

# Anlage 1 - Evaluationsbericht

## Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Prof. Dr. Ch. H. Splieth
<b>Förderkennzeichen:</b>	01NVF16022
<b>Akronym:</b>	IpKiSuN
<b>Projekttitlel:</b>	Unterstützende Intensivprophylaxe für Kinder mit zahnärztlicher Sanierung unter Narkose
<b>Autoren:</b>	OA PD Dr M. Alkilzy
<b>Förderzeitraum:</b>	1. März 2017 – 31. Dezember 2019

1. Ausgangslage und Ziele .....	2
2. Darstellung der neuen Versorgungsform .....	3
3. Darstellung des Evaluationsdesigns .....	4
4. Ergebnisse der Evaluation.....	12
5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators .....	25
Literatur .....	26

## 1. Ausgangslage und Ziele

In der bleibenden Dentition wurden bei Kindern und Jugendlichen in den letzten 30 Jahren Kariesreduktionen von über 80% erreicht (IDZ 2016, DAJ 2017), während im Milchgebiss weiterhin höhere Karieswerte vorherrschen und die restaurative Versorgung oft inadäquat ist (DAJ 2017). Dies beginnt bereits im Kleinkindalter mit der sogenannten frühkindlichen Karies, die den häufig flächigen kariösen Befall des Milchgebisses in den ersten drei Lebensjahren bezeichnet. Die frühkindliche Karies zeigt dabei eine polarisierte Verteilung: 86% defektkariesfreien 3-Jährigen stehen 14% mit durchschnittlich 3,6 betroffenen Zähnen gegenüber (DAJ 2017). Ursächlich für die frühkindliche Karies sind der häufige Gebrauch der Nuckelflasche mit kariogenem Inhalt, anhaltendes Stillen nach Durchbruch der Milchfrontzähne in Kombination mit inadäquater Mundhygiene und Fluoridnutzung (AAPD 2011, Colak et al. 2013, Splieth et al. 2011).

Aufgrund der hohen Karieswerte und geringer Kooperationsfähigkeit bei Kleinkindern bleibt häufig nur die Behandlung unter Vollnarkose, was erhebliche Kosten verursacht. Dabei werden hauptsächlich Extraktionen, endodontische Maßnahmen mit oder ohne Versorgung mit pädiatrischen Kronen und Füllungen durchgeführt (Stürzenbaum et al. 2006, Nies et al. 2009, Horn 2011).

Aufgrund des traditionellen Ansatzes im GKV-System werden für diese Kinder zwar die restaurativen und chirurgischen Leistungen sowie die Narkose übernommen, aber die eigentlichen Ursachen der erhöhten Kariesaktivität werden kaum adressiert. Daher entwickeln diese Kariesrisikokinder bislang auch nach der Narkosesanierung wieder deutlich höhere Karieswerte.

Daher liegt es nahe diesen Kindern im Rahmen einer neuen Versorgungsform begleitend spezielle kariespräventive Maßnahmen, wie Mundhygienetraining und Fluoridierungen, zukommen zu lassen.

Das Ziel des Projektes war es daher, mit zwei zusätzlichen Intensivprophylaxesitzungen, eine vor und eine nach der Narkose die Mundgesundheit der betroffenen Kinder analog zu bestehenden Prophylaxeleistungen nachhaltig zu verbessern und diese in die Regelprävention zu überführen.

Als Indikatoren für die Mundgesundheit wurden während der ersten und letzten Sitzung ein Befund einschließlich aktiv-kariöser Initialläsionen (01plus) und in allen Sitzungen die standardisierten Mundhygieneindizes (IP1) erhoben.

## 2. Darstellung der neuen Versorgungsform

Die Zielgruppe der neuen Versorgungsform waren gesetzlich versicherte Kinder im Alter von 2-5 Jahren, bei denen der Bedarf einer zahnärztlichen Narkosebehandlung bestand. Diese Gruppe ist häufig durch einen niedrigen Sozialstatus gekennzeichnet und die Eltern haben bisher keine ausreichende Mundhygiene bei ihren Kindern sichergestellt (Bissar et al. 2014, Hooley et al. 2012). Ein rein restaurativer Ansatz in Narkose geht in Deutschland oft mit weiterhin hoher Kariesaktivität und damit weiteren Sanierungskosten einher (Ez Eldeen et al. 2014). Die bisherigen Präventionsleistungen der Frühuntersuchung (FU) im Rahmen der kassenzahnärztlichen Versorgung bleiben für die 2-5-jährigen deutlich hinter den Leistungen der Individualprophylaxe ab 6 Jahren zurück, die nach ihrer Einführung mit deutlichen Kariessenkungen in der permanenten Dentition bei allen Sozialgruppen einherging (DAJ 2010). Wissenschaftliche Evidenz bestätigt, dass individualisierte zahnmedizinische Prävention im Krippen- und Kindergartenalter auch bei sozial schwierigen Gruppen sehr erfolgreich und ökonomisch sinnvoll sein können (Weiß 2006, Kowash et al. 2006).

### *Beschreibung der erbrachten Teilleistung und deren Wirkansatz*

Die neue Versorgungsform ergänzt die bestehende kassenzahnärztliche Versorgung ähnlich den ehemaligen Selektivverträgen der AOK Nordost und der Barmer GEK (Beschreibung s. Anlage Nr. 3) um zusätzliche IP1/2/4-Leistungen analog zu den Inhalten der IP1/2/4 und die Erhebung von aktiv-kariösen Läsionen in einer definierten Kariesrisikogruppe. Sie kann bei Einführung in den GKV-Katalog entweder beim Hauszahnarzt vor einer Überweisung zur Narkose und nach deren Durchführung oder in der Praxis der Narkosesanierung durchgeführt werden.

Folgende Versorgungsablauf wurde innerhalb der Studie durchgeführt (**neue Versorgungsform fett hervorgehoben**):

- Aufnahme: Untersuchung & Prävention FU incl. Mundhygienetraining, Lokalfluoridierung IP4, **Mundhygieneindizes (analog IP1)**
- Vor Narkose: **Mundhygieneindizes (analog IP1), Beratung zur Verbesserung der Mundhygiene, Ernährung und häuslichen Fluoridnutzung incl. Mundhygienetraining (analog FU/IP2), Lokalfluoridierung (analog IP4/FLA)**
- Nach Narkose: **Mundhygieneindizes (analog IP1), Beratung zur Verbesserung der Mundhygiene (analog FU/IP2), Ernährung und häuslichen Fluoridnutzung incl. Mundhygienetraining, Lokalfluoridierung (analog IP4/FLA)**

Die Kontrollgruppe erhielt nicht die zusätzliche Intensivprophylaxesitzungen vor und nach der Narkose.

Wirkansätze waren:

- Aufklärung und Beratung zum Kariesgeschehen bzw. möglichen Präventionsmaßnahmen
- Visualisierung von Mundhygienedefiziten und deren Dokumentation
- Praktische Putzübungen zur Verbesserung der Mundhygiene
- Optimierung der häuslichen Fluoridnutzung, insb. über Zahnpaste
- Lokalfluoridierung in der Zahnarztpraxis

### 3. Darstellung des Evaluationsdesigns

#### *Fragestellung und Arbeitshypothese*

Zwei zusätzliche Intensivprophylaxesitzungen, eine vor und eine nach der Narkose sollten die Kariesaktivität und den weiteren Kariesbefall bei den Kindern in der randomisiert zugewiesenen Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant reduzieren.

Das Evaluationskonzept ist ausgerichtet auf eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die wissenschaftliche Evaluation der zusätzlichen Intensivprophylaxesitzungen vor und nach der Narkose umfasst sowohl deren Inanspruchnahme als auch die Entwicklung von Präventionsparametern, neuen Initialläsionen und kariösen Defekten innerhalb eines Jahres.

Die erforderlichen Interventionen und Dokumentationen sind mit Ausnahme der Registrierung von Initialläsionen Bestandteil des bestehenden GKV-Systems (Untersuchung 01, Prävention FU, IP1, IP 2, IP4). Lediglich die Zeitpunkte und Frequenz von zusätzlichen präventiven Leistungen wurden ausgebaut. Die Erbringung der zahnärztlichen Sanierung in Narkose wird durch die Studie nicht verändert.

Da der Sinn eines RCT im Vergleich der parallelen Gruppen besteht, wurden primär nur diese verglichen, nicht aber eine Änderung über die Zeit seit der Erhebung der Baselinewerte (Harrell, 2015, Harrell and Slaughter, 2001-2019). Nach den jeweiligen Baselinewerten wurde freilich adjustiert, wie die Richtlinien es vorgeben: "When the analysis is based on a continuous outcome there is commonly the choice of whether to use the raw outcome variable or the change from baseline as the primary endpoint. Whichever of these endpoints is chosen, the baseline value should be included as a covariate in the primary analysis. The use of change from baseline without adjusting for baseline does not generally constitute an appropriate covariate adjustment" (2004). Daher adjustierten wir nach den jeweiligen Baselinewerten, dem Zeitpunkt (ein halbes Jahr oder ein Jahr), dem Alter, dem Geschlecht und dem Untersuchungszentrum (Senn, 2007); in zusätzlichen Analysen adjustierten wir auch nach der

Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt (Harrell and Slaughter, 2015, Harrell, 2015). Das Alter und die jeweiligen Baselinewerte wurden mit den oben angegebenen „restricted cubic splines“ mit 3 Knoten modelliert (2 Koeffizienten) (Harrell, 2015). Es sei angemerkt, dass insbesondere durch die Adjustierung nach den Baselinewerten die Effizienz einer Studie gesteigert wird (Senn, 2007, Senn, 2013).

