	0,97 ^b	[0,73; 1,28] ^b	0,81 ^c

a: χ^2 - Test
 b: IRR, eigene Berechnung aus Negativ-Binomialmodell (adjustiert für Geschlecht und MDM)
 c: Negativ-Binomialmodell (adjustiert für Geschlecht, MDM)
 FL: Fluoridlack; OR: Odds Ratio; IRR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;
 MDM: Multiple Deprivation Measure; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewertete Kinder; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

Fluoridlack vs. Kontrolle
Kinder mit Zahnschmerzen
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

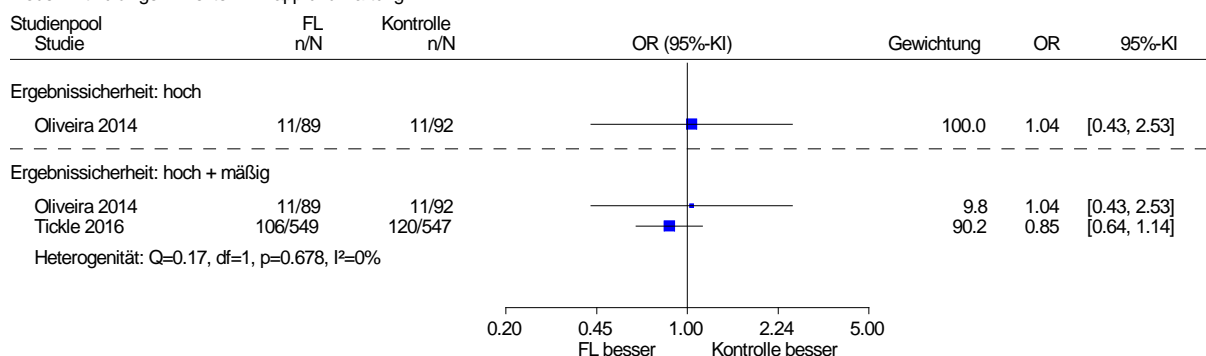


Abbildung 15: Forest Plot zu Zahnschmerzen

Nutzaussage Zahnschmerzen

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Zahnschmerzen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

A3.3.4 Dentaler Abszess

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dentalen Abszessen

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt dentaler Abszess

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Oliveira 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu dentalen Abszessen

Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurden in 1 Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit berichtet (Oliveira 2014). Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant und das 95 %-KI war so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Ergebnisse zur Anzahl der Kinder mit dentalem Abszess

Studie (Auswertungszeitpunkt) Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Kinder mit Ereignissen		N	Kinder mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Oliveira 2014 (2 Jahre)									
FL + PM vs. PL + PM	89	2	2,2	92	1	1,1	2,09 ^a	[0,19; 23,49] ^a	0,600 ^b

a: eigene Berechnung
 b: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [62])
 FL: Fluoridlack; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewertete Kinder; OR: Odds Ratio; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

Nutzaussage dentaler Abszess

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt dentaler Abszess kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

A3.3.5 Gingivitis

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gingivitis

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 38 dargestellt.

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gingivitis

Studie	Endpunkt- überreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Agouropoulos 2014	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu Gingivitis

Daten zum Endpunkt Gingivitis wurden in 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit erhoben [15]. Gingivitis war über den mittleren GBI operationalisiert. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant (siehe dazu Tabelle 39).

Tabelle 39: Ergebnisse zu Gingivitis

Studie (<i>Auswertungszeitpunkt</i>) Vergleich	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)	MD	95 %-KI	p-Wert
Agouropoulos 2014 (2 Jahre)										
Intervention (FL + PM + sZ)	174	0,07	(0,11)	0,10	(0,09)	k. A.	k. A.	-0,01 ^c	[-0,03; 0,01] ^c	0,391 ^d
Kontrolle (PL + PM + sZ)	154	0,07	(0,12)	0,11	(0,12)	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: eigene Berechnung, t-Test</p> <p>FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; MD: Mittelwertdifferenz; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; SD: Standardabweichung, sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; vs.: versus</p>										

Nutzaussage Gingivitis

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Gingivitis kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

A3.3.6 (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Agouropoulos 2014	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Anderson 2016	hoch	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
Jiang 2014	niedrig ^b / hoch ^c	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Lawrence 2008	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Memarpour 2016	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
Muñoz-Millán 2017	niedrig	ja	nein ^e	ja	ja	hoch
Oliveira 2014	niedrig	ja	ja	ja	nein ^f	hoch
Slade 2011	hoch	nein	unklar ^d	ja	ja	hoch
Song 2010	hoch	ja	nein ^e	ja	ja	hoch
Tickle 2016	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Weintraub 2006	niedrig	unklar	nein ^a	ja	ja	hoch

a: hoher Anteil an Kindern (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 b: für den Vergleich FL + PM vs. PL + PM
 c: für den Vergleich für den Vergleich FL + PM vs. 1-malige PM zu Studienbeginn
 d: unklar, für wie viele Kinder Angaben vorlagen
 e: hoher Anteil fehlender Werte am Studienende
 f: einziger Auswertungszeitpunkt 7 bis 10 Tage nach der Erstanwendung
 FL: Fluoridlack; ITT: Intention to treat; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; vs.: versus

Nur in der Studie Tickle 2016 [27] wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von einem mutmaßlichen Kausalzusammenhang mit der FL-Applikation systematisch erfasst. Es wurden im Vergleich zu den anderen Studien viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erhoben (7,2 % in der Interventionsgruppe und 5,9 % in der Kontrollgruppe). Es

zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diese Studie war als hoch eingestuft worden.

Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 41: Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Vergleich	(Schwer- wiegende) uner- wünschte Ereignisse	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
		N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	
Agouropoulos 2014 (2 Jahre)						
FL + PM + sZ vs. PL + PM + sZ	SUE	174	0	154	0	–
Anderson 2016 (3 Jahre)						
FL + PM vs. PM	SUE	1231	0	1305	0	–
Jiang 2014 (2 Jahre)						
FL + PM vs. A: PL + PM	UE	149	0	A: 152	0	–
B: 1-mal PM				B: 149	0	–
Lawrence 2008 (2 Jahre)						
FL + PM vs. PM	UE	915	1 ^a	360	0	k. A.
Memarpour 2016 (1 Jahr)						
FL + PM vs. A: PP	UE	100	0	100	0	–
FL + 95 %-KI. B: PP + PM				100	0	
Muñoz-Millán 2017 (2 Jahre)						
FL + PM + sZ vs. PL + PM + sZ	UE	131	0	144	0	–
Oliveira 2014 (2 Jahre)						
FL + PM vs. PL + PM	UE	89	0	92	1 ^b	k. A.
Slade 2011 (2 Jahre)						
FL + PM vs. k. I.	UE	344	0	322	0	–
Song 2010 (2 Jahre)						
FL vs. PP	UE	250	0	250	0	–
Tickle 2016 (3 Jahre)						
FL + PM vs. PM	SUE	624	45 (7,2) ^c	624	37 (5,9) ^d	0,83 [0,76;1,92] ^e ; 0,42 ^f
Weintraub 2006 (2 Jahre)						
A: FL 2-mal jährlich + PM vs. PP + PM	UE	126	1 ^g	126	0	–
B: FL 1-mal jährlich + PM vs. PP + PM		124	0			–

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

<p>a: allergische Reaktion auf Lanolin vermutet</p> <p>b: Mundbrennen</p> <p>c: Herzerkrankungen, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, chirurgische und medizinische Eingriffe, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</p> <p>d: vgl. c, aber keine Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Nieren und Harnwege</p> <p>e: IDR, eigene Berechnung aus Negativ-Binomialmodell adjustiert für Geschlecht und MDM</p> <p>f: Negativ-Binomialmodell (adjustiert für Geschlecht, MDM)</p> <p>g: Ulkus auf der Wange</p> <p>FL: Fluoridlack, IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; k. I.: keine zusätzliche Intervention; MDM: Multiple Deprivation Measure; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; PL: Placebolack; PM: Präventivmaßnahme; PP: Placebopräparat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sZ: regelmäßiges supervidiertes Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Nutzaussage (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden von FL im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen abgeleitet werden.

A3.3.7 Notwendigkeit einer Behandlung in ITN

Für den Endpunkt Notwendigkeit einer Behandlung in ITN wurden keine Daten berichtet.

A3.3.8 OHRQoL

Für den Endpunkt OHRQoL wurden keine Daten berichtet.

A3.3.9 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden für den Endpunkt Karies durchgeführt und sind an entsprechender Stelle (Abschnitte 4.5.1 und A3.3.1) dokumentiert.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 21 systematische Übersichten (davon 3 Leitlinien) identifiziert, die sich, zum Teil nur in Teilfragestellungen, mit der Applikation von FL im Milchgebiss auseinandersetzen. Mehrheitlich wird dabei, insbesondere für Kinder mit hohem Kariesrisiko, die Applikation von FL als wirksam im Vergleich zu keiner zusätzlichen Intervention eingestuft. 4 systematische Übersichten, die der vorliegenden Nutzenbewertung inhaltlich am nächsten erschienen, werden im Folgenden kurz diskutiert [63-66].

