

Aus dem
CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Klinik für Zahnerhaltungskunde und Präventivzahnmedizin
Direktor Prof. Dr. med. dent. Sebastian Paris

Habilitationsschrift

**Randomisiert-kontrollierte klinische Studien zu
plastischen Restaurationsmaterialien:
Ergebnisse und Validität**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. dent Gerd Göstemeyer

Eingereicht:	März 2019
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/-in:	Prof. Dr. med. dent. Stefan Rüttermann
2. Gutachter/-in:	Prof. Dr. med. dent Christian H. Splieth

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Restoration von Zähnen.....	1
1.2	Evidenzfluss in der Medizin	4
1.3	Hürden bei der Evidenzgenerierung	6
1.4	Netzwerkanalysen als Evaluationsinstrumente.....	7
1.5	Fragestellungen.....	9
2	Eigene Arbeiten	11
2.1	Klinischer Erfolg von plastischen Restaurationsmaterialien: Review und Netzwerk-Meta-Analyse	11
2.2	Klassifizierung von Kompositen für Netzwerk-Meta-Analysen.....	23
2.3	Design und Validität von RCTs zu plastischen Restaurationsmaterialien	35
2.4	Vergleichsgruppen in RCTs zu plastischen Restaurationsmaterialien	46
2.5	Einfluss von Industrieförderung auf Studiendesign und Ergebnisse.....	56
3	Diskussion	66
3.1	Beitrag klinischer Studien für Evidenzbasierte Medizin	66
3.2	Ergebnisse der Studien	67
3.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	80
4	Zusammenfassung	83
5	Literaturverzeichnis	85
6	Danksagung	97
7	Erklärung nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité	98

1 Einleitung

1.1 Restauration von Zähnen

Trotz zunehmender Etablierung non- und mikroinvasiver Präventions- und Behandlungsstrategien von Karies bleibt das Legen von plastischen Restaurationen eine der am häufigsten durchgeführten zahnmedizinischen Behandlungsmaßnahmen. Weltweit werden jedes Jahr mehr als eine halbe Milliarde Restaurationen angefertigt (Heintze and Rousson, 2012; Schwendicke et al., 2016b). 97,5 % der Erwachsenen (35-44-Jährige) in Deutschland haben Karieserfahrung, also mindestens eine, in den meisten Fällen durch eine Restauration versorgte, Kariesläsion. Im Mittel sind bei Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe 8,6 Zähne mit Restaurationen versorgt (Jordan and Micheelis, 2016).

Das Ziel einer restaurativen Therapie ist die Wiederherstellung von Form und Funktion des Zahnes. Dabei soll durch die Restauration von Kavitäten eine ausreichende Plaquekontrolle wieder ermöglicht werden. Bei Kariesläsionen soll durch die Restauration zudem eine dichte Versiegelung erreicht werden, durch die Bakterien in tiefen Kavitätenbereichen von der Substratzufuhr abgeschnitten werden (Gostemeyer et al., 2018; Kidd, 2004; Schwendicke et al., 2016a). Aber auch bei anderen Zahnschubstanzdefekten, die nicht durch Karies entstanden sind, wie zum Beispiel bei Abrasions-, Erosions- oder keilförmigen Defekten im Zahnhalsbereich (nicht-kariöse Zahnhalsdefekte), kann das Platzieren einer Restauration indiziert sein (Peutzfeldt et al., 2014). Eine zunehmende Bedeutung gewinnt die Sekundärversorgung von Restaurationen. Mehr als die Hälfte der Restaurationsmaßnahmen werden heute durchgeführt, um alte, nicht mehr suffiziente Restaurationen zu reparieren oder zu erneuern (Eltahlah et al., 2018).

Zahnmedizinische Restaurationsmaterialien müssen hohe Anforderungen erfüllen. Sie sollten zahnähnliche physikalische Eigenschaften und vor allem eine hohe mechanische Stabilität aufweisen, biokompatibel sein und im sichtbaren Bereich ein zahnähnliches Erscheinungsbild haben (Ilie et al., 2017). Viele Jahrzehnte dominierte aufgrund seiner Langlebigkeit und einfachen Anwendung das Silberamalgam als Restaurationsmaterial der Wahl im nicht-sichtbaren Bereich der Mundhöhle. Amalgam ist auch heute noch in vielen Ländern therapeutischer Standard (Burke, 2004). Die zunehmende Nachfrage nach zahnfarbenen Restaurationen hat jedoch dazu geführt, dass in den letzten Jahrzehnten vermehrt Restaurationsmaterialien auf Kunststoff- oder Zementbasis auf den Markt gekommen sind, die als Alternative zu Amalgam eingesetzt werden.

Daher ist mittlerweile in einigen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, der Einsatz von Amalgam zugunsten anderer Restaurationsmaterialien deutlich zurückgegangen (Ben-Gal and Weiss, 2011; Moraschini et al., 2015; Ottenga and Mjor, 2007). Die heute verfügbaren plastischen Restaurationsmaterialien können je nach Zusammensetzung grob eingeteilt werden in Amalgam, Komposit, Glasionomermzement (GIZ), Kompomer und Kunststoff-modifiziertem GIZ (Tab.1).