Die Adjustierung erfolgte in sogenannten „mixed models“ über die 2 Zeitpunkte (Singer and Willett, 2003). „Mixed models“ bieten gegenüber herkömmlichen Modellen wie z. B. der „repeated measures ANOVA“ eine Reihe von Vorteilen, insbesondere bei fehlenden Werten (Gelman and Hill, 2007, Harrell, 2015). Selbst gegenüber nicht-zufälligen Dropouts sind „mixed models“ robust, es sei denn, die Dropouts hängen vom Ausmaß des Behandlungserfolgs ab; hängen die Dropouts hingegen von Variablen ab, nach denen adjustiert wurde (Baselinewerte für Karies bzw. Mundhygiene, Alter, Geschlecht), kann ein schwerer Bias ausgeschlossen werden (Harrell, 2015, Singer and Willett, 2003). Ein weiterer Vorteil der „mixed models“ besteht in der höheren Effizienz („best for the money“), weil „mixed models“, nicht aber „repeated measures ANOVA“, es gestatten, nach den Baselinewerten zu adjustieren (Harrell, 2015). Für absolute Effekte wurde das lineare Modell zugrunde gelegt, für relative Effekte die Odds Ratio aus der ordinalen logistischen Regression berechnet (Stata software Version 14.2; StataCorp, College Station, TX). Die Modelldiagnostik erfolgte mit dem rms-Paket der Software R (Harrell, 2015).

Die Methodik für Studiendesign und Evaluation entsprechen den SMART Kriterien:

Kriterium	Beschreibung
Spezifisch	Evaluation der zusätzlichen Intensivprophylaxe als Ergänzung zur Zahnbehandlung in Narkose zur Verbesserung der Mundgesundheit.
Messbar	Indikatoren der Mundgesundheit Plaques (API), Zahnfleischentzündung (SBI), Karies im Milch- und bleibenden Gebiss (dmft/s bzw. DMFT/S), incl. Initiailläsionen (it/s bzw. IT/S) und Kariesrisikoeinschätzung zu Beginn, im Verlauf und nach einem Jahr.
Attraktiv	Zusätzliche Prophylaxe und bessere Mundgesundheit bieten eine Reduktion der Kosten, Zeit und Mühen für weitere Therapien.
Realistisch	Eine Verbesserung der Mundgesundheit durch die zusätzliche Intensivprophylaxe ist aufgrund wissenschaftlicher Vorstudien wahrscheinlich.
Terminiert	In einem Zeitraum von 2,5 Jahren ist die Durchführung möglich.

*Ein- und Ausschlusskriterien*

Einschlusskriterien waren:

- Kinder (2-5 Jahre) mit geplanter zahnärztlicher Narkosesanierung
- Einverständnis der Eltern zur zusätzlichen Betreuung.

Ausschlusskriterien waren:

- Nichteinwilligung der Eltern
- Kinder ab 6 Jahren.

Für die Intensivprophylaxegruppe und die Kontrollgruppe ergaben sich folgende Arbeitspläne:

Termin	Zeitfenster	Intensivprophylaxe	Kontrollgruppe
Erstaufnahme		Untersuchung und Prävention FU, Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>	Untersuchung und Prävention FU, Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>
Zweitertermin	Ca. 10 Tage nach Erstaufnahme	<b>Mundhygieneindizes IP1 Prävention IP2 Lokalfluoridierung IP4</b>	Nach GKV-System nicht vorgesehen
Narkose			
1. Kontrolltermin	Ca. 10 Tage nach Narkose	<b>Mundhygieneindizes IP1 Prävention IP2 Lokalfluoridierung IP4</b>	Nach GKV-System nicht vorgesehen
2. Kontrolltermin	½ Jahr nach Narkose	Untersuchung, Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>	Untersuchung, Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>
3. Kontrolltermin	1 Jahr nach Narkose	Untersuchung (ggf. Prävention FU), Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>	Untersuchung (ggf. Prävention FU), Lokalfluoridierung IP4, <b>Mundhygieneindizes IP1</b>

*Fallzahlberechnung, Drop-Out und Abschätzung der Effektstärke*

Um einen kostenoptimalen, ressourcenschonenden Umfang dieses Projektes zu ermitteln, wurde eine Stichprobenkalkulation mit folgenden Annahmen durchgeführt:

Der primäre, patientenrelevante und auch für die Wirksamkeit wichtigste Parameter ist der zukünftige Karieszuwachs dieser Kariesrisikokinder. Der erwartete und sich durch Analysen aus bisherigen Narkosebehandlungen ergebende Karieszuwachs ohne Intensivprophylaxe beträgt 2 dmft/DMFT pro Jahr (1,5 SD; Takriti 2016, Horn 2011). In der Intensivprophylaxegruppe kann eine 30%ige Reduktion angenommen werden (Kowash et al. 2006), so dass 0,5 bis 0,6 dmft/DMFT weniger und ein Karieszuwachs von 1,4 (1,0 SD) zu

erwarten sind. Im Gegensatz zur polarisierten Kariesverteilung bei Kindern in der Gesamtbevölkerung, zeigen diese Kariesrisikokinder eine Normalverteilung um die Mittelwerte.

Bei einem  $\alpha$ -Fehler von 0,05 und einer Power ( $\beta$ -Fehler) von 0,80 ergibt sich eine Probandenzahl von 142 Kindern pro Gruppe. Ein Dropout von ca. 30% in jeder Gruppe ist zu erwarten (62 Kinder pro Gruppe), woraus eine Probandenzahl von 204 Kindern pro Gruppe und somit insgesamt in 408 Studienteilnehmern für die Evaluation resultiert.

#### *Rekrutierung, Randomisierung, Verblindung und Datenerhebung*

Zum Beginn des Projektes war vorgesehen, in 4 Bundesländern über die KZVen Zahnärzte zu rekrutieren, die Narkosen bei Kindern durchführen und diese Kinder in die Studie einzuschließen. Allerdings haben sich nur 17 Zahnarztpraxen für die Teilnahme an der Studie angemeldet und die Teilnahmeerklärung unterschrieben. Die Verteilung nach Bundesländern war wie folgt:

- Mecklenburg-Vorpommern: 4 ZA-Praxis
- Berlin: 4 ZA-Praxen
- Westfalen-Lippe: 6 ZA-Praxen
- Rheinland-Pfalz: 3 ZA-Praxen.

Die KZVen in den 4 Bundesländern sind bei der Verbreitung der Studie unterschiedlich vorgegangen. Neben Veröffentlichungen und Rundschreiben an alle Zahnärzte in ihrem Bereich haben einige KZVen gezielt ZA-Praxen, die Narkose bei den Kindern durchführen, angesprochen. Damit schwankte die Grundgesamtheit der möglichen Praxen erheblich, von mehreren Tausend Zahnärzten, die aber zum Großteil gar nicht die Voraussetzungen der Narkose hatten, bis zu wenigen spezialisierten Zahnarztpraxen mit direktem Kontakt, die dann auch gewonnen werden konnten. In einigen Bundesländern wie z. B. MV existieren auch nur sehr wenige spezialisierte Praxen, einigen Praxen fanden nur minimale Zahlen von Narkosebehandlungen oder der Aufwands für die Dokumentation der Studienunterlagen, oder Schwierigkeiten bei der Randomisierung oder Verblindung war zu hoch.

Aufgrund der geringen Rekrutierungszahlen oder Absagen von einigen Praxen wurden weitere Fachpraxen für Kinderzahnheilkunde aus anderen Bundesländern in die Studie aufgenommen. Ein entsprechender Änderungsantrag wurde gestellt und befürwortet. Die neu beteiligten Praxen lagen in:

- Hamburg: 1 Fachpraxis
- Hannover: 1 Fachpraxis

Akronym: IpKiSuN

Förderkennzeichen: 01NVF16022

- Jena: 1 Fachpraxis
- Wiesbaden: 1 Fachpraxis.

### *Training, Gruppenzuordnung, Verblindung*

Für diese Studie haben sich 28 Zahnärzte und Zahnärztinnen online bezüglich Karies (dmft/DMFT) und Initialkaries kalibrieren lassen. Außerdem erfolgten mehrere Besuche in größeren Praxen, die viele Kinder in Narkose zahnärztlich sanierten, um durch ein Training des Personals die Rekrutierung zu erleichtern und die Prozessqualität zu optimieren.

Jede teilnehmende Praxis bekam:

- Handbuch zur Studie
- Laminierter Ablaufblatt
- Computer-generierte Randomisierungsliste mit Patienten-ID-Nummern zu Verblindung
- Elterninformation, -Erklärung und -einverständnis
- Datenblatt zur Erfassung Baseline und Follow-up nach 6 Monaten bzw. einem Jahr

Nach der Elternerklärung und -einverständnis wurde für das Kind ein Datenblatt erstellt und die Baseline-Aufnahme erfolgte für die Kinder. Diese war für die Interventions- und Kontrollgruppe identisch.

Der Untersucher musste ein kalibrierter Zahnarzt(in) sein, um die Kariesdiagnose und Erhebung der Mundhygieneindizes durchzuführen. Er/sie war verblindet über die Zugehörigkeit des Kindes zur Intervention- oder Kontrollgruppe.

Eine zweite Person musste ein anderer Zahnarzt oder Prophylaxepersonal sein, das die Randomisierung und später die Übertragung und Versendung von Datenblatt sowie weitere Termine für die Intervention bzw. das Follow-up organisierte und dann auch die Prophylaxe durchführte.

### *Datenerhebung*

Folgende Daten wurden nach international etablierten Indizes der Zahnmedizin bei der Ausgangsuntersuchung sowie den ½- und 1-Jahresuntersuchungen erhoben, was eine gute Vergleichbarkeit ermöglicht. Sie lassen sich aus der zahnärztlichen Routineerfassung bei bestehen Präventivleistungen ableiten:

- Kariesbefall: Kariesindizes dmft/s und DMFT/S; decayed, missing and filled teeth/surfaces (WHO 1997), inklusive Initialläsionen (Nyvad et al. 1999)



- Zahnbelag: Approximaler Plaque Index/API (Lange 1977)
- Zahnfleischentzündung: modifizierter Sulkus-Blutungsindex/SBI (Saxer & Mühlemann 1975)
- Einschätzung des Kariesrisikos wird nach DAJ (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Jugendzahnpflege) Kriterien in Kombination mit den Plaque- und Gingivaindizes bestimmt.