Sowohl im Cochrane Review von Marinho et al. [64] als auch in der Arbeit von Carvalho et al. [63] werden die Ergebnisse zum Kariesschweregrad durch das Effektmaß Preventive Fraction (PF) ausgedrückt. Dieses gibt den Anteil der Kinder wieder, die unter der Intervention keine Karies entwickeln, im Vergleich zum Anteil der Kinder, die in der Kontrollgruppe keine Karies entwickeln. Einmal wurde die PF auf Basis von gepoolten Daten separat für den d(m)f(s)-Index und den d(m)f(t)-Index berichtet [64] und einmal auf Primärstudienbasis [63]. Zudem wurden jeweils Ergebnisse zur Karieshäufigkeit berichtet, operationalisiert als Kariesinzidenz.

Obwohl die Fragestellung des Cochrane Reviews und die der vorliegenden Nutzenbewertung sehr ähnlich erscheinen, bestanden doch wesentliche Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien: So waren im Cochrane Review neben RCTs auch quasirandomisierte Studien eingeschlossen und durch die Publikation in 2013 konnten zahlreiche in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossene RCTs in der Arbeit von Marinho et al. aufgrund des späteren Publikationsdatums keine Berücksichtigung finden. Zudem bestanden Unterschiede insofern, als im Cochrane Review ausschließlich Dentinkaries erfasst wurde. Auch in der Akzeptanz von ergänzenden PM wie Zahnputzen oder dem Bereitstellen von fluoridierter Zahnpasta bestanden Diskrepanzen. Ferner bezog sich das Cochrane Review auf Kinder jeden Alters, sodass schließlich 14 der 22 eingeschlossenen Studien Kinder im Alter von > 6 Jahren umfassten. Marinho et al. leiteten aus Ergebnissen zur PF auf Basis gepoolter Daten zum d(m)f(s)-Index und zum d(m)f(t)-Index einen wesentlichen Vorteil für die Applikation mit FL im Vergleich zu einer Placeboapplikation bzw. keiner Intervention bei Milchzähnen ab (PF: 0,37; 95 %-KI: [0,24; 0,51]; $p < 0,001$ bei heterogener Datenlage bzw. 0,65; [0,48; 0,82]; $p < 0,001$, Datenlage ohne bedeutsame Heterogenität). Für die Anzahl der Kinder mit neuen kariösen Zähnen wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen berichtet (RR: 0,81; 95 %-KI: [0,62; 1,06]; $p = 0,13$ bei heterogener Datenlage). Daneben wurde keine Effektmodifikation der Faktoren Kariesschweregrad zu Studienbeginn, zusätzliche Fluoridexposition, der Lackapplikation vorgeschaltete Prophylaxemaßnahmen, F^- -Konzentration des FL und Applikationsfrequenz beobachtet. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und dem Effekt des FL-Behandlung wurde nicht geprüft.

In der Arbeit von Carvalho et al. [63] wurden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien aufgrund der hohen Heterogenität allein qualitativ zusammengefasst. Auch in dieser Arbeit waren neben RCTs auch quasirandomisierte Studien eingeschlossen. Hinsichtlich des Alters der Kinder und der Definition von (behandlungsbedürftiger) Karies entsprachen die Einschlusskriterien denjenigen der vorliegenden Nutzenbewertung. Auf der Basis von 3 RCTs und 5 weiteren Studien wurde eine Reduktion der mittleren Karieszuwachsrate zwischen 0,3 und 1,64 ohne Angabe des KI berichtet (Grundlage: dmf(s)-Index). Carvalho et al. schlussfolgerten, dass ein Vorteil von FL bei Kindern bis 6 Jahren gegenüber der üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen möglich sei, die Evidenzlage für eine abschließende Einschätzung jedoch nicht ausreichend war („no conclusive scientific evidence“). Ein Zusammenhang zwischen der Exposition weiterer Fluoridquellen und einer höheren PF wurde vermutet. Ein Zusammenhang zwischen Mundgesundheit zu Studienbeginn, Konzentration des FL sowie Applikationsfrequenz und dem Kariesschweregrad wurde durch Carvalho et al. nicht abgeleitet.

Hinsichtlich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse wurde in beiden Publikationen aufgrund der wenigen berichteten Ereignisse in den Primärstudien keine abschließende Einschätzung vorgenommen.

In 2 systematischen Übersichtsarbeiten wurde insbesondere der Einfluss der FL-Applikation auf initialkariöse Läsionen untersucht [65,66]. Gao et al. schlossen Ergebnisse zum prozentualen Anteil remineralisierter Initialläsionen von 4 RCTs ein. Die berichteten Ergebnisse dieser quantitativen Analyse sind jedoch nicht mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts vergleichbar, da einerseits nur 2 der 4 eingeschlossenen Studien Milchzähne untersuchten und andererseits 1 der beiden Milchzahnstudien ausschließlich Ergebnisse bereits nach 3 Monaten Nachbeobachtung lieferte [67]. Diese Nachbeobachtungsdauer erschien aufgrund der vergleichsweise langsamen Progression von Initialkaries hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu kurz, sodass in der vorliegenden Arbeit eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten gefordert wurde (siehe auch A4.3).

Auch Lenzi et al. [66] fassten die Ergebnisse von 3 Studien zur Veränderung der mittleren Anzahl initialkariöser Flächen unter FL-Applikation im Vergleich zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen quantitativ zusammen. 2 der 3 eingeschlossenen Studien untersuchten Milchzähne und waren dieselben, die auch in der Arbeit von Gao et al. herangezogen wurden. Aus oben genannten Gründen waren auch die in dieser Übersicht berichteten Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts vergleichbar.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die Fluoridlackapplikation im Milchgebiss wird in der nationalen und in den großen internationalen Leitlinien einheitlich für Kinder mit Kariesrisiko empfohlen [5,11,68-70]. Welche Faktoren genau die Grundlage für die Einschätzung des individuellen Kariesrisikos bilden, unterscheidet sich zwischen den Leitlinien. So erfolgt die Einstufung in den Leitlinien der American Dental Association (ADA) und aus Neuseeland in erster Linie in Abhängigkeit

von der Karieserfahrung der letzten 3 Jahre. Zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel das Mundhygiene- und Ernährungsverhalten sowie das sozioökonomische Setting werden für eine Gesamteinschätzung des Kariesrisikos mit aufgenommen. Dabei soll die Applikationshäufigkeit 2- bis 4-mal pro Jahr für Kinder mit moderatem bzw. hohem Kariesrisiko betragen. Keine Einigkeit scheint es dagegen für Kinder ohne spezielles Kariesrisiko zu geben: Während die deutsche S2k-Leitlinie [71] (derzeit in Überarbeitung) eine halbjährliche FL-Applikation nicht ausschließlich nur für Kinder mit hohem Kariesrisiko empfiehlt, sieht die ADA für Kinder mit geringem Kariesrisiko keinen Vorteil einer zusätzlichen FL-Applikation. Die neuseeländische Leitlinie [72] spricht für Kinder ohne hohes Kariesrisiko sogar explizit keine Empfehlung für eine FL-Applikation aus und befürwortet für Kinder mit hohem Kariesrisiko nur eine Applikationshäufigkeit von 2-mal pro Jahr. Die irische und die amerikanische Leitlinie formulieren dabei eigene Empfehlungen für unter 6- bzw. unter 7-jährige Kinder. In der deutschen Leitlinie werden dagegen Empfehlungen für Kinder und Jugendliche gemeinsam ausgesprochen ohne separate Unterteilung für Kinder mit Milchgebiss. Auch die neuseeländische Leitlinie spricht ihre Empfehlung für FL generalisiert aus, allerdings mit einem Mindestalter von 1 Jahr.

Die Grundlage dieser Empfehlungen bilden dabei sowohl Primärstudien als auch systematische Übersichtsarbeiten, wobei zum Teil Ergebnisse von anderen Fluoridapplikationsformen wie Gels oder Schaum sowie von älteren Kindern und Jugendlichen bzw. von bleibender Dentition auf die Situation im Milchgebiss übertragen wurden.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von FL im Vergleich zu keiner zusätzlichen Intervention bei Kindern mit Milchgebiss festgestellt werden, wenn auch der quantitative Effekt dabei eher gering erscheint (vgl. Kapitel 5). Bezüglich der Einschätzung des Kariesrisikos konnten in dieser Nutzenbewertung keine Faktoren identifiziert werden, die eine Effektmodifikation der FL-Applikation aufgezeigt hätten.