Tab. 1: Klassen plastischer Restaurationsmaterialien. Je nach Materialzusammensetzung weisen die Materialklassen unterschiedliche vor- und nachteilige Eigenschaften auf. Auf selten benutzte Materialgruppen, wie z.B. Stopfgold oder metallverstärkte GIZ (Cermet Zemente) wird hier nicht eingegangen, da sie bei der regulären Patientenversorgung eine eher untergeordnete Rolle spielen.

	Amalgam	Komposit	Glasionomermzement (GIZ)	Kompomer	Kunststoff-modifizierter GIZ
Aufbau	Legierung aus Quecksilber und anderen Metallen (Silber, Kuper, Zinn und Zink)	Matrix aus langen, makromolekularen Monomeren (z.B. Bis-GMA) mit Füllstoffen (z.B. Silikate) und einer Verbundphase (Silan)	Zement aus Kalzium-Aluminium-Fluoro-Silikat-Pulver und Polycarboxylsäure	Kalzium-Aluminium-Fluoro-Silikat-Pulver mit Carboxylat-modifiziertem Monomer und photopolymerisierbarem Monomer	Kalzium-Aluminium-Fluoro-Silikat-Pulver mit durch Methacrylatgruppen modifizierter polycarboxylsäure und photopolymerisierbarem Monomer
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> - gute mechanische Eigenschaften - toleriert Feuchtigkeitszutritt bei Verarbeitung 	<ul style="list-style-type: none"> - gute mechanische Eigenschaften - sehr gute Ästhetik - Zeit bei Verarbeitung steuerbar (Lichtpolymerisation) 	<ul style="list-style-type: none"> - eigenständige Haftung am Zahn - akzeptable Ästhetik - Fluoridabgabe möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - akzeptable mechanische Eigenschaften (schlechter als Komposit – besser als GIZ) - gute Ästhetik - Zeit bei Verarbeitung steuerbar (Lichtpolymerisation) 	<ul style="list-style-type: none"> - eigenständige Haftung am Zahn - akzeptable Ästhetik - Zeit bei Verarbeitung steuerbar (Lichtpolymerisation)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> - mangelhafte Ästhetik - keine eigenständige Haftung am Zahn - genaue Vorgaben an Kavitätendesign - Zeit für Verarbeitung nicht steuerbar (Aushärtung nach Mischen) 	<ul style="list-style-type: none"> - techniksensitiv (sorgfältige Kontaminationskontrolle notwendig) - keine eigenständige Haftung am Zahn (Adhäsivsystem erforderlich) - Schrumpfung bei Aushärtung 	<ul style="list-style-type: none"> - während der Aushärtung feuchtigkeitsempfindlich - Zeit für Verarbeitung nicht steuerbar (Aushärtung nach Mischen) - nachteilige mechanische Eigenschaften verglichen mit Komposit und Amalgam 	<ul style="list-style-type: none"> - techniksensitiv (sorgfältige Kontaminationskontrolle notwendig) - keine eigenständige Haftung am Zahn (Adhäsivsystem erforderlich) - Schrumpfung bei Aushärtung 	<ul style="list-style-type: none"> - während der Aushärtung feuchtigkeitsempfindlich - nachteilige mechanische Eigenschaften (etwas besser als GIZ)

Die Eigenschaften der unterschiedlichen Materialklassen haben Auswirkungen auf die Materialwahl in der Praxis. Verschiedene Materialien werden je nach Behandlerpräferenz, klinischen Gegebenheiten und Patientenwunsch bevorzugt eingesetzt oder vermieden. Neben Materialeigenschaften wie Techniksensitivität, Verarbeitungsaufwand oder Ästhetik, spielt bei der Materialwahl vor allem die zu erwartende Haltbarkeit der Restauration eine entscheidende Rolle.

Weiterentwicklungen in den letzten Jahrzehnten, vor allem bei Kompositen und Adhäsivsystemen, haben dazu geführt, dass heute bei den kunststoff-basierten Restaurationsmaterialien eine Reihe von Subtypen mit unterschiedlicher Zusammensetzung und entsprechend zu erwartenden unterschiedlichen Materialeigenschaften und klinischen Erfolgswahrscheinlichkeiten zur Verfügung steht (Abb. 1). So ergeben sich bei einer detaillierteren Klassifizierung und unter Berücksichtigung der möglichen Kombinationen zwischen kunststoffbasiertem Material und Adhäsivsystem eine Reihe unterschiedlicher Materialkombinationen.