Nach der Übersendung an die Evaluationszentrale an der Universität Greifswald erfolgte eine Überführung in eine Excel-Tabelle, die ohne Nennung der Patientenidentität zur Auswertung in SPSS an das Evaluationsteam weitergeleitet wird.

In der analytischen Statistik wurden nach Prüfung der Verteilungen die primären und sekundären Zielvariablen (Karieszuwachs, Plaque und Gingivitis) im prä-post-Vergleich sowie im Vergleich der Intensivprophylaxegruppe zur Kontrollgruppe untersucht.

**Meßgrößen/Indizes** sind international etablierte Indizes in der Zahnmedizin:

- Kariesbefall: Kariesindizes dmft/s und DMFT/S; decayed, missing and filled teeth/surfaces (WHO 1997, analog aus 01-Befund der zahnärztlichen Routineuntersuchung), inklusive Initialläsionen (Nyvad et al. 1999, 01plus)
- Approximaler Plaque Index: API (Lange 1975, analog zu Individualprophylaxeposition BEMA IP1).
- modifizierter Sulkus-Blutungsindex: SBI (Saxer & Mühlemann 1977, analog zu Individualprophylaxeposition BEMA IP1).

**Zielvariablen** sind:

- **primäre Zielvariablen:** kariöse Initialläsionen und neue kariöse Defekte
- **sekundär Zielvariablen:** Plaque- und Gingivitisindizes
- gemessen im prä-post-Vergleich der Teilnehmer und im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Intensivprophylaxe.

Die Präventions- bzw. Interventionsparameter entsprachen den bestehenden Leistungen der Regelversorgung (IP1, IP2, IP4, FU), die allerdings nur für andere Altersgruppen oder in einer niedrigeren Frequenz in der GKV-Regelversorgung verankert sind.

## CONSORT 2010

### Aufnahme

Bewertung der  
Teilnahmeberechtigung (n=502)

- Ausgeschlossen (n=94)
- ◆ Einschlusskriterien nicht erfüllen (n=0)
  - ◆ Teilnahme abgelehnt (n=94)
  - ◆ Andere Gründe (n=0)

Randomisiert (n=408)

### Zuteilung

Der Kontrolle zugeteilt (n=206; 50,7%)

- ◆ Rückzug der Einwilligung (n=1)
- ◆ Empfänger der zugeteilten Intervention (n=205)
- ◆ Erhielt zusätzliche Diagnostik von Mundhygiene-Indizes um ITN (n=6)

Der Intervention zugeteilt (n=202; 49,3%)

- ◆ Rückzug der Einwilligung und empfing nicht die zugeteilte Intervention (n=1)
- ◆ Empfänger der zugeteilten Intervention (n=201)

### 6 m. Nachkontrolle

Untersucht (n=135; 65,5%)

Fehlen (n=71; 34,5%)

Untersucht (172; 85,1%)

Fehlen (n=30; 14,9%)

### 12 m. Nachkontrolle

Untersucht (n=120; 58,3%)

Fehlen (n=68; 41,8%)

Untersucht (n=126; 62,4%)

Fehlen (n=76; 37,6%)

### Drop-out

Verloren für Nachkontrolle aufgrund von Umzug, großer Entfernung zur Studieneinrichtung, Wechsel zu anderer Zahnarztpraxis oder kein Interesse an der Studie (n=58; 28,2%)

Verloren für Nachkontrolle aufgrund von Umzug, großer Entfernung zur Studieneinrichtung, Wechsel zu anderer Zahnarztpraxis oder kein Interesse an der Studie (n=40; 19,8%)

### Analyse

Analysiert (n=147; 71,4%)

- ◆ Intention to Treat-Analyse (n=147; 71,4%)
- ◆ Ausgeschlossen von PPT-Analyse wegen Diskontinuität der Daten (n=25) oder zusätzlicher Mundhygiene-Indizes um ITN (n=6)
- ◆ Per-Protocol-Analyse (n=116; 56,3%)

Analysiert (n=161; 79,7%)

- ◆ Intention to Treat-Analyse (n=161; 79,7%)
- ◆ Ausgeschlossen von PPT-Analyse wegen Diskontinuität der Daten (n=36)
- ◆ Per-Protocol-Analyse (n=125; 61,9%)

Abb. 5.1.1. Consort-Diagramm zu Probandenzahlen im Studienverlauf

### *Teilnehmende Probanden*

Bis September 2018 konnte die gesamte geplante Patientenzahl von 408 Kindern in den teilnehmenden Praxen rekrutiert werden (s. Abb. 3.1.). An den ½- und 1-Jahresuntersuchungen nahmen bis Ende der Studie im Dezember 2019 307 bzw. 246 Patienten teil. Die Eltern eines Teilnehmers widerriefen ihre Einwilligung direkt mit der Randomisierung, so dass dieses Kind wieder aus der Studie ausgeschlossen wurde.

### *Auswertungsstrategien und Drop-Out-Analysen*

Auswertungsparameter waren laut Analyseplan die Auswirkung der zusätzlichen Intensivprophylaxe auf die Mundhygiene (Plaque, Zahnfleischbluten) und den erneuten Karieszuwachs (dt/ds, it/is, dmft/dmfs). Dabei stand der Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe im Vordergrund. Aufgrund der hohen Probandenzahl und der durch die Randomisierung sehr ähnlichen Gruppen, war kein Matching bzw. Datenlinkage nötig. Allerdings erfolgte eine Drop-Out-Analyse, um sicher zu stellen, dass es durch den Drop-Out nicht zu relevanten Verschiebungen innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe kam.

Der Analyseplan folgt den Standards der American Statistical Association, die 2016 das Framework der P-Werte scharf kritisierte (Wasserstein and Amer Statistical Assoc, 2016) und präsentieren wie empfohlen auch Vertrauensbereiche bzw. Konfidenzintervalle (Greenland et al., 2016). Da Linearität die wichtigste mathematische Voraussetzung beim linearen Regressionsmodell darstellt (Gelman and Hill, 2007, Harrell, 2015, James et al., 2013 (Corrected at 4 printing 2014)), erfolgte die Modellierung der kontinuierlicher Variablen via "restricted cubic splines", die als dafür beste Methode gilt (Harrell, 2015, Greenland, 2008).

Da der Sinn einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie (RCT) im Vergleich der parallelen Gruppen besteht, wurden nur diese (also Interventions- vs. Kontrollgruppe) statistisch verglichen, nicht aber eine Änderung über die Zeit seit der Erhebung der Baselinewerte (Harrell, 2015, Harrell and Slaughter, 2001-2019). Nach den jeweiligen Baselinewerten wurde freilich adjustiert, wie die Richtlinien es vorgeben: "When the analysis is based on a continuous outcome there is commonly the choice of whether to use the raw outcome variable or the change from baseline as the primary endpoint. Whichever of these endpoints is chosen, the baseline value should be included as a covariate in the primary analysis. The use of change from baseline without adjusting for baseline does not generally constitute an appropriate covariate adjustment" (2004). Daher adjustierten wir nach den jeweiligen Baselinewerten, dem Zeitpunkt (ein halbes Jahr oder ein Jahr), dem Alter, dem Geschlecht und dem Untersuchungszentrum (Senn, 2007); in zusätzlichen Analysen adjustierten wir auch nach der Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt (Harrell and Slaughter, 2015, Harrell, 2015). Das Alter und die jeweiligen Baselinewerte wurden mit den oben angegebenen „restricted cubic splines“ mit 3 Knoten

modelliert (2 Koeffizienten) (Harrell, 2015). Die Adjustierung erfolgte in sogenannten „mixed models“ über die 2 Zeitpunkte, weil diese Modelle vorteilhaft bei fehlenden Werten sind (Gelman and Hill, 2007, Harrell, 2015). Für absolute Effekte wurde das lineare Modell zugrunde gelegt, für relative Effekte die Odds Ratio aus der ordinalen logistischen Regression berechnet (Stata software Version 14.2; StataCorp, College Station, TX). Die Modelldiagnostik erfolgte mit dem rms-Paket der Software R (Harrell, 2015).

Um absolute und relative Effektstärken anzugeben, wurden bei moderaten Verstößen gegen die wichtigsten Voraussetzungen des linearen Modells (Gelman and Hill, 2007, James et al., 2013 (Corrected at 4 printing 2014)) robuste Varianzen verwendet (Harrell, 2015, Wakefield, 2013). Nur bei groben Verstößen gegen die Voraussetzungen des linearen Modells wurde auf die Angabe absoluter Effekte verzichtet und sich daher auf die Angabe relativer Effekte beschränkt. Modelle für relative Effekte erfordern weniger Voraussetzungen; die Interpretation der Odds Ratio gilt für beliebige Cut-offs des Endpunkts (Harrell, 2015).

## **4. Ergebnisse der Evaluation**

### *4.1. Baseline-Ergebnisse und Drop-out-Analyse*

Die Aufklärung zur Studie und insbesondere die möglichen zusätzlichen Prophylaxeimpulse wurden von den Patienten bzw. deren Eltern sehr positiv aufgenommen. Es gab wenige Absagen, nicht an der Studie teilnehmen zu wollen, und dies vor allem, wenn die Patienten eine große Anfahrtsdistanz hatten und daher vorzugsweise von dem Hauszahnarzt in der Nähe weiterversorgt werden wollten (s. Consort-Diagramm Abb. 3.1.). Nach dem sofortigen Widerruf einer Einwilligung und einem weiteren Widerruf für die Studienteilnahme konnten die Daten von 406 Probanden (Altersbereich 2-5 Jahre, mittleres Alter 4,2 Jahre) für die Ausgangsuntersuchung ausgewertet werden. Bei der Ausgangs- und Enduntersuchung ergab sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (56 bzw. 58 % männlich, 44 bzw. 42 % weiblich). Es lagen keine geschlechterspezifischen Unterschiede vor, so dass auf eine geschlechtsspezifische Auswertung verzichtet werden konnte.