Hinsichtlich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse wurden in keiner Leitlinie Bedenken geäußert. Entweder wurden keine Nebeneffekte beobachtet oder das Risiko von Nebeneffekten (primär Übelkeit und Erbrechen) wurde gegenüber dem möglichen positiven Effekt als vernachlässigbar eingestuft. Auch in den für diese Bewertung gesichteten Studien wurden nur wenige unerwünschte Nebeneffekte berichtet bzw. der Unterschied zur üblichen Versorgung ohne spezifische Fluoridierungsmaßnahmen war nicht statistisch signifikant, sodass der in den Leitlinien geäußerten Einschätzung diesbezüglich gefolgt werden kann.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Einer aktuellen Übersichtsarbeit von de Silva 2016 [30] zufolge scheinen nur Schulungen zur Mundgesundheit in Kombination mit regelmäßigem supervidierten Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta einen relevanten Effekt auf die Kariesentwicklung im Milchgebiss zu haben, während MGS allein (unabhängig von Adressat, Umfang und Inhalt) keinen relevanten Effekt erzielen. Deshalb wurden im vorliegenden Bericht auch Vergleiche berücksichtigt, die

entweder eine PM (MGS mit oder ohne zusätzliches Bereitstellen von Zahnbürste mit oder ohne fluoridierte Zahnpasta) nur in einem Studienarm anboten oder in denen sich diese PM hinsichtlich Umfang, Inhalt bzw. Intensität in den beiden Armen des Gruppenvergleichs unterschied. Auch in eigenen Subgruppenanalysen zu ggfs. zusätzlich angebotenen PM konnte schließlich nicht festgestellt werden, dass sich die Ergebnisse der Subgruppen voneinander unterschieden.

Für einige Studien war die Einschätzung der allgemeinen zahnärztlichen Versorgungssituation schwierig. Beispielsweise beschrieben Agouropoulos et al. [15], dass nur die zahnärztliche Notfallversorgung kostenfrei verfügbar war, während Muñoz-Millán et al. [22] den Zugang zur zahnärztlichen Grundversorgung aufgrund der großen Distanzen im Studiengebiet als erschwert einstufen. In der Studie Lawrence 2008 [19] wurde beschrieben, dass Kinder mit dentalen Abszessen für eine zahnärztliche Versorgung überwiesen wurden, während dies für die Kinder mit Karies offenblieb. Auch in den beiden chinesischen Studien Song 2010 [26] und Yang 2008 [28] blieb die Versorgungssituation unklar, da nicht beschrieben wurde, dass zahnärztliche Versorgung angeboten wurde und auch die Anzahl gefüllter oder extrahierter Zähne nicht erhoben wurde, obwohl Kinder mit behandlungsbedürftigen Befunden eingeschlossen waren. Auch Jiang et al. [18] beschrieben, dass die große Mehrheit behandlungsbedürftiger Läsionen bei Kindern in Hongkong unbehandelt bleiben würden. Eine Vergleichbarkeit zum deutschen Versorgungsstandard schien für diese Studien nicht sicher beurteilbar. Aber weil zum einen ein Zugang zur zahnärztlichen Versorgung nicht ausgeschlossen war und zum anderen auch in Deutschland nicht jedes behandlungsbedürftige (Klein-)Kind rechtzeitig und regelhaft beim Zahnarzt vorstellig wird, wurden diese Studien dennoch herangezogen.

A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isoliert applizierter Fluoridlack bei initialer Kariesläsion des Milchzahnes [online]. [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n15-12-isoliert-applizierter-fluoridlack-bei-initialer-karieslasion-des-milchzahnes.7076.html>.
2. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Bundeszahnärztekammer. Frühkindliche Karies vermeiden: ein Konzept zur zahnmedizinischen Prävention bei Kleinkindern [online]. 01.2014 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/presse/pk/140207/ECC_Konzept.pdf.
3. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege. Epidemiologische Begleituntersuchung zur Gruppenprophylaxe 2016. Bonn: DAJ; 2017. URL: http://www.daj.de/fileadmin/user_upload/PDF_Downloads/Epi_2016/Epi_final_BB1801_final.pdf.
4. Kettler N, Splieth C. Erfahrungen, Probleme und Einschätzungen niedergelassener Zahnärzte bei der Behandlung jüngerer Kinder: Ergebnisse einer bundesweiten Befragungsstudie [online]. 17.06.2013 [Zugriff: 12.09.2017]. (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).
5. Hellwig E, Klimek J, Lussi A. Fluoride: Wirkungsmechanismen und Empfehlungen für deren Gebrauch [online]. 17.12.2013 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/prophylaxe/story/fluoride--wirkungsmechanismen-und-empfehlungen-fuer-deren-gebrauch_977.html.
6. Pitts NB, Ismail AI, Martignon S, Ekstrand K, Douglas GVA, Longbottom C. ICCMS guide for practitioners and educators [online]. 12.2014 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: https://www.icdas.org/uploads/ICCMS-Guide_Full_Guide_With_Appendices_UK.pdf.
7. 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.
8. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
9. 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.
10. 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.

11. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. *J Dent Educ* 2007; 71(3): 393-402.
12. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, Beltran-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA et al. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc* 2013; 144(11): 1279-1291.
13. Braun PA, Quissell DO, Henderson WG, Bryant LL, Gregorich SE, George C et al. A cluster-randomized, community-based, tribally delivered oral health promotion trial in Navajo Head Start children. *J Dent Res* 2016; 95(11): 1237-1244.
14. Frostell G, Birkhed D, Edwardsson S, Goldberg P, Petersson LG, Priwe C et al. Effect of partial substitution of invert sugar for sucrose in combination with Duraphat treatment on caries development in preschool children: the Malmo Study. *Caries Res* 1991; 25(4): 304-310.
15. Agouropoulos A, Twetman S, Pandis N, Kavvadia K, Papagiannoulis L. Caries-preventive effectiveness of fluoride varnish as adjunct to oral health promotion and supervised tooth brushing in preschool children: a double-blind randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(10): 1277-1283.
16. Anderson M, Dahllöf G, Twetman S, Jansson L, Bergenlid AC, Grindefjord M. Effectiveness of early preventive intervention with semiannual fluoride varnish application in toddlers living in high-risk areas: a stratified cluster-randomized controlled trial. *Caries Res* 2016; 50(1): 17-23.
17. Autio-Gold JT, Courts F. Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(9): 1247-1253.
18. Jiang EM, Lo EC, Chu CH, Wong MC. Prevention of early childhood caries (ECC) through parental toothbrushing training and fluoride varnish application: a 24-month randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(12): 1543-1550.
19. Lawrence HP, Binguis D, Douglas J, McKeown L, Switzer B, Figueiredo R et al. A 2-year community-randomized controlled trial of fluoride varnish to prevent early childhood caries in Aboriginal children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(6): 503-516.
20. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 231-237.
21. Memarpour M, Dadaein S, Fakhraei E, Vossoughi M. Comparison of oral health education and fluoride varnish to prevent early childhood caries: a randomized clinical trial. *Caries Res* 2016; 50(5): 433-442.
22. Munoz-Millan P, Zaror C, Espinoza-Espinoza G, Vergara-Gonzalez C, Munoz S, Atala-Acevedo C et al. Effectiveness of fluoride varnish in preventing early childhood caries in rural areas without access to fluoridated drinking water: a randomized control trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 29.08.2017 [Epub ahead of print].

23. Oliveira BH, Salazar M, Carvalho DM, Falcao A, Campos K, Nadanovsky P. Biannual fluoride varnish applications and caries incidence in preschoolers: a 24-month follow-up randomized placebo-controlled clinical trial. *Caries Res* 2014; 48(3): 228-236.
24. Slade GD, Bailie RS, Roberts-Thomson K, Leach AJ, Raye I, Endean C et al. Effect of health promotion and fluoride varnish on dental caries among Australian Aboriginal children: results from a community-randomized controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39(1): 29-43.
25. Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Res* 2013; 47(1): 78-87.
26. Song M, Wang L. Clinical research on fluor protector preventing milkteeth caries disease [Chinesisch]. *Medical Information* 2010; 23(8): 2861-2862.
27. Tickle M, O'Neill C, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S et al. A randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services: the Northern Ireland Caries Prevention In Practice (NIC-PIP) trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(71): 1-96.
28. Yang G, Lin JH, Wang JH, Jiang L. Evaluation of the clinical effect of fluoride varnish in preventing caries of primary teeth [Chinesisch]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008; 26(2): 159-161.
29. Wright W, Turner S, Anopa Y, McIntosh E, Wu O, Conway DI et al. Comparison of the caries-protective effect of fluoride varnish with treatment as usual in nursery school attendees receiving preventive oral health support through the Childsmile oral health improvement programme: the Protecting Teeth@3 Study; a randomised controlled trial. *BMC Oral Health* 2015; 15: 160.
30. De Silva AM, Hegde S, Akudo NB, Calache H, Gussy MG, Nasser M et al. Community-based population-level interventions for promoting child oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (9): CD009837.
31. 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>.
32. Da Costa BR, Nüesch E, Rutjes AW, Johnston BC, Reichenbach S, Trelle S et al. Combining follow-up and change data is valid in meta-analyses of continuous outcomes: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8): 847-855.
33. Higgins JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0* [online]. 03.2011 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

34. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
35. 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.
36. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
37. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
38. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
39. 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.
40. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
41. University of Colorado Denver. Preventing caries in preschoolers: testing a unique service delivery model in American Indian Head Start programs; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.01.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116739>.
42. University of Toronto. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in aboriginal and non-aboriginal children: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.08.2009 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435500>.
43. Universidad de la Frontera. Effectiveness of fluoride varnish in the prevention of early childhood caries: a randomized controlled trial; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.10.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742038>.
44. University of California, San Francisco. Fluoride varnish randomized clinical trial: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2014 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066963>.
45. University of California, San Francisco. Fluoride varnish randomized clinical trial: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2014 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00066963>.