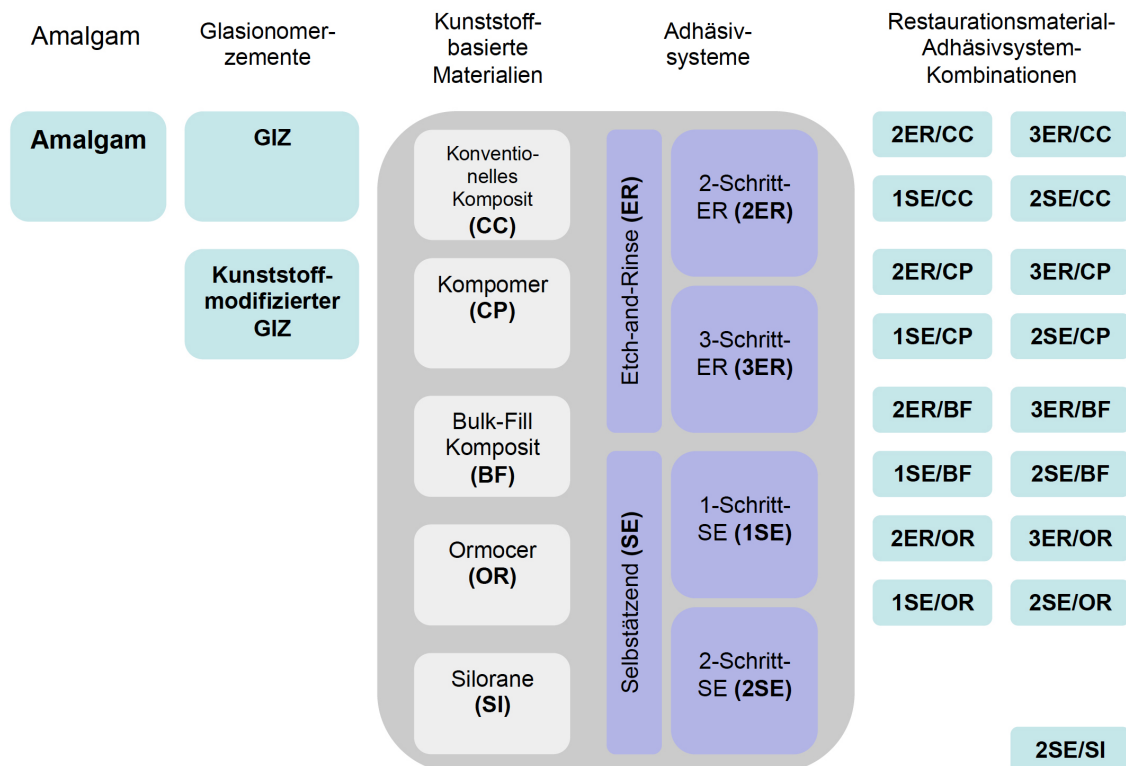


Abb. 1: Einteilung der plastischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme. Da die kunststoffbasierten Materialien nur in Kombination mit einem der unterschiedlichen Klassen von Adhäsivsystemen eingesetzt werden können, ergibt sich eine große Anzahl möglicher Restaurationsmaterial-Adhäsiv-Kombinationen (Silorane benötigen aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung ein eigenes Adhäsivsystem, welches nur in Form eines selbstätzenden Adhäsivs mit 2-Schritt-Applikation verfügbar ist).

Die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Materialien und Materialkombinationen stellt Zahnmedizinerinnen und Zahnmediziner im Praxisalltag vor Herausforderungen beim Therapieentscheid: Obwohl die meisten Materialien in klinischen Studien untersucht worden sind und die Hersteller mit den Ergebnissen entsprechender Studien werben, um ihre Produkte zu vermarkten, ist es bisher nicht möglich, eine klare Aussage darüber zu treffen, bei welcher Materialklasse unter einer gegebenen Indikation die höchste klinische Erfolgswahrscheinlichkeit erwartet werden kann.

1.2 Evidenzfluss in der Medizin

Ziel der medizinischen Forschung ist es, die beste Behandlung für die jeweiligen Patientinnen und Patienten anwenden zu können. Sie ist Teil der Triade für einen Evidenzbasierten Therapieentscheid aus externer Evidenz, Behandlererfahrung und Patientenwunsch (Göstemeyer and Schwendicke, 2018; Sackett et al., 1996). Dabei durchläuft eine medizinische Intervention oder ein medizinisches Produkt, wie z. B. ein Restaurationsmaterial, normalerweise von der Entwicklung über die Erprobung bis zur evidenzbasierten Beurteilung im Rahmen von Meta-Analysen verschiedene Stufen der Evidenz (Abb. 2). Im Idealfall resultiert aus diesem Prozess ein Produkt das unter Angabe konkreter Handlungsempfehlungen, beispielsweise über Leitlinien, Studium oder Fortbildungen, in die medizinische Versorgung implementiert wird (Innes et al., 2016).



Abb. 2: Evidenzfluss in der Medizin. Dargestellt ist die Hierarchie der Evidenz aus unterschiedlichen Studientypen. Das Evidenzlevel der Studien steigt von der Basis (In-vitro-Studien) bis zur Spitze (Metaanalysen) der Evidenzpyramide an. Bei ausreichender Evidenz und positiven Studienergebnissen erfolgen die Dissemination der Ergebnisse und die anschließende Implementierung der Intervention in die Praxis.

Zu Beginn des Prozesses der Evidenzgenerierung werden zumeist im Rahmen von Laborstudien Daten über eine Intervention erhoben, um beispielsweise deren