Erwartungsgemäß zeigten die Kinder, für die eine zahnärztliche Sanierung unter Narkose bevorstand, eine sehr hohe orale Morbidität. Dies betraf die durch Anfärbung erkennbaren Zahnbeläge/Plaque mit einem Mittel von 78% (Minimum 0%, Maximum 100% aller Zahnflächen, Tab. 4.1.1) und einer begleitenden Zahnfleischblutung an 23% der Zähne (Minimum 0%, Maximum 100%). Diese klar erkennbaren Mundhygienedefizite bestanden anscheinend seit längerem, da im Mittel 7,6 unversorgte, offene kariöse Zähne (dt) diagnostiziert werden konnten. Dazu kamen im Mittel 1,6 weitere Zähne mit Initialkaries (it) und knapp ein Zahn, der bereits gefüllt oder extrahiert (mft) worden war. Die von Karies

Akronym: IpKiSuN

Förderkennzeichen: 01NVF16022

betroffenen Zähne lagen bei den im Mittel 4-Jährigen mit einem dmft von 8,6 (Bereich 1-20 dmft von maximal 20 möglichen Zähnen und maximal 79 dmfts von 88 möglichen Zahnflächen) um das Vielfache höher als der Schnitt repräsentativer deutscher Erhebungen (DAJ 2017): bei 3-Jährigen (0,5 dmft) oder 6-7-Jährigen (1,7 dmft).

Durch die Randomisierung waren die Werte zur oralen Morbidität für Interventions- und Kontrollgruppe (n = 201 bzw. 205) annähernd identisch (Tab. 4.1.1.).

Für sechs Patienten der Kontrollgruppe wurden zusätzliche Werte zur Mundhygiene um die Narkose herum erhoben, was eigentlich nicht nötig gewesen wäre; sie wurden für das Per-Protokoll-Set aus der Analyse genommen. Für 98 der 406 Patienten lagen weder Daten nach einem halben noch nach einem Jahr vor (40 Dropouts in der Interventionsgruppe, 58 Dropouts in der Kontrollgruppe; 20% bzw. 28%). Die verbliebenen 161 Patienten der Interventionsgruppe und die 147 der Kontrollgruppe wurden in dem Full-Analysis-Set berücksichtigt (n = 308). Für das Per-Protokoll-Set blieben 125 Probanden der Interventionsgruppe und 116 der Kontrollgruppe (n = 241). Aufgrund des sehr gleichmäßigen Drop-outs kam es zu keinen Verzerrungen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, so dass beide fast gleiche Baselinewerte bezüglich der oralen Morbidität bei der Ausgangsuntersuchung zeigten (Tab. 4.1.1.).

Tab. 4.1.1. Baseline-Charakteristika in der Interventions- und Kontrollgruppe (alle und Gruppen, die Studie beendeten/ Per-Protokoll-Analyse) sowie alle Drop-outs

Variable	Gruppe	Alle Baseline-Probanden			Per-Protokoll-Analyse			Drop-outs (n=165, 40,44%) IG: 43,68% KG: 38,11%	
		N	Mittelwert	STD*	N	Mittelwert	STD	Mittelwert	STD
Alter	Kontrolle	205	4,04	1,05	116	4,03	1,05	4,17	1,02
	Intervention	201	4,28	1,02	125	4,29	1,05		
1 API	Kontrolle	205	76,99	25,85	116	72,09	26,83	81,60	23,93
	Intervention	201	78,10	24,68	125	77,23	24,66		
1 SBI	Kontrolle	205	23,51	26,45	116	21,08	24,91	26,35	28,10
	Intervention	201	22,65	26,19	125	20,62	24,77		
1 it	Kontrolle	205	1,52	2,33	116	1,38	2,16	1,90	2,67
	Intervention	201	1,69	2,51	125	1,41	2,215		
1 dt	Kontrolle	205	7,47	3,95	116	7,03	3,87	8,13	3,89
	Intervention	201	7,66	3,66	125	7,32	3,54		
1 mt	Kontrolle	205	0,20	1,02	116	0,25	0,77	0,18	1,05
	Intervention	201	0,30	1,32	125	0,35	1,57		
1 ft	Kontrolle	205	0,49	1,62	116	0,65	1,94	0,36	1,22
	Intervention	201	0,59	1,58	125	0,68	1,68		
1 is	Kontrolle	205	2,18	4,458	116	1,98	4,60	2,84	4,89
	Intervention	201	2,47	4,418	125	1,95	3,51		
1 ds	Kontrolle	205	17,71	12,869	116	16,92	12,93	19,15	11,97
	Intervention	201	17,45	11,581	125	16,14	11,77		
1 ms	Kontrolle	205	0,86	3,042	116	1,39	3,91	0,58	2,41
	Intervention	201	1,21	5,379	125	1,31	6,30		
1 fs	Kontrolle	205	1,33	4,923	116	1,79	5,98	0,99	4,60
	Intervention	201	1,51	5,162	125	1,65	4,62		
1 dmfs	Kontrolle	205	19,91	13,91	116	20,10	14,39	20,71	13,01
	Intervention	201	20,17	13,53	125	19,10	13,99		
1 dmft	Kontrolle	205	8,17	4,13	116	7,92	4,131	8,66	3,98
	Intervention	201	8,5473	3,91	125	8,35	3,98		
1 idmfs	Kontrolle	205	22,08	14,98	116	22,09	14,96	23,55	14,58
	Intervention	201	22,64	14,24	125	21,05	14,31		
1 idmft	Kontrolle	205	9,68	4,91	116	9,30	4,64	10,56	5,00
	Intervention	201	10,23	4,62	125	9,76	4,52		

\*STD: Standardabweichung

Der Drop-out war um 43 Probanden höher als die erwartete Zahl von 124 Probanden und es lässt sich feststellen, dass die Kinder, deren Eltern die 1-Jahreskontrolle nicht wahrnehmen konnten oder wollten (Drop-out, ohne 2 Widerrufe), bei den oralen Morbiditätsparametern höhere Werte aufwiesen als die Teilnehmer der 1-Jahreskontrolle. Die Wirkung des Interventionsprogramms ließ sich trotz des höheren Drop-outs klar darstellen (s. Kap. 4.2.-4.3.).

Bei der regionalen Verteilung der Probanden auf die verschiedenen Bundesländer und KZV-Bereiche ergab sich eine recht gleichmäßige Verteilung und gute Repräsentation von Deutschland (Abb. 4.1.2.)

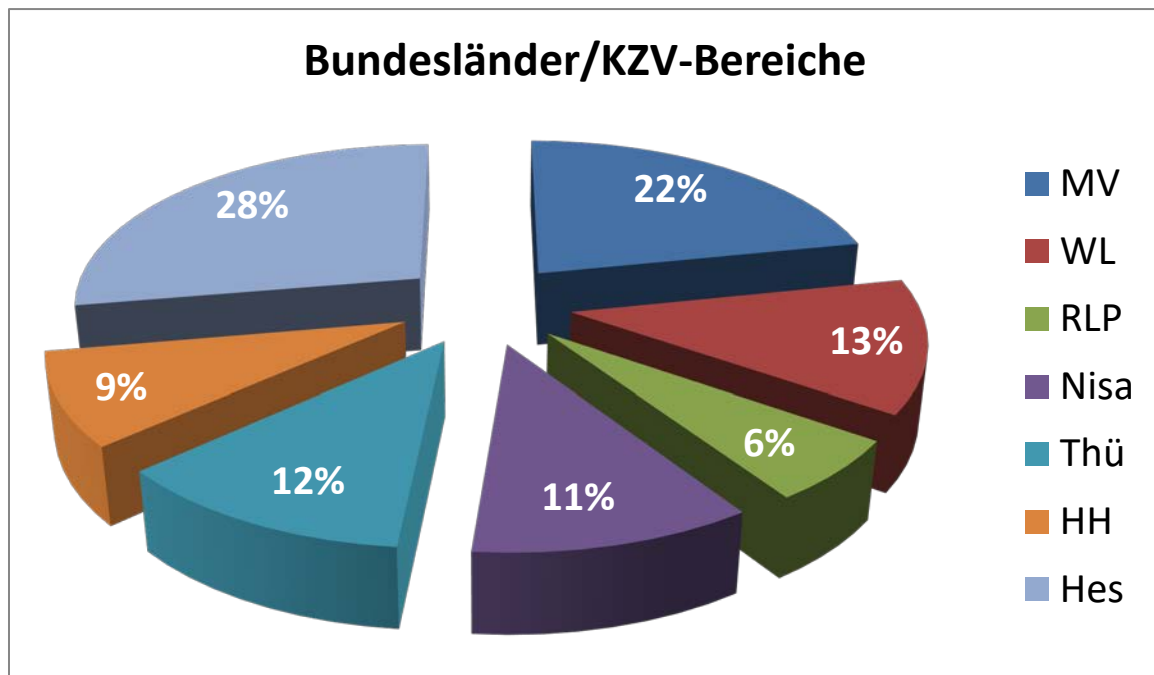


Abb. 4.1.2. Verteilung der Probanden der Ausgangsuntersuchung auf die verschiedenen Bundesländer/KZV-Bereiche

## Primäre Zielvariablen

### 4.2. Ergebnisse zu den Karieswerten

Bei der Stichprobenkalkulation war für die teilnehmenden Kinder ein linearer Karieszuwachs angenommen. Die 4-Jährigen wiesen bei der Ausgangsuntersuchung gut 8 Zähne mit Karieserfahrung (dmft, Abb. 4.2.1.) auf, also wie in der Stichprobenkalkulation angenommen ca. 2 Zähne pro Jahr. In dem folgenden Studienjahr reduzierte sich der Karieszuwachs allerdings auf  $\frac{1}{4}$  dieses Wertes und damit ihres bisherigen Karieszuwachses (Mittel 0,5 dt). Nach der zahnärztlichen Sanierung unter Narkose waren von den 20 Milchzähnen im Mittel knapp 10 Zähne durch Extraktionen, Füllungen oder Stahlkronen versorgt (Abb. 4.2.1.). Dies entsprach der initialen Karieslast und eine genauere Inspektion der Einzelbefunde zeigte, dass mehrheitlich sehr stabile und sichere Versorgungen wie Stahlkronen und Extraktionen gewählt wurden. Dies lag im Interesse der Patienten und deren Eltern, da jede Neuerkrankung bei diesen kleinen und gering kooperativen Kindern zu einer erneuten Narkose hätten führen können. Zusammen mit den deutlichen Mundhygieneverbesserungen gab es damit einen wesentlich geringeren Zuwachs an kariösen Initialläsionen oder Defekten bei den Probanden der Interventions- und Kontrollgruppe, sowohl auf Zahn- als auch auf Flächenbasis (Abb. 4.2.1. und 4.2.2.). Die minimalen Karieszuwächse von ca. einem halben Zahn bzw. einer

Fläche mit kariösen Defekt und einem initialkariösen Zahn mit einer beteiligten Fläche bei der Abschlussuntersuchung nach einem Jahr fallen tendenziell günstiger für die Interventionsgruppe aus, verfehlen allerdings die statistische Signifikanz.