46. University of Manchester, Belfast Health and Social Care Trust. A randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.11.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010725-39.
47. University of Manchester. Northern Ireland caries prevention in practice trial [online]. In: ISRCTN Registry. 19.05.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN36180119>.
48. Rio de Janeiro State University. Evaluation of fluoride varnish on the control of dental decay in the temporary teeth of children younger than 5 years of age [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 30.07.2013 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000839707.aspx>.
49. Stockholm County Council. Stop caries Stockholm [online]. In: ISRCTN Registry. [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN35086887>.
50. Shiraz University of Medical Sciences. Comparison the effectiveness of fluoride varnish and oral health education on prevention of dental caries in primary teeth in children under the age of three years [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7402&number=5>.
51. Shiraz University of Medical Sciences. Comparison the effectiveness of fluoride varnish and casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate (CCP-ACP) on remineralization of white spot lesions of primary teeth enamel: an in vivo study [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7402&number=2>.
52. Braun PA, Kahl S, Ellison MC, Ling S, Widmer-Racich K, Daley MF. Feasibility of colocating dental hygienists into medical practices. J Public Health Dent 2013; 73(3): 187-194.
53. Medical University of Warsaw. Clinical effectiveness of various professionally applied fluoride prophylaxes in groups at high risk: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.07.2015 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027922>.
54. CES University. Effect of therapeutic measures in dental caries reduction in children with primary dentition from Medellín City: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.12.2012 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475618>.
55. University of Glasgow. Fluoride varnish For Childsmile nursery school attenders (PT@3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.10.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674933>.

56. Greater Glasgow and Clyde NHS Board. Comparison of the caries-protective effect of fluoride varnish (duraphat) with treatment as usual in nursery school attenders receiving preventive oral health support through the Childsmile Programme: a randomised controlled trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.11.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002287-26.
57. Zhejiang University. Three measures for the prevention of carious lesions in preschool children: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.10.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341352>.
58. Priyadarshini HR. A randomized trial to evaluate the combined effect of health education and fluoride varnish application on prevention of early childhood caries in 2 year old children [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 16.05.2015 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8177>.
59. Postgraduate Institute of Dental Sciences. A clinical trial to study the effects of Fluoride varnish in preventing dental caries in 3-4 years old children in Rohtak district, Haryana [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 21.10.2015 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12817>.
60. Faculdade de Odontologia da Universidade do Oeste Paulista. Effectiveness of fluoride varnish to prevent dental caries in primary teeth [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. 29.08.2016 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2dyf33/>.
61. Shenzhen Hospital, Southern Medical University. Apply microbial genomics methods to assess caries risk in children [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 31.07.2017 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=19460>.
62. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
63. Carvalho DM, Salazar M, Oliveira BH, Coutinho ES. Fluoride varnishes and decrease in caries incidence in preschool children: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol* 2010; 13(1): 139-149.
64. Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD002279.
65. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016; 16: 12.
66. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, De Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(2): 84-91.e1.

67. De Amorim RG, Leal SC, Bezerra AC, De Amorim FP, De Toledo OA. Association of chlorhexidine and fluoride for plaque control and white spot lesion remineralization in primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18(6): 446-451.
68. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo T, Beltrán-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA et al. Topical fluoride for caries prevention: full report of the updated clinical recommendations and supporting systematic review [online]. 11.2013 [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://ebd.ada.org/~media/EBD/Files/Topical fluoride for caries prevention 2013 update.a shx>.
69. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. *Pediatrics* 2013; 132(2): 332-350.
70. Irish Oral Health Services Guideline Initiative. Topical fluorides: evidence-based guidance on the use of topical fluorides for caries prevention in children and adolescents in Ireland [online]. 2008 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.ucc.ie/en/media/research/ohsrc/TopicalFluoridesFull.pdf>.
71. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. S2k-Leitlinie "Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe" [online]. 23.01.2013 [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-0011_S2k_Fluoridierungsmaßnahmen_zur_Kariesprophylaxe_2013-01-abgelaufen.pdf.
72. New Zealand Guidelines Group. Guidelines for the use of fluorides. Wellington: New Zealand Ministry of Health; 2009. URL: <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guidelines-for-the-use-of-fluoride-nov09.pdf>.
73. 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.
74. 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*. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Agouropoulos 2014

Agouropoulos A, Twetman S, Pandis N, Kavvadia K, Papagiannoulis L. Caries-preventive effectiveness of fluoride varnish as adjunct to oral health promotion and supervised tooth brushing in preschool children: a double-blind randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(10): 1277-1283.

Anderson 2016

Anderson M, Dahllöf G, Twetman S, Jansson L, Bergenlid AC, Grindefjord M. Effectiveness of early preventive intervention with semiannual fluoride varnish application in toddlers living in high-risk areas: a stratified cluster-randomized controlled trial. *Caries Res* 2016; 50(1): 17-23.

Autio-Gold 2001

Autio-Gold JT, Courts F. Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(9): 1247-1253.

Braun 2016

Braun PA, Quissell DO, Henderson WG, Bryant LL, Gregorich SE, George C et al. A cluster-randomized, community-based, tribally delivered oral health promotion trial in Navajo Head Start children. *J Dent Res* 2016; 95(11): 1237-1244.

Frostell 1991

Frostell G, Birkhed D, Edwardsson S, Goldberg P, Petersson LG, Priwe C et al. Effect of partial substitution of invert sugar for sucrose in combination with Duraphat treatment on caries development in preschool children: the Malmo Study. *Caries Res* 1991; 25(4): 304-310.

Jiang 2014

Jiang EM, Lo EC, Chu CH, Wong MC. Prevention of early childhood caries (ECC) through parental toothbrushing training and fluoride varnish application: a 24-month randomized controlled trial. *J Dent* 2014; 42(12): 1543-1550.

Lawrence 2008

Lawrence HP, Binguis D, Douglas J, McKeown L, Switzer B, Figueiredo R et al. A 2-year community-randomized controlled trial of fluoride varnish to prevent early childhood caries in Aboriginal children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(6): 503-516.

Memarpour 2015

Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 231-237.

Memarpour 2016

Memarpour M, Dadaein S, Fakhraei E, Vossoughi M. Comparison of oral health education and fluoride varnish to prevent early childhood caries: a randomized clinical trial. *Caries Res* 2016; 50(5): 433-442.

Muñoz-Millán 2017

Munoz-Millan P, Zaror C, Espinoza-Espinoza G, Vergara-Gonzalez C, Munoz S, Atala-Acevedo C et al. Effectiveness of fluoride varnish in preventing early childhood caries in rural areas without access to fluoridated drinking water: a randomized control trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 29.08.2017 [Epub ahead of print].

Oliveira 2014

Oliveira BH, Salazar M, Carvalho DM, Falcao A, Campos K, Nadanovsky P. Biannual fluoride varnish applications and caries incidence in preschoolers: a 24-month follow-up randomized placebo-controlled clinical trial. *Caries Res* 2014; 48(3): 228-236.

Slade 2011

Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Res* 2013; 47(1): 78-87.

Slade GD, Bailie RS, Roberts-Thomson K, Leach AJ, Raye I, Endean C et al. Effect of health promotion and fluoride varnish on dental caries among Australian Aboriginal children: results from a community-randomized controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39(1): 29-43.

Song 2010

Song M, Wang L. Clinical research on fluor protector preventing milkteeth caries disease [Chinesisch]. *Medical Information* 2010; 23(8): 2861-2862.

Tickle 2016

Tickle M, O'Neill C, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S et al. A randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services: the Northern Ireland Caries Prevention In Practice (NIC-PIP) trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(71): 1-96.

Weintraub 2006

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.

University of California, San Francisco. Fluoride varnish randomized clinical trial: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2014 [Zugriff: 06.11.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00066963>.