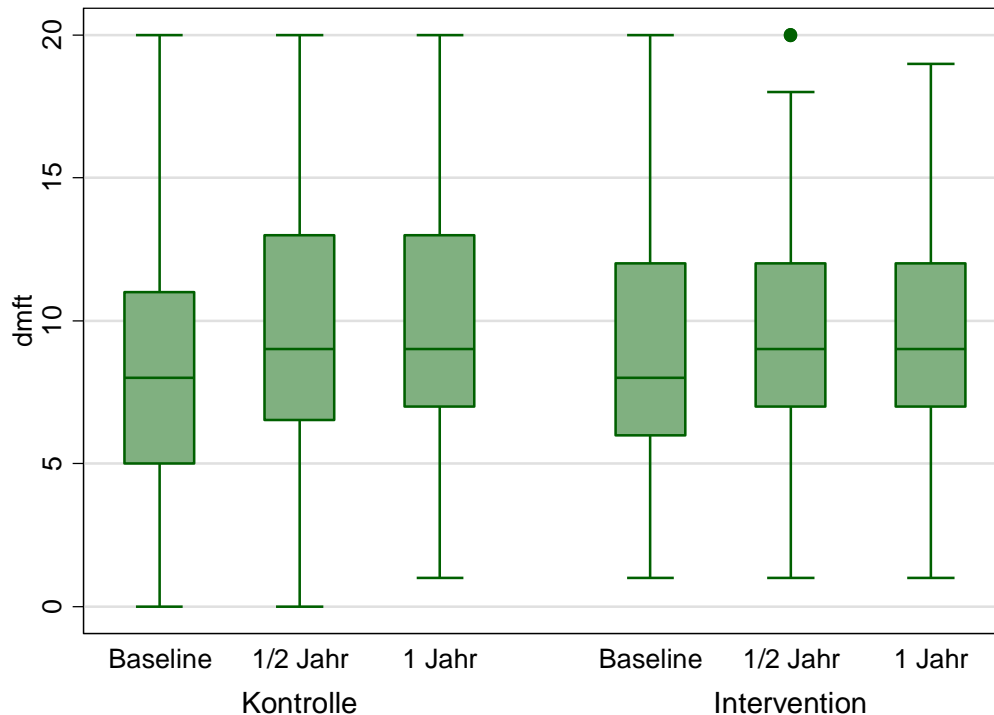


Abb. 4.2.1. Kariesentwicklung (gefüllte, fehlende und kariöse Zähne) bei Interventions- und Kontrollgruppe bei Ausgangsuntersuchung sowie nach einem halben und ganzen Jahr

Der absolute Unterschied zwischen den Gruppen ist klein im Punktschätzer und der Vertrauensbereich ist kleiner als 1 dmft. Er beträgt minimale -0,04 (95% Vertrauensbereich (VB): -0,6 – 0,5;  $P=0,868$ ) auf einer Basis von 308 Patienten mit 520 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr im Full-Analysis-Set.

Dieser Unterschied wird geringfügig größer in der Per-Protokoll-Analyse (-0,06; 95% VB: -0,6 – 0,5;  $P=0,833$ ) für 241 Patienten mit 450 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und nach einem Jahr. Damit wird jede statistische Signifikanz verfehlt, zum einen aufgrund der hohen Basislast bei der Ausgangsuntersuchung als auch aufgrund des dramatisch reduzierten Karieszuwachses nach der Narkosesanierung insgesamt.

Der relative Unterschied ist wegen der Erfüllung der Modellvoraussetzungen wesentlich angemessener als der absolute Unterschied. Er zeigte einen kleinen Punktschätzer bei weitem Vertrauensbereich. Die Odds Ratio betrug 0,94 (95% VB: 0,21 – 4,25;  $P=0,934$ ) für 308



Patienten mit 520 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr im Full-Analysis-Set/Intention to Treat). Auch hier wurde jede statistische Signifikanz verfehlt, was auch für die Per-Protokoll-Analyse galt (Odds Ratio 1,06; 95% VB: 0,20 – 5,64;  $P=0,950$ ; 241 Patienten mit 450 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr).

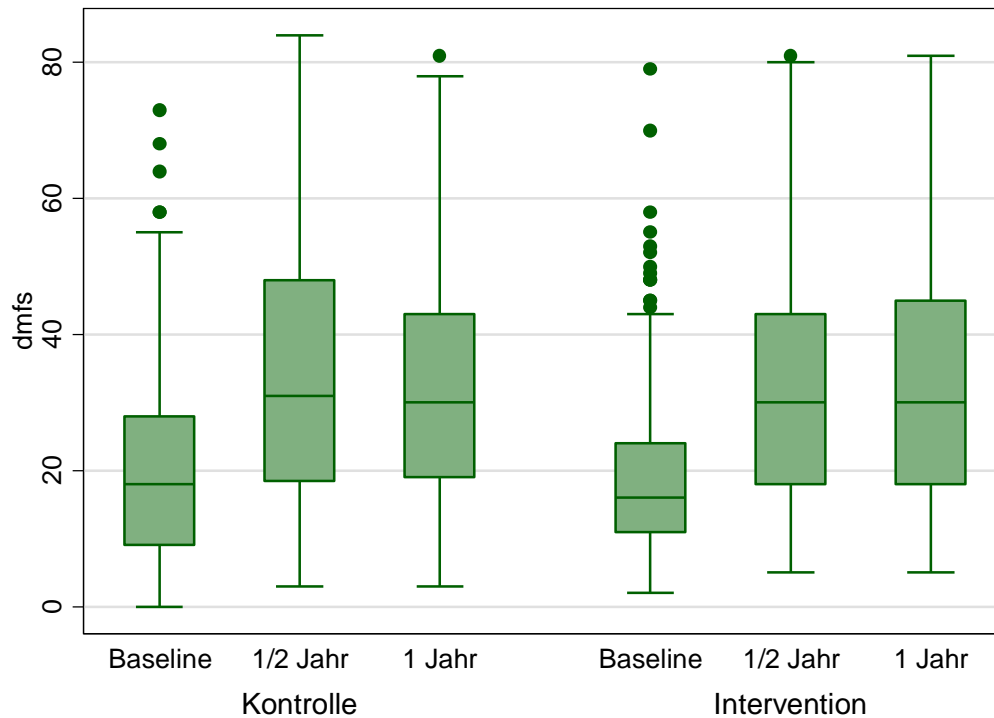


Abb. 4.2.2. Kariesentwicklung (gefüllte, fehlende und kariöse Zahnflächen) bei Interventions- und Kontrollgruppe bei Ausgangsuntersuchung sowie nach einem halben und ganzen Jahr

Auf Zahnflächenbasis (Abb. 4.2.2.) fallen auch die großen intraindividuellen Schwankungen der Probanden und damit auch in Interventions- und Kontrollgruppen auf. Der absolute Unterschied zwischen den Gruppen beträgt  $-0,7$  (95% VB:  $-2,9 - 1,5$ ;  $P=0,513$ ) für 308 Patienten mit 520 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und nach einem Jahr zugunsten der Testgruppe im Full-Analysis-Set mit einem sehr weiten Vertrauensbereich und damit keiner statistischen Signifikanz.

In der Per-Protokoll-Analyse sieht dies mit  $-0,3$  (95% VB:  $-2,7 - 2,0$ ;  $P=0,785$ ) für 241 Patienten mit 450 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr zugunsten der Testgruppe ähnlich aus.

Der relative Unterschied, ist wegen der Erfüllung der Modellvoraussetzungen wesentlich angemessener als der absolute Unterschied. Aufgrund von Konvergenzproblemen konnte der Baseline-dmfs nur linear modelliert werden. Mit einer Odds Ratio von  $0,76$  (95% VB:  $0,20 -$

2,88;  $P=0,683$ ) wies er einen weiten Vertrauensbereich im Full-Analysis-Set bei 308 Patienten mit 520 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr zugunsten der Testgruppe auf. Dies galt sehr ähnlich für die Per-Protokoll-Analyse mit einer Odds Ratio von 0,91 (95% VB: 0,20 – 4,05;  $P=0,899$ ; 241 Patienten mit 450 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und nach einem Jahr) zugunsten der Testgruppe, aber ebenfalls weitem Vertrauensbereich.

Die Hinzunahme von initialkariösen Läsionen (is) zu den kariösen Defekten, Füllungen oder fehlenden Zahnflächen (dmfs) ermöglicht ein differenzierteres Bild (Abb. 4.2.3.): Der Unterschied beim idmfs zwischen den Gruppen wächst jetzt auf -0,8 bis -1,0 Flächen zugunsten der Testgruppe an, je nachdem ob man die Per-Protokoll-Analyse oder die Full-Analysis/Intention to Treat betrachtet (95% VB: -3,2 – 1,7;  $P=0,542$ ; 241 Patienten mit 449 Beobachtungen nach ½ bzw. einem Jahr oder (95% VB: -3,3 – 1,2;  $P=0,363$ ; 308 Patienten mit 519 Beobachtungen nach ½ bzw. einem Jahr). Allerdings wird wieder die statistische Signifikanz verfehlt.