Yang 2008

Yang G, Lin JH, Wang JH, Jiang L. Evaluation of the clinical effect of fluoride varnish in preventing caries of primary teeth [Chinesisch]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008; 26(2): 159-161.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. *J Dent Educ* 2007; 71(3): 393-402.
2. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(1): 73-79.
3. Bader JD, Rozier RG, Lohr KN, Frame PS. Physicians' roles in preventing dental caries in preschool children: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2004; 26(4): 315-325.
4. Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ. Systematic reviews of selected dental caries diagnostic and management methods. *J Dent Educ* 2001; 65(10): 960-968.
5. Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of selected caries prevention and management methods. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29(6): 399-411.
6. Carvalho DM, Salazar M, Oliveira BH, Coutinho ES. Fluoride varnishes and decrease in caries incidence in preschool children: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol* 2010; 13(1): 139-149.
7. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. *Pediatrics* 2013; 132(2): 332-350.
8. Dahm KT, Dalsbø TK, Kirkehei I, Reinart LM. Effectiveness of fluoride varnish for children under three years [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2015. (Rapport fra Kunnskapssenteret; Band 20–2015). URL: https://www.fhi.no/globalassets/kss/filer/filer/publikasjoner/rapporter/20152/rapport_2015_20_fluorpensling-av-barn.pdf.
9. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016; 16: 12.
10. Garcia RI, Gregorich SE, Ramos-Gomez F, Braun PA, Wilson A, Albino J et al. Absence of fluoride varnish-related adverse events in caries prevention trials in young children, United States. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: E17.
11. Huang J, Chen Z, Guo Y. Topical fluoride for the prevention of dental caries in children: a systematic review [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2012; 12(7): 848-854.

12. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, De Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(2): 84-91.e1.
13. Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD002782.
14. Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD002279.
15. Mishra P, Fareed N, Battur H, Khanagar S, Bhat MA, Palaniswamy J. Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: a systematic review. *Dent Res J (Isfahan)* 2017; 14(3): 169-176.
16. 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.
17. Poulsen S. Fluoride-containing gels, mouth rinses and varnishes: an update of evidence of efficacy. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009; 10(3): 157-161.
18. Twetman S. Prevention of early childhood caries (ECC): review of literature published 1998-2007. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(1): 12-18.
19. Twetman S, Dhar V. Evidence of effectiveness of current therapies to prevent and treat early childhood caries. *Pediatr Dent* 2015; 37(3): 246-253.
20. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo T, Beltrán-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA et al. Topical fluoride for caries prevention: full report of the updated clinical recommendations and supporting systematic review [online]. 11.2013 [Zugriff: 14.11.2017]. URL: [http://ebd.ada.org/~media/EBD/Files/Topical fluoride for caries prevention 2013 update.a shx](http://ebd.ada.org/~media/EBD/Files/Topical%20fluoride%20for%20caries%20prevention%202013%20update.a%20shx).
21. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, Beltran-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA et al. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc* 2013; 144(11): 1279-1291.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Ahrens G, Klimek J, Hellwig E. Neue Gesichtspunkte zur Beurteilung der lokalen Fluoridapplikation. *Dtsch Zahnärztl Z* 1983; 38(5): 576-579.
2. Azarpazhooh A, Main PA. Efficacy of dental prophylaxis (rubber cup) for the prevention of caries and gingivitis: a systematic review of literature. *Br Dent J* 2009; 207(7): E14.
3. Badersten A, Egelberg J, Koch G. Effect of monthly prophylaxis on caries and gingivitis in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975; 3(1): 1-4.

4. Banting D. In susceptible teenagers is chlorhexidine varnish more effective than a fluoride varnish in preventing caries? *Evidence based Dentistry* 2003; 4(1): 12.
5. Borutta A. Vergleichende klinisch-röntgenografische Untersuchungen mit Fluor Protector und Duraphat. *Stomatol DDR* 1981; 31(6): 404-407.
6. Clark DC, Stamm JW, Quee TC, Robert G. Results of the Sherbrooke-Lac Megantic fluoride varnish study after 20 months. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985; 13(2): 61-64.
7. Demito CF, Rodrigues GV, Ramos AL, Bowman SJ. Efficacy of a fluoride varnish in preventing white-spot lesions as measured with laser fluorescence. *J Clin Orthod* 2011; 45(1): 25-29.
8. Dohnke-Hohrmann S, Zimmer S. Change in caries prevalence after implementation of a fluoride varnish program. *J Public Health Dent* 2004; 64(2): 96-100.
9. Downer MC, Holloway PJ, Davies TG. Clinical testing of a topical fluoride caries preventive programme. *Br Dent J* 1976; 141(8): 242-247.
10. Dülgergil CT, Ercan E, Yildirim I. A combined application of ART-fluoride varnish for immigrant junior field-workers: 12-months follow-up field trial in rural Anatolia. *Oral Health Prev Dent* 2005; 3(2): 97-104.
11. Englander HR, Sherrill LT, Miller BG, Carlos JP, Mellberg JR, Senning RS. Incremental rates of dental caries after repeated topical sodium fluoride applications in children with lifelong consumption of fluoridated water. *J Am Dent Assoc* 1971; 82(2): 354-358.
12. Flessa HJ, Gulzow HJ. Über die Verweildauer von Natriumfluorid und Aminfluoriden in den Plaques. *Dtsch Zahnarztl Z* 1970; 25(2): 252-259.
13. Gugwad SC, Shah P, Lodaya R, Bhat C, Tandon P, Choudhari S et al. Caries prevention effect of intensive application of sodium fluoride varnish in molars in children between age 6 and 7 years. *J Contemp Dent Pract* 2011; 12(6): 408-413.
14. Gulzow HJ, Jellinghaus M. Kariesprophylaxe durch lokale Applikation von Fluorid als Lösung, Lack oder Gel. *Dtsch Zahnarztl Z* 1973; 28(5): 592-597.
15. Hagan P, Rozier G, Bawden JW. Caries preventive effects of full and half-strength topical acidulated phosphate fluoride. *J Dent Res* 1984; 63(Spec Iss).
16. Hagan PP, Rozier RG, Bawden JW. The caries-preventive effects of full-strength and half-strength topical acidulated phosphate fluoride. *Pediatr Dent* 1985; 7(3): 185-191.
17. Hamp SE, Lindhe J, Fornell J, Johansson LA, Karlsson R. Effect of a field program based on systematic plaque control on caries and gingivitis in schoolchildren after 3 years. *Community Dent Oral Epidemiol* 1978; 6(1): 17-23.
18. Hardman MC, Davies GM, Duxbury JT, Davies RM. A cluster randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of fluoride varnish as a public health measure to reduce caries in children. *Caries Res* 2007; 41(5): 371-376.

19. Helfenstein U, Steiner M. Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22(1): 1-5.
20. Hetzer G, Irmisch B. Kariesprotektion durch Fluorlack (Duraphat): klinische Ergebnisse und Erfahrungen. *Dtsch Stomatol* 1973; 23(12): 917-922.
21. Hollender L, Koch G. Effect of local application of fluoride on initial demineralization of buccal surface of maxillary incisors: clinical assessment from colour slides. *Sven Tandlak Tidskr* 1976; 69(1): 1-5.
22. Hollender L, Koch G. Influence of topical application of fluoride on rate of progress of carious lesions in children: a long-term roentgenographic follow-up. *Odontol Revy* 1969; 20(1): 37-41.
23. Horowitz HS, Doyle J. The effect on dental caries of topically applied acidulated phosphate-fluoride: results after three years. *J Am Dent Assoc* 1971; 82(2).
24. Hyde EJ. Caries-inhibiting action of three different topically-applied agents on incipient lesions in newly erupted teeth: results after 24 months. *J Can Dent Assoc* 1973; 39(3): 189-193.
25. Jahn KR, Schmiedeknecht U. Klinisch-kontrolliertes Experiment zur sekundärkariesprotektiven Wirksamkeit einer Kavitätenwandtouchierung mittels Duraphat. *Dtsch Stomatol* 1990; 40(10): 420-422.
26. Klimek J, Prinz H, Hellwig E. Effekt eines Prophylaxeprogramms auf Plaque, Gingivitis und Karies bei Schulkindern nach 3 Jahren. *Dtsch Zahnarztl Z* 1987; 42(2): 146-150.
27. Lieser O, Schmidt HF. Kariesprophylaktische Wirkung von Fluorlack nach mehrjähriger Anwendung in der Jugendzahnpflege. *Dtsch Zahnarztl Z* 1978; 33(3): 176-178.
28. Maiwald HJ. Lokalapplikation fluorhaltiger Lösungen in Kollektiven. *Dtsch Stomatol* 1970; 20(6): 449-457.
29. Maiwald HJ. Lokalapplikation von Fluorschulzlack zur Kariesprävention in Kollektiven nach dreijähriger Kontrollzeit. *Stomatol DDR* 1974; 24(2): 123-125.
30. Maiwald HJ, Geiger L. Lokalapplikation von Fluorschutzlack zur Kariesprophylaxe in Kollektiven. *Dtsch Stomatol* 1973; 23(1): 56-63.
31. Mercer VH, Muhler JC. Comparison of single topical applications of sodium fluoride and stannous fluoride. *J Dent Res* 1972; 51(5): 1325-1330.
32. Seppä L, Hausen H, Luoma H. Relationship between caries and fluoride uptake by enamel from two fluoride varnishes in a community with fluoridated water. *Caries Res* 1982; 16(5): 404-412.
33. Seppä L, Pöllänen L. Caries preventive effect of two fluoride varnishes and a fluoride mouthrinse. *Caries Res* 1987; 21(4): 375-379.