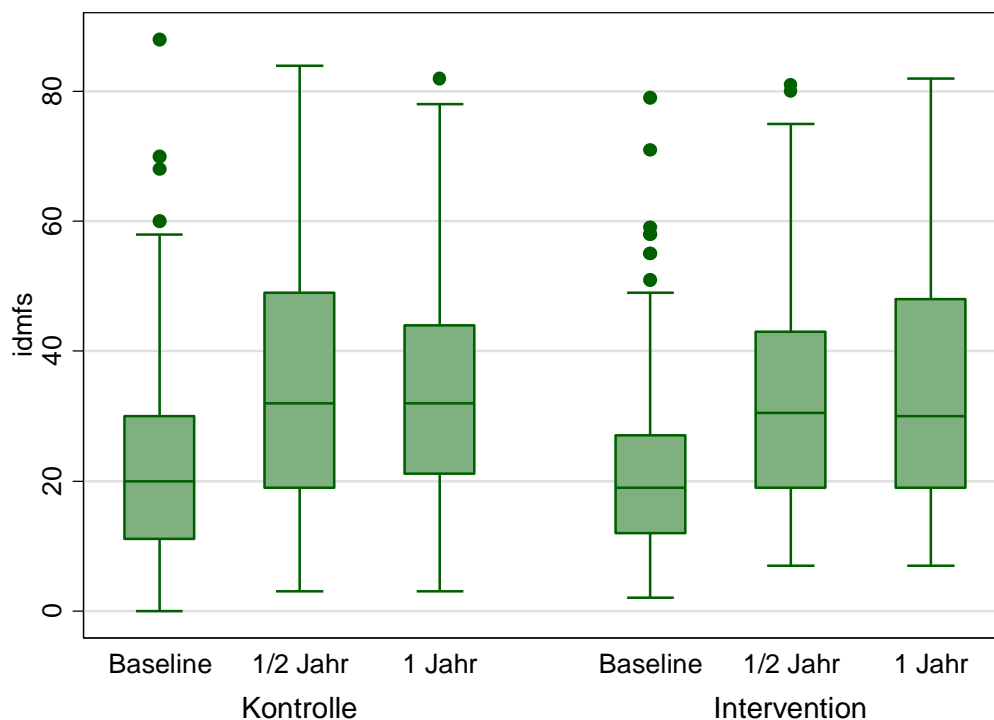


Abb. 4.2.3. Kariesentwicklung (gefüllte, fehlende und kariöse Zahnflächen einschließlich initialkariöser Läsionen) bei Interventions- und Kontrollgruppe bei Ausgangsuntersuchung sowie nach einem halben und ganzen Jahr

Der relative Unterschied, der wieder wegen der Erfüllung der Modellvoraussetzungen wesentlich angemessener ist als der absolute Unterschied, ergab sich eine Odds Ratio von

0,73 (95% VB: 0,20 – 2,72;  $P=0,643$ , Full-Analysis-Set) für 308 Patienten mit 519 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr und von 0,87 (95% VB: 0,20 – 3,77;  $P=0,854$ ; Per-Protokoll-Analyse) für 241 Patienten mit 449 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr zugunsten der Testgruppe, jedoch auch mit weiten Vertrauensbereichen ohne statistische Signifikanz.

Die neuen initialkariösen Flächen stellen per se den sensitivsten Analyseansatz für den Karieszuwachs dar (Abb. 4.2.4.). Aufgrund sehr hoher Schwankungsbreiten ist wegen der groben Abweichungen von den Modellvoraussetzungen keine Berechnung des absoluten Unterschiedes zwischen den Gruppen mit robusten Varianzen möglich. Für den relativen Unterschied ergab sich eine Odds Ratio von 0,72 (95% VB: 0,25 – 2,07;  $P=0,547$ ) auf der Basis von 308 Patienten mit 519 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr zugunsten der Testgruppe, jedoch mit einem weiten Vertrauensbereich im Full-Analysis-Set/Intention to treat. Dies sieht in der Per-Protokoll-Analyse ähnlich aus: Odds Ratio 0,81; 95% VB: 0,25 – 2,59;  $P=0,721$  für 241 Patienten mit 449 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr, was damit die statistische Signifikanz verfehlt.

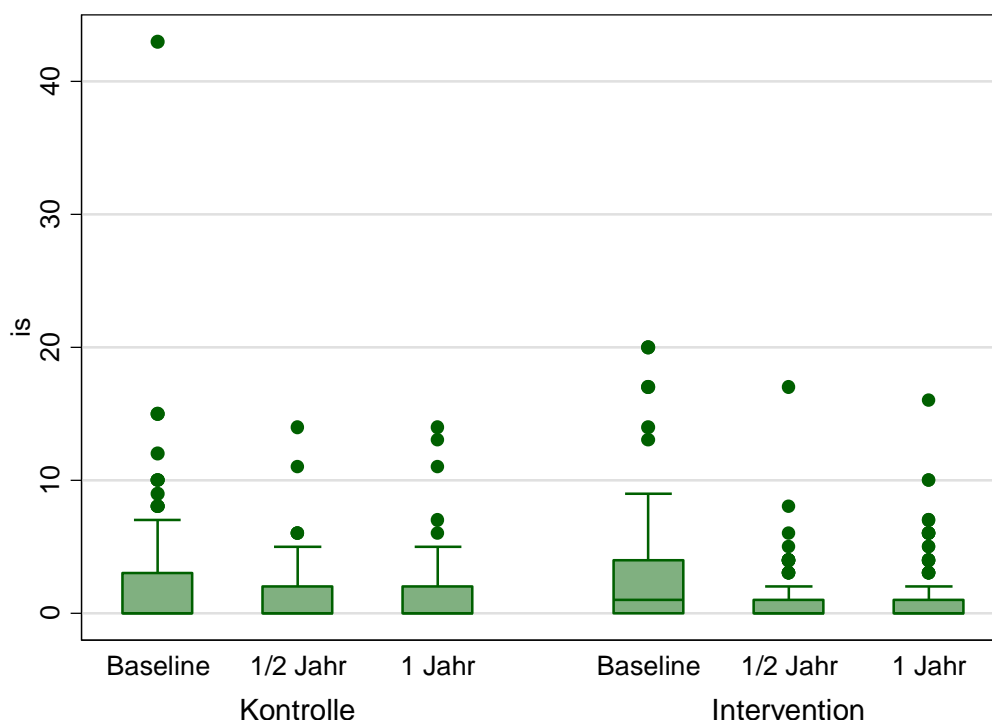


Abb. 4.2.4. Entwicklung initialkariöser Zahnflächen (is) bei Interventions- und Kontrollgruppe bei Ausgangsuntersuchung sowie nach einem halben und ganzen Jahr

Auf Zahnebene (it) gilt dies fast identisch mit einer Odds Ratio von 0,75 (95% VB: 0,26 – 2,18; P=0,593) und von 0,78 (95% VB: 0,24 – 2,52; P=0,673) für die Full- bzw. Per-Protokoll-Analyse.

Auf Zahnbasis ergab sich bei Einschluss der initialkariösen Zähne (Abb. 4.2.5.) ein Unterschied von -0,3 idmft (95% VB: -0,9 – 0,3; P=0,377) für 307 Patienten mit 518 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder nach einem Jahr in der Full-Analyse/Intention to Treat, bei der Per-Protokoll-Analyse von -0,2 (95% VB: -0,9 – 0,4; P=0,467) für 241 Patienten mit 449 Beobachtungen.

Wieder ist der relative Unterschied wegen der Erfüllung der Modellvoraussetzungen wesentlich angemessener als der absolute Unterschied. Hier zeigte sich Odds Ratio von 0,62 (95% VB: 0,17 – 2,20; P=0,458; 307 Patienten mit 518 Beobachtungen) zugunsten der Testgruppe im Full-Analysis-Set und von 0,63 (95% VB: 0,15 – 2,62; P=0,526; 241 Patienten mit 449 Beobachtungen) im (Per-Protokoll-Set).

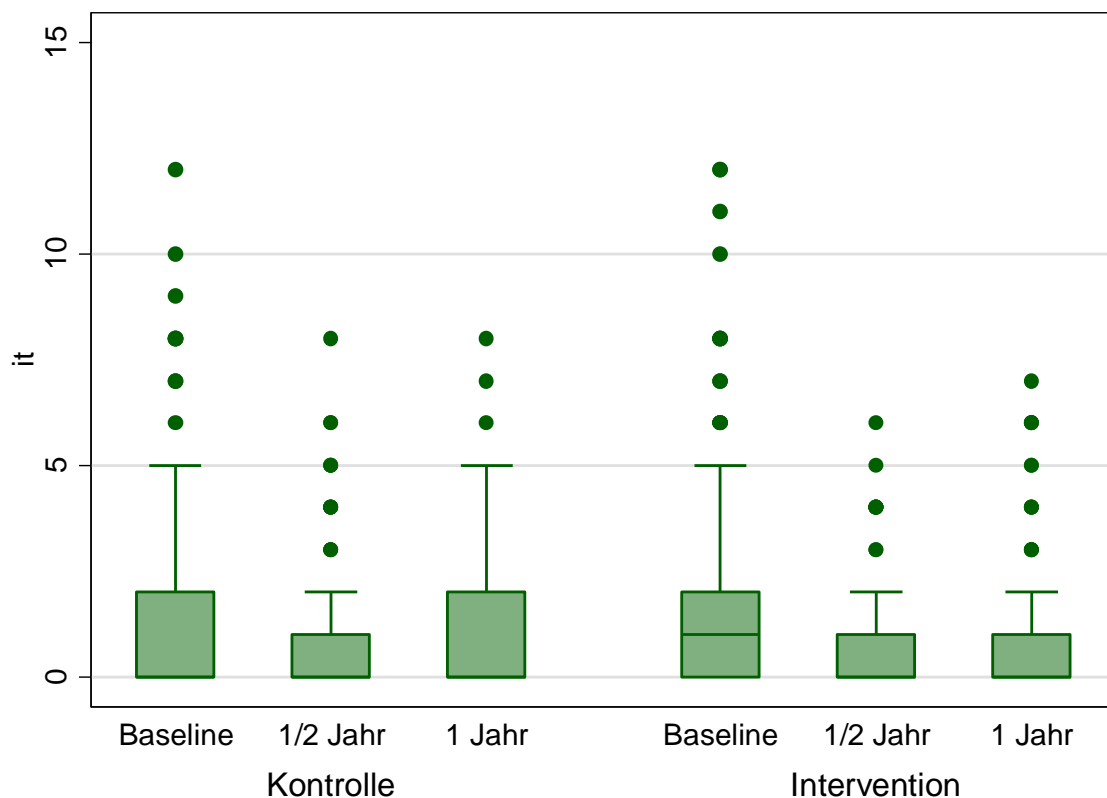


Abb. 4.2.5. Kariesentwicklung (gefüllte, fehlende und kariöse Zähne einschließlich Initialkaries) bei Interventions- und Kontrollgruppe bei Ausgangsuntersuchung sowie nach einem halben und ganzen Jahr