34. Seppä L, Tuutti H, Luoma H. Post-treatment effect of fluoride varnishes in children with a high prevalence of dental caries in a community with fluoridated water. *J Dent Res* 1984; 63(10): 1221-1222.
35. Strohmenger L, Brambilla E. The use of fluoride varnishes in the prevention of dental caries: a short review. *Oral Dis* 2001; 7(2): 71-80.
36. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013; 41(1): 79-96.
37. Tewari A, Chawla HS, Utreja A. Caries preventive effect of three topical fluorides (1 1/2 years clinical trial in Chandigarh school children of North India). *J Int Assoc Dent Child* 1984; 15: 71-81.
38. Tewari A, Chawla HS, Utreja A. Comparative evaluation of the role of NaF, APF & Duraphat topical fluoride applications in the prevention of dental caries: a 2.1/2 year study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 1990; 8(1): 28-36.
39. Woltgens JH, Eddy EJ, Gruythuysen RJ, Geraets WG. Influence of fluoride in saliva during the early cariogenic changes in the enamel of boys and girls. *J Dent Child* 1995; 62(3): 192-196.
40. Zimmer S, Bizhang M, Seemann R, Witzke S, Roulet JF. The effect of a preventive program, including the application of low-concentration fluoride varnish, on caries control in high-risk children. *Clin Oral Investig* 2001; 5(1): 40-44.
41. Zimmer S, Robke FJ, Roulet JF. Caries prevention with fluoride varnish in a socially deprived community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27(2): 103-108.

Nicht E2

1. Alves RD, De Souza TMS, De Lima KC. Titanium tetrafluoride and dental caries: a systematic review. *J Appl Oral Sci* 2005; 13(4): 325-328.
2. Ammari JB, Baqain ZH, Ashley PF. Effects of programs for prevention of early childhood caries: a systematic review. *Med Princ Pract* 2007; 16(6): 437-442.
3. Bagramian RA, Graves RC, Srivastava S. A combined approach to preventing dental caries in schoolchildren: caries reductions after 3 years. *Community Dent Oral Epidemiol* 1978; 6(4): 166-171.
4. Beltran-Aguilar ED. Silver diamine fluoride (SDF) may be better than fluoride varnish and no treatment in arresting and preventing cavitated carious lesions. *J Evid Based Dent Pract* 2010; 10(2): 122-124.
5. Brown JP, Cano SL, Baez MX, Dodds AP. An incremental description of approximal caries with and without topical fluoride. *J Dent Res* 1994; 73(1 Suppl): 239.

6. Chedid NR, Bourgeois D, Kaloustian H, Pilipili C, Baba NZ. Caries risk management: effect on caries incidence in a sample of Lebanese preschool children. *Odontostomatol Trop* 2012; 35(139): 26-40.
7. Clarkson BH, Rafter ME. Emerging methods used in the prevention and repair of carious tissues. *J Dent Educ* 2001; 65(10): 1114-1120.
8. De Silva AM, Hegde S, Akudo NB, Calache H, Gussy MG, Nasser M et al. Community-based population-level interventions for promoting child oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (9): CD009837.
9. Geiger L, Künzel W, Treide A. Vergleichende klinisch-röntgenologische Untersuchungen über den Karieszuwachs nach kontrollierter Mundhygiene mit Aminfluorid. *Dtsch Stomatol* 1971; 21(2): 132-135.
10. Horowitz HS. The effect on dental caries of topically applied acidulated phosphate-fluoride: results after one year. *J Oral Ther Pharmacol* 1968; 4(4): 286-291.
11. Horowitz HS. Effect on dental caries of topically applied acidulated phosphate-fluoride: results after two years. *J Am Dent Assoc* 1969; 78(3): 568-572.
12. Howell CL, Gish CW, Smiley RD, Muhler JC. Effect of topically applied stannous fluoride on dental caries experience in children. *J Am Dent Assoc* 1955; 50(1): 14-17.
13. Ismail AI, Hasson H. Fluoride supplements, dental caries and fluorosis: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(11): 1457-1468.
14. Künzel W, Franke W, Treide A. Klinisch-röntgenologische Parallelüberwachung einer Längsschnittstudie zum Nachweis der karieshemmenden Effektivität 7 Jahre lokal angewandten Aminfluorids im Doppelblindtest. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 1977; 65(6): 626-637.
15. Lewis DW, Ismail AI. Periodic health examination, 1995 update: 2. Prevention of dental caries. *CMAJ* 1995; 152(6): 836-846.
16. Lisenko NV, Korsakova TV. Complex treatment of dental caries in children [Russisch]. *Stomatologia (Mosk)* 1967; 46(3): 24-27.
17. Si Y, Guo Y, Yuan C, Xu T, Zheng SG. Comprehensive oral health care to reduce the incidence of severe early childhood caries (s-ECC) in urban China. *Chin J Dent Res* 2016; 19(1): 55-63.
18. Walczak M, Turska-Szybka A. The efficacy of fluoride varnishes containing different calcium phosphate compounds. *Fluoride* 2017; 50(1 Pt 2): 151-160.

Nicht E3

1. Correa Luna A, Lopez Del Valle L, Weinstein P. Fluoride varnish an alternative preventive treatment for early childhood caries. *J Dent Res* 2000; 79(1 Suppl): 210.

2. Kirkegaard E, Petersen G, Poulsen S, Holm SA, Heidmann J. Caries-preventive effect of Duraphat varnish applications versus fluoride mouthrinses: 5-year data. *Caries Res* 1986; 20(6).
3. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002781.
4. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002780.
5. Vermaire JH, Poorterman JH, Van Herwijnen L, Van Loveren C. A three-year randomized controlled trial in 6-year-old children on caries-preventive strategies in a general dental practice in the Netherlands. *Caries Res* 2014; 48(6): 524-533.
6. Vermaire JH, Van Loveren C. Caries prevention strategies for 6-year-olds: a randomized controlled study [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2015; 122(4): 200-208.
7. Vermaire JH, Van Loveren C, Brouwer WB, Krol M. The cost-effectiveness evaluation of 2 caries prevention strategies compared with the standard approach [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2015; 122(7-8): 392-401.
8. Vermaire JH, Van Loveren C, Brouwer WB, Krol M. Value for money: economic evaluation of two different caries prevention programmes compared with standard care in a randomized controlled trial. *Caries Res* 2014; 48(3): 244-253.
9. Weinstein P, Riedy CA, Kaakko T, Nakai P, Milgrom P, Domoto P et al. Equivalence between massive versus standard fluoride varnish treatments in high caries children aged 3-5 years. *Eur J Paediatr Dent* 2000; 2(2): 91-96.

Nicht E4

1. Anderson M, Dahllöf G, Soares FC, Grindefjord M. Impact of biannual treatment with fluoride varnish on tooth-surface-level caries progression in children aged 1-3 years. *J Dent* 2017; 65: 83-88.
2. Baygin O, Tuzuner T, Kusgoz A, Senel AC, Tanriver M, Arslan I. Antibacterial effects of fluoride varnish compared with chlorhexidine plus fluoride in disabled children. *Oral Health Prev Dent* 2014; 12(4): 373-382.
3. O'Neill C, Worthington HV, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S et al. Cost-effectiveness of caries prevention in practice: a Randomized controlled Trial. *J Dent Res* 2017; 96(8): 875-880.
4. Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F. Methodological quality and implications for practice of systematic Cochrane reviews in pediatric oral health: a critical assessment. *BMC Oral Health* 2014; 14: 35.

Nicht E5

1. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2001; 50(RR-14): 1-42.
2. Bagramian RA, Graves RC, Bhat M. A combined approach to preventing dental caries in schoolchildren: caries reductions after one year. J Am Dent Assoc 1976; 93(5): 1014-1019.
3. Bansal A, Ingle NA, Kaur N, Ingle E. Recent advancements in fluoride: a systematic review. J Int Soc Prev Community Dent 2015; 5(5): 341-346.
4. Bell ME, Largent EJ, Ludwig TG, Muhler JC, Stookey GK. The supply of fluorine to man. Monogr Ser World Health Organ 1970; 59: 17-74.
5. Berg JH. Good evidence for incremental preventive benefit of topical fluoride therapies. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159(4): 315-316.
6. Borutta A, Hufnagl S, Möbius S, Reuscher G. Kariesinhibierende Wirkung von Fluoridlacken bei Vorschulkindern mit erhöhtem Kariesrisiko: Ergebnisse nach einjähriger Beobachtungszeit. Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde 2006; 28(1): 8-14.
7. Borutta A, Möbius S, Hufnagl S, Reuscher G. Kariesinhibierende Wirkung von Fluoridlacken bei Vorschulkindern mit erhöhtem Kariesrisiko: Ergebnisse nach zweijähriger Beobachtungszeit. Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde 2006; 28(3): 103-109.
8. Borutta A, Reuscher G, Hufnagl S, Möbius S. Kariesprophylaxe mit Fluoridlacken bei Vorschulkindern. Gesundheitswesen 2006; 68(11): 731-734.
9. Bowen WH. A search for caries-free teeth. Dent Update 1973; 1(4): 191-197.
10. Bowen WH. A search for caries-free teeth. Dent Health (London) 1974; 13(2): 13-21.
11. Chi DL. Topical fluoride varnish every 6 months is not more effective than placebo varnish at preventing dental caries in preschoolers in Brazil. J Evid Based Dent Pract 2014; 14(3): 142-144.
12. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. J Dent Res 2002; 81(11): 767-770.
13. Cohen A, Schiffrin L. Dental caries in handicapped children after topical sodium fluoride. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1953; 6(4): 562-566.
14. De Oliveira BH, Dos Santos AP. Semiannual fluoride applications in low-risk toddlers may not be more effective than toothbrushing instruction and dietary counseling in controlling dental caries. J Evid Based Dent Pract 2016; 16(4): 246-248.
15. Ekstrand KR, Kuzmina IN, Kuzmina E, Christiansen ME. Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow. Caries Res 2000; 34(1): 8-19.

16. Greig V, Conway DI. Fluoride varnish was effective at reducing caries on high caries risk school children in rural Brazil. *Evidence-Based Dentistry* 2012; 13(3): 78-79.
17. Grodzka K, Augustyniak L, Budny J, Czarnocka K, Janicha J, Mlosek K et al. Caries increment in primary teeth after application of Duraphat fluoride varnish. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982; 10(2): 55-59.
18. Gugnani N, Gugnani S. Remineralisation and arresting caries in children with topical fluorides. *Evid Based Dent* 2017; 18(2): 41-42.
19. Hartlmaier KM. Jugendzahnpflege sucht rettende Wege. *Zahnärztl Mitt* 1978; 68(24): 1410-1411.
20. Holm AK. Effect of a fluoride varnish (Duraphat) in preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1979; 7(5): 241-245.
21. Ijaz S, Croucher RE, Marinho VC. Systematic reviews of topical fluorides for dental caries: a review of reporting practice. *Caries Res* 2010; 44(6): 579-592.
22. Kagihara LE, Niederhauser VP, Stark M. Assessment, management, and prevention of early childhood caries. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(1): 1-10.
23. Keightley AJ, Taylor GD. Fluoride varnish applications and caries incidence in pre-schoolers. *Evid Based Dent* 2014; 15(3): 83-84.
24. Knutson JW. Effective and practical preventive procedures. *Int Dent J* 1974; 24(1): 66-78.
25. Lo EC, Chu CH, Lin HC. A community-based caries control program for pre-school children using topical fluorides: 18-month results. *J Dent Res* 2001; 80(12): 2071-2074.
26. Love WD. Fluoride therapy in clinical practice. *Dent Clin North Am* 1984; 28(3): 611-629.
27. Maguire A. ADA clinical recommendations on topical fluoride for caries prevention. *Evid Based Dent* 2014; 15(2): 38-39.
28. Maiwald HJ. Kariesprävention durch den Einsatz der lokalen Fluoridapplikation. *Stomatol DDR* 1977; 27(6): 391-394.
29. Mallatt ME, Morris P. Is prophylaxis really necessary prior to the application of fluoride for the prevention of caries? *J Indiana Dent Assoc* 2006; 85(3): 20-21.
30. Marinho VC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009; 10(3): 183-191.
31. McDonald SP, Sheiham A. A clinical comparison of non-traumatic methods of treating dental caries. *Int Dent J* 1994; 44(5): 465-470.
32. Merrick J, Chong A, Parker E, Roberts-Thomson K, Misan G, Spencer J et al. Reducing disease burden and health inequalities arising from chronic disease among Indigenous children: an early childhood caries intervention. *BMC Public Health* 2012; 12: 323.

33. Mugnier A, Schouker M, Le Strat M. A clinical form of caries especially in children: vestibular polycaries; their treatment with topical fluoride [Französisch]. *Pedod Fr* 1970; 4: 57-69.
34. Mugnier A, Schouker M, Le Strat M. Pre-caries leucomas and vestibular polycaries in children (use of topical fluorides) [Französisch]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1970; 71(6): 525-532.
35. O'Keefe E. Fluoride varnish may be effective in preschoolers. *Evid Based Dent* 2011; 12(2): 41-42.
36. Paglia L. Pit and fissure sealants or fluoride varnishes? *Eur J Paediatr Dent* 2016; 17(3): 173.
37. Petersson LG, Koch G, Rasmusson CG, Stanke H. Effect on caries of different fluoride prophylactic programs in preschool children: a two year clinical study. *Swed Dent J* 1985; 9(3): 97-104.
38. Petersson LG, Twetman S, Pakhomov GN. The efficiency of semiannual silane fluoride varnish applications: a two-year clinical study in preschool children. *J Public Health Dent* 1998; 58(1): 57-60.
39. Peyron M, Matsson L, Birkhed D. Progression of approximal caries in primary molars and the effect of Duraphat treatment. *Scand J Dent Res* 1992; 100(6): 314-318.
40. Primosch RE. A report on the efficacy of fluoridated varnishes in dental caries prevention. *Clin Prev Dent* 1985; 7(6): 12-22.
41. Ramos-Gomez F, Ng MW. Into the future: keeping healthy teeth caries free: pediatric CAMBRA protocols. *J Calif Dent Assoc* 2011; 39(10): 723-733.
42. Richards D. Substantial reduction in caries from regular fluoride varnish application. *Evid Based Dent* 2013; 14(3): 72-73.
43. Rieth P, Streib W, Schubring G. Klinische Untersuchungen mit Nuva Seal, EpoxyLite 9070 und Fluor-Protector. *Dtsch Zahnärztl Z* 1977; 32(11): 853-855.
44. Rodgers J. Fluoride varnish as a public health measure to reduce caries. *Evid Based Dent* 2008; 9(1): 9-10.
45. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(8): 857-864.
46. Seppä L. Studies of fluoride varnishes in Finland. *Proc Finn Dent Soc* 1991; 87(4): 541-547.
47. Sharma G, Puranik MP, K RS. Approaches to arresting dental caries: an update. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(5): ZE08-ZE11.
48. Stark AM. Fluoride... it's not just for kids. *Pa Dent J (Harrish)* 2011; 78(2): 18-21.

49. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Summary and conclusions of the SBU report on: prevention of dental caries; a systematic review [online]. 10.2002 [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32003000145/frame.html>.
50. Treide A, Hebenstreit W, Günther A. Kollektive Kariesprävention im Vorschulalter unter Verwendung eines fluoridhaltigen Lackes. *Stomatol DDR* 1980; 30(10): 734-739.
51. Twetman S. The evidence base for professional and self-care prevention: caries, erosion and sensitivity. *BMC Oral Health* 2015; 15(Suppl 1): S4.
52. Twetman S, Petersson LG. Prediction of caries in pre-school children in relation to fluoride exposure. *Eur J Oral Sci* 1996; 104(5-6): 523-528.
53. Twetman S, Petersson LG, Pakhomov GN. Caries incidence in relation to salivary mutans streptococci and fluoride varnish applications in preschool children from low- and optimal-fluoride areas. *Caries Res* 1996; 30(5): 347-353.
54. Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Evaluation of a regional German interdisciplinary oral health programme for children from birth to 5 years of age. *Clin Oral Investig* 2017; 21(1): 225-235.
55. Wolff MS, Hill R, Wilson-Genderson M, Hirsch S, Dasanayake AP. Nationwide 2.5-year school-based public health intervention program designed to reduce the incidence of caries in children of Grenada. *Caries Res* 2016; 50(Suppl 1): 68-77.

Nicht E7

1. De Amorim RG, Leal SC, Bezerra AC, De Amorim FP, De Toledo OA. Association of chlorhexidine and fluoride for plaque control and white spot lesion remineralization in primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18(6): 446-451.
2. Mohammadi TM, Hajizamani A, Hajizamani HR, Abolghasemi B. Fluoride varnish effect on preventing dental caries in a sample of 3-6 years old children. *J Int Oral Health* 2015; 7(1): 30-35.