## Sekundäre Zielvariablen

### 4.3. Ergebnisse zur Mundhygiene

#### 4.3.1. Plaque (API)

Bei den Probanden der Interventions- und Kontrollgruppe konnte über den gesamten Untersuchungszeitraum eine kontinuierliche Verbesserung der Mundhygiene über den Plaqueindex API festgestellt werden (Abb. 4.3.1.). Bei den Kindern der Interventionsgruppe konnte dies schon bei den beiden zusätzlichen Präventionsimpulsen um die Narkose herum beobachtet werden, die die Kontrollgruppe nicht erhielt. Die anfänglich hohen und äquivalenten Plaquewerte (Mittelwert 78%) halbierten sich annähernd für die Interventionsgruppe innerhalb des Untersuchungsjahres (42%). Der absolute Unterschied der Gruppen im Full-Analysis-Set bzw. nach dem Intention-to-Treat-Ansatz betrug -7,6% (95% VB: -12,7 – -2,5;  $P=0,004$ ) und war klar statistisch signifikant auf Basis von 308 Patienten mit 514 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder einem Jahr zugunsten der Interventionsgruppe.

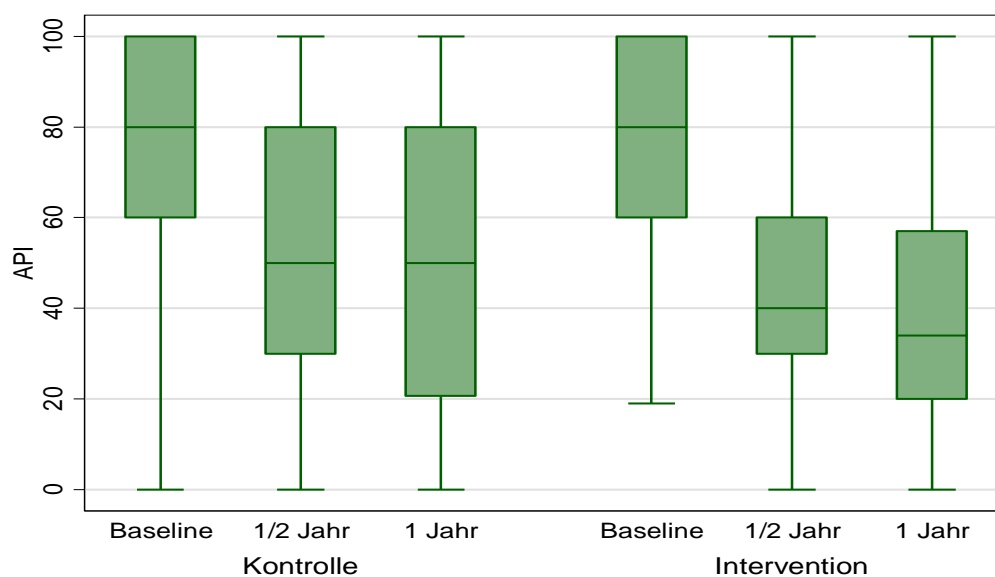


Abb. 4.3.1. Entwicklung des Plaquebefalls (API) für Interventions- und Kontrollgruppe für Ausgangsuntersuchung und bei ½- sowie 1-Jahreskontrolle

Der Unterschied zwischen den Gruppen im Per-Protokoll-Set betrug sogar -11,0 (95% VB: -16,5 – -5,5;  $P<0,001$ ) auf Basis von 241 Patienten mit 207 Beobachtungen nach einem halben Jahr und 236 Beobachtungen nach einem Jahr zugunsten der Interventionsgruppe. Das PP-Set wurde über fehlende Werte beim primären Endpunkt definiert.

Für den relativen Unterschied ergab sich im Full-Analysis-Set bzw. nach dem Intention-to-Treat-Ansatz eine Odds Ratio von 0,48 (95% VB: 0,29 – 0,78;  $P=0,003$ ), der ebenfalls

statistisch signifikant war und damit eine sehr hohe Effektstärke zugunsten der Interventionsgruppe. Dies verbesserte sich in der Analyse mit dem Per-Protokoll-Set auf eine Odds Ratio von 0,35 (95% VB: 0,20 – 0,61;  $P < 0,001$ ) auf Basis von 241 Patienten mit 443 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und nach einem Jahr wieder klar zugunsten der Interventionsgruppe.

#### 4.3.2. Zahnfleischbluten (SBI)

Bei den Probanden der Interventions- und Kontrollgruppe konnte über den gesamten Untersuchungszeitraum eine kontinuierliche Verbesserung des mit Mundhygienedefiziten assoziierten Zahnfleischblutens (Gingivitis) über den Blutungsindex SBI festgestellt werden (Abb. 4.3.2.). Bei den Kindern der Interventionsgruppe konnte das schon während der beiden zusätzlichen Präventionsimpulse um die Narkose herum beobachtet werden, die die Kontrollgruppe nicht erhielt. Die anfänglich hohen und äquivalenten Gingivitiswerte (Mittelwert 23%) konnten ebenfalls für die Interventionsgruppe innerhalb des Untersuchungsjahres auf ein Drittel gesenkt werden (7%). Der absolute Unterschied der Gruppen im Full-Analysis-Set/Intention to Treat betrug -3,4 (95% VB: -6,5 – -0,4;  $P = 0,028$ ) und war klar statistisch signifikant auf Basis von 308 Patienten mit 514 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben Jahr und/oder einem Jahr zugunsten der Interventionsgruppe.

Der Unterschied zwischen den Gruppen im Per-Protokoll-Set betrug sogar -4,1 (95% VB: -7,3 – -0,9;  $P = 0,011$ ) auf Basis von 241 Patienten mit 440 Beobachtungen nach einem halben und/oder einem Jahr zugunsten der Interventionsgruppe.

Der relative Unterschied ist wegen der Erfüllung der Modellvoraussetzungen angemessener als der absolute Unterschied und es ergab sich hierfür im Full-Analysis-Set eine Odds Ratio von 0,44 (95% VB: 0,24 – 0,78;  $P = 0,005$ ) für 308 Patienten mit 510 Beobachtungen zu den Zeitpunkten nach einem halben und/oder einem Jahr, der ebenfalls statistisch signifikant war und damit eine sehr hohe Effektstärke zugunsten der Interventionsgruppe aufwies. Dies verstärkte sich noch für die Probanden, die die Intervention beendeten (Per-Protokoll-Set), mit einer Odds Ratio von 0,35 (95% VB: 0,18 – 0,66;  $P = 0,001$ ) bei 241 Patienten mit 440 Beobachtungen nach einem halben und einem Jahr zugunsten der Interventionsgruppe.

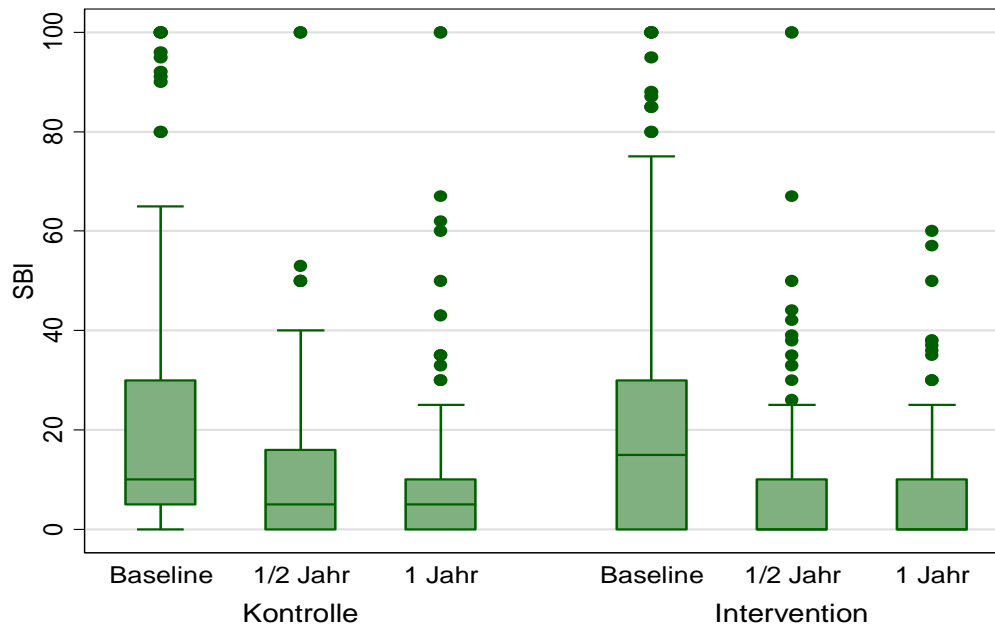


Abb. 4.3.2.: Entwicklung des Zahnfleischblutens/Gingivitis (SBI) für Interventions- und Kontrollgruppe für Ausgangsuntersuchung und bei ½- sowie 1-Jahreskontrolle

#### 4.4. Zusammenfassung Ergebnisse

Tab. 4.4.1. zeigt die primären und sekundären Zielvariablen im Vergleich prä-post für Ausgangs- und Abschlussuntersuchung innerhalb der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe sowie den Vergleich dieser beiden Gruppen bei der Enduntersuchung einschließlich Signifikanz und Effektstärken.