Nicht E8

1. Alves AC, Medeiros UV. Fluoride varnish: therapeutic effect in children of high caries risk. *J Dent Res* 1997; 76(5): 951.
2. Arcieri RM, Lourdes Carvalho M, Goncalves LM, Alfonso de Almeida H, Pereira AL, Oliveira EM. Incidence of dental caries in students after topical application of acidulated phosphate fluoride with or without fluoride mouthwashes: comparative study [Portugiesisch]. *Rev Centro Cienc Biomed Univ Fed Uberlandia* 1985; 1(1): 43-49.
3. Autio J, Courts F. Effect of fluoride varnish on caries progression. *J Dent Res* 2000; 79(Suppl 1): 210.

4. Borovskiĭ EV, Agafonov IuA. The sequential use of remineralization solutions and sodium fluoride recommended for the prevention and treatment of dental caries and for treatment at the white spot stage [Russisch]. *Stomatologiia (Mosk)* 1994; 73(1): 5-6.
5. Broughton JR, Maipi JT, Person M, Thomson WM, Morgaine KC, Tiakiwai SJ et al. Reducing disease burden and health inequalities arising from chronic disease among indigenous children: an early childhood caries intervention in Aotearoa/New Zealand. *BMC Public Health* 2013; 13: 1177.
6. Hutchings S, Chestnutt I, Chadwick B, Nuttall J, Playle R, Hood K. Seal or varnish? Overcoming the challenges of conducting a CTIMP in a research naive, primary-school based environment through a risk-adapted approach. *Trials* 2013; 14(Suppl 1): P18.
7. Inaba D, Katayama T. Comparison of effects on caries prevalence and incidence between waterborne and topical fluorides. *Caries Res* 1989; 23(6): 457.
8. Kirkegaard E, Röllä G. Dosage of fluoride preparations [Dänisch]. *Tandlaegebladet* 1974; 78(22): 943-950.
9. Klimm W, Morozova LV, Treide A, Timokhina NA. Effect of local-acting cariostatic prophylactic agents on the microflora of the deposit on the teeth [Russisch]. *Stomatologiia (Mosk)* 1980; 59(1): 70-71.
10. Künzel W. Comparative clinical and x-ray study of the cariostatic effectiveness of aminofluorides [Russisch]. *Stomatologiia (Mosk)* 1980; 59(1): 67-70.
11. Mautsch W, Cerazo Luna DF, Tapia Cuadros N, Chipa Sierra C, Contreras Acuna H, Acuna Roman M et al. Caries prevention by fluoride varnish under field conditions: two-year results [online]. In: IADR/PER General Session; 14.-17.07.2010; Barcelona, Spanien. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/2010barce-137370/caries-prevention-by-fluoride-varnish-under-field-conditions-two-year-results>.
12. NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre. Seal or Varnish? A randomised trial to determine the relative cost and effectiveness of pit and fissure sealants and fluoride varnish in preventing dental decay (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000704/frame.html>.
13. Quissell DO, Bryant LL, Braun PA, Cudeii D, Johs N, Smith VL et al. Preventing caries in preschoolers: successful initiation of an innovative community-based clinical trial in Navajo Nation Head Start. *Contemp Clin Trials* 2014; 37(2): 242-251.
14. Rijkom HM, Truin GJ, Van't Hof MA. Caries inhibiting effect of professional fluoride application in children with a low caries activity. *Caries Res* 2002; 36(3): 185.
15. Seppä L, Pöllänen L. Caries preventive effect of two fluoride varnishes and fluoride mouthrinses. *J Dent Res* 1986; 65(2 Suppl).

16. Seppä L, Tuutti H, Luoma H. Caries prevention by fluoride varnishes in a community with fluoridated water. *J Dent Res* 1981; 60(1 Suppl): 315.
17. Seppä L, Tuutti H, Luoma H. Caries-preventive effect of fluoride varnish (Duraphat) in children living in a fluoridated community: a two-year report. *Caries Res* 1981; 15.
18. Suh SD, Yoshida S, Doi Y, Moriwaki Y, Furumichi H, Makishima T. The effect of fluoride containing coating agent on white spot lesions: clinical appraisal [Chinesisch]. *Gifu Shika Gakkai Zasshi* 1987; 14(2): 418-425.
19. Tewari A, Chawla HS, Reddy VVS. Caries preventive effect of topical applications of sodium fluoride: 1 1/2 years clinical trial. *Bull Postgrad Inst Med Educ Res Chandigarh* 1980; 14(2): 99-106.
20. Tickle M, Milsom KM, Donaldson M, Killough S, O'Neill C, Crealey G et al. Protocol for Northern Ireland Caries Prevention in Practice Trial (NIC-PIP) trial: a randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services. *BMC Oral Health* 2011; 11: 27.
21. Tranaeus S, Al Khateeb S. Comparison of fluoride varnish treatment and professional tooth cleaning on caries-active children using the quantitative light-induced fluorescence method: a 6-month pilot study. *Caries Res* 1999; 33(4).
22. Twetman S, Petersson LG, Pakhomov GN. Fluoride varnish for caries prevention in preschool children: baseline data (IADR Abstract). *J Dent Res* 1993; 72(Special Issue IADR Abstracts).
23. Valsecki A Jr, Vertuan V. Efficiency of the association of the solutions of DCPD and fluoride 0.5%F⁻ in the prevention of dental caries. *J Dent Res* 1992; 71(4): 968.
24. Wright W, Turner S, Anopa Y, McIntosh E, Wu O, Conway DI et al. Comparison of the caries-protective effect of fluoride varnish with treatment as usual in nursery school attendees receiving preventive oral health support through the Childsmile oral health improvement programme: the Protecting Teeth@3 Study; a randomised controlled trial. *BMC Oral Health* 2015; 15: 160.

Nicht E9

1. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Hawaii Dent J* 2009; 40(1): 6-7, 10-13.
2. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Today's FDA* 2008; 20(7): 21-25, 27.
3. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Tex Dent J* 2008; 125(4): 318-337.

4. Bader JD, Shugars DA, Rozier G, Lohr KN, Bonito AJ, Nelson JP et al. Diagnosis and management of dental caries. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. (Evidence Reports/Technology Assessments; Band 36). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33688/>.

5. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Prevention of dental caries in children younger than 5 years old: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation [online]. 05.2014 [Zugriff: 28.11.2017]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 104). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202090/pdf/Bookshelf_NBK202090.pdf.

6. Tickle M, O'Neill C, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S et al. A randomized controlled trial of caries prevention in dental practice. J Dent Res 2017; 96(7): 741-746.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Pieper K. Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe 2009. Bonn: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege; 2010. URL: http://www.daj.de/fileadmin/user_upload/PDF_Downloads/Studie_Korrektur.pdf.

Nicht E5

1. Knappwost A. Therapie der Milchzahnkaries durch Tiefenfluoridierung. ZMK 1995; 11(9): 18-26.

2. Moyer VA. Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Pediatrics 2014; 133(6): 1102-1111.

3. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Prevention and management of dental caries in children: dental clinical guidance. Dundee: SDCEP; 2010. URL: http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2013/03/SDCEP_PM_Dental_Caries_Full_Guidance1.pdf.

4. Steel K. How effective is the application of topical fluoride varnish in preventing dental caries in children? A literature review. Prim Dent J 2014; 3(3): 74-76.

5. Treuner A, Splieth CH. Gebissdestruktion im Kleinkindalter: frühkindliche Karies; Fakten und Prävention. Zahnarztl Mitt 2013; 103(17): 44-51.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 01, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 4 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 01, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 01, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [73] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [74] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

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

#	Searches
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	and/11,18
24	and/11,22
25	or/23-24

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

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

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase < 1974 to 2017 September 01>

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [73] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [73] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Dental caries/
2	(caries* or carious*).ab,ti.
3	((enamel* or dentin* or spot*) adj3 lesion*).ab,ti.
4	or/1-3
5	Fluoride varnish/
6	duraphat*.ab,ti.
7	Fluoride/
8	fluorid*.ab,ti.
9	Varnish/
10	(varnish* or application* or solution* or topical*).ab,ti.
11	5 or 6 or ((7 or 8) and (9 or 10))
12	and/4,11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
17	12 and (15 or 16)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
19	18 not medline*.cr.

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

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- HTA

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Tooth Demineralization EXPLODE ALL TREES
2	(caries* or carious*)
3	((enamel* or dentin* or spot*) AND lesion*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH DESCRIPTOR Fluorides, Topical EXPLODE ALL TREES
6	(duraphat*)
7	MeSH DESCRIPTOR Fluorides EXPLODE ALL TREES
8	(fluorid*)
9	(varnish* or application* or solution* or topical*)
10	((#7 or #8) and #9)
11	(#5 OR #6 OR #10)
12	(#4 AND #11)
13	(#12) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(caries OR carious OR lesion) AND fluoride
--

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie

(caries OR carious OR lesion) AND fluoride
--

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie

caries AND fluoride OR carious AND fluoride OR lesion AND fluoride
--

A8 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Buchberger, Barbara ¹	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Lux, Beate ¹	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Schmoeckel, Julian ¹	ja	nein	ja	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 11/2013

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 Einrichtung², 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 Einrichtung², 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.