Der primäre Endpunkt „kariöse Initialläsionen und Defekte“ verfehlte die statistische Signifikanz und erreichte nur eine geringe Effektstärke zugunsten der Interventionsgruppe.

Für die sekundären Zielvariablen der Mundhygiene (Zahnbelag API und Zahnfleischentzündung SBI) fanden sich sehr hohe Effektstärken und klare Signifikanzen zugunsten der Interventionsgruppe. Im prä-post-Vergleich innerhalb der Gruppen zeigten sich diese Verbesserungen auch, allerdings signifikant stärker in der Interventionsgruppe.

Tab. 4.4.1. Primäre und sekundäre Zielvariablen im Vergleich prä-post innerhalb der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe sowie den Vergleich dieser beiden Gruppen bei der Enduntersuchung einschließlich Signifikanz und Effektstärken

		Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Konfidenzintervall/Signifikanz Effektstärke**
		Ausgangswert Endwerte nach 1 Jahr*		
<b>Primäre Zielvariable</b>	kariöse Initialläsionen und Defekte (idmfs)	22,6 (21,1) 33,4 P < 0,0001	22,1 34,4 P < 0,0001	95% Vertrauensbereich: <b>-3,2 – 1,7 idmfs</b> ; P=0,542 Geringe Effektstärke mit Odds- Ratio von 0,87 (95% VB: 0,20 – 3,77; P=0,854)
<b>Sekundäre Zielvariablen</b>	Plaque (API)	78% (77%) 42% P < 0,0001	77% (72%) 51% P < 0,0001	95% Vertrauensbereich: <b>-16,5 – -5,5% API</b> ; P<0,001 Hohe Effektstärke mit Odds- Ratio von 0,35 (95% VB: 0,20 – 0,61; P<0,001)
	Gingivitis (SBI)	23% (21%) 7% P < 0,0001	24% (21%) 11% P < 0,0001	95% Vertrauensbereich: <b>-7,3 – -0,9% SBI</b> ; P=0,011 Hohe Effektstärke mit Odds- Ratio von 0,35 (95% VB: 0,18 – 0,66; P=0,001)

\*Prä-Post-Analyse innerhalb der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe (mit/ohne Dropout)

\*\*Per-Protokoll-Set-Analyse, mixed model nach ½ und 1 Jahr

Aufgrund der sehr robusten Sanierung unter Narkose (Extraktion und viele Stahlkronen) schnellte der Karieswert auf Zahnflächenbasis in der Kontroll- und Interventionsgruppe deutlich nach oben und entgegen den Erwartungen der Stichprobenkalkulation war der weitere Karieszuwachs absolut minimal. Zur Abschlussuntersuchung wies die Interventionsgruppe gegenüber der Ausgangsuntersuchung im Mittel 1,21 zusätzliche kariöse, gefüllte oder wegen Karies fehlende Zähne auf (dmft), die Kontrollgruppe 1,55 dmft. Dies war weniger als die in der Stichprobenkalkulation erwarteten 2 dmft. Auch der um 0,34 dmft (22%) geringere Karieszuwachs fiel niedriger als die in der Stichprobenkalkulation veranschlagten 30% aus. Daher konnten hier keine statistischen Signifikanzen erreicht werden.



## 5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

Auf Basis des vorliegenden Projekts zur begleitenden Intensivprophylaxe bei Kindern mit hohem Kariesbefall und einer anstehenden zahnärztlichen Sanierung unter Narkose können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Es bestand eine gute Akzeptanz zur Teilnahme an einer Studie zur Intensivprophylaxe bei Kindern mit hohem Kariesbefall und einer anstehenden zahnärztlichen Sanierung unter Narkose.
- Ein geringer Karieszuwachs innerhalb eines Jahres mit leichter Tendenz zu weniger Karies(neuerkrankungen) in der Interventionsgruppe, was als primärer Endpunkt allerdings die statistische Signifikanz verfehlt. Dies ist womöglich auf die robuste Sanierung in Narkose in beiden Gruppen zurückzuführen.
- Die Gesamtgruppe der Probanden, die der Studie folgte, wies eine Mundhygieneverbesserung, weniger Plaque, weniger Gingivitis auf.
- Mit großer und statistisch klar signifikanter Effektstärke lag eine stärkere Mundhygieneverbesserung als sekundäre Zielvariablen in der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Intensivprophylaxe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intensivprophylaxe vor.
- Die Gruppe der Kinder, die aus der Studie herausfielen und Nachsorgetermine versäumten (Drop-out), zeigten bei der Ausgangsuntersuchung in allen Parametern wie Zahnbelag/Plaque, Zahnfleischbluten/Gingivitis, Karieserfahrung eine höhere orale Morbidität.
- Das Intensivprophylaxeprogramm in den zahnärztlichen Praxen war einfach umsetzbar und wies eine hohe Akzeptanz auf. Eine Verstetigung in die GKV-Regelversorgung wäre sinnvoll und einfach umzusetzen, insbesondere da ähnliche Leistungsbestandteile in der Basisprophylaxe oder bei älteren Kindern bestehen.
- Die umgesetzten Maßnahmen entsprechen der wissenschaftlich mit Evidenz belegten Prävention von Karies im Milchgebiss, insbesondere bezüglich frühkindlicher Karies (AAPD 2011, Kowash et al. 2006, Weiß 2006, Public Health England 2013).

## Literatur

1. American Academy of Pediatric Dentistry, Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies, AAPD, 2011.
2. Bissar A, Schiller P, Wolff A, Niekusch U, Schulte AG. Factors contributing to severe early childhood caries in south-west Germany. *Clin Oral Investig*. 2014;18(5):1411-8.
3. Colak H, Dülgergil CT, Dalli M, Hamidi MM. Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments. *J Nat Sci Biol Med*. 2013 Jan;4(1):29-38.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (2004): points to consider on adjustment for baseline covariates. *Stat Med* 23, 701-709. doi:10.1002/sim.1647.
5. DAJ (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Jugendzahnpflege): Epidemiologische Begleituntersuchungen zur Gruppenprophylaxe. Bonn 2017.
6. EzEldeen M, Gizani S, Declerck D. Long-term outcome of oral health in patients with early childhood caries treated under general anaesthesia. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015 Aug;16(4):333-40.
7. Gelman, A. & Hill, J. *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models*. Cambridge: Cambridge University Press. (2007).
8. Greenland, S. Introduction to Regression Models. In: *Modern Epidemiology*, (eds.) K. J. Rothman, S. Greenland & T. L. Lash, 3rd edition, pp. 381-417. Philadelphia: Wolters Kluwer|Lippincott Williams & Wilkins. (2008).
9. Greenland, S., Senn, S. J., Rothman, K. J., Carlin, J. B., Poole, C., Goodman, S. N. & Altman, D. G. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 31, 337-350. doi:10.1007/s10654-016-0149-310.1007/s10654-016-0149-3 [pii]. (2016).
10. Harrell, F. E., Jr. *Regression Modeling Strategies. With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Heidelberg: Springer. (2015).
11. Harrell, F. E., Jr. & Slaughter, J. C. *Biostatistics for Biomedical Research*. (2001-2019).
12. Harrell, F. E., Jr. & Slaughter, J. C. *Introduction to Biostatistics for Biomedical Research*. (2015).
13. Hooley M, Skouteris H, Boganin C, Satur J, Kilpatrick N. Parental influence and the development of dental caries in children aged 0-6 years: a systematic review of the literature. *J Dent*. 2012 Nov;40(11):873-85.
14. Horn J. *Kinderzahnheilkunde: Retro- und prospektive Untersuchungen von Überweisungen, Narkosesanierungen und Schmerzpatienten*. Diss. Greifswald, 2011.
15. IDZ (Institut der Deutschen Zahnärzte): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie. Köln 2016.
16. James, G., Witten, D., Hastie, T. & Tibshirani, R. *An Introduction to Statistical Learning*. New York: Springer. (2013 (Corrected at 4 printing 2014)).
17. Kowash MB, Toumba KJ, Curzon ME. Cost-effectiveness of a long-term dental health education program for the prevention of early childhood caries. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2006 Sep;7(3):130-5.
18. Lange DE, Plagmann HC, Ecenboom A, Promesberger A: Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. *Dtsch Zahnärztl Z* 1977; 32: 44- 47
19. Nies S, Schwaebe M: *Gebissanierungen unter Vollnarkose bei Patienten einer Universitäts-Poliklinik für Kinderzahnheilkunde*. Universität Gießen, 2009.
20. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V: Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res*. 1999;33(4):252-60.
21. Public Health England: Local authorities improving oral health: commissioning better oral health for children and young people. An evidence-informed toolkit for local authorities. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/357838/DBOHv3S EP2014SummaryTables.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/357838/DBOHv3S EP2014SummaryTables.pdf). London 2013.
22. Saxer UP, Mühlemann HR: Motivation und Aufklärung. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk* 1975;85:905.
23. Senn, S. *Statistical Issues in Drug Development*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. (2007).
24. Splieth Ch, Berndt Ch, Alkilzy M, Treuner A. Efficacy of semi-annual topical fluoride application in schoolchildren. *Quintessence Int* 2011, 42: 753-60.

Akronym: IpKiSuN

Förderkennzeichen: 01NVF16022

25. Stürzenbaum N.: Sanierung von Kleinkindern mit frühkindlicher Karies (Early Childhood Caries) in Allgemeinanästhesie. In Oralprophylaxe und Kinderheilkunde 28/2006, S. 155–160
26. Takriti M. Dental profiles and general features of both referred and under GA treated children in Germany. Diss. Greifswald, 2016.
27. Wakefield, J. Bayesian and Frequentist Regression Methods. New York: Springer. (2013).
28. Wasserstein, R. L. & American Statistical Association ASA Statement on Statistical Significance and P-Values. American Statistician 70, 131-133, (2016).
29. Weiß A. Interventionsprogramm zur Prävention von frühkindlicher Karies (ECC). Diss. Universität Greifswald, 2006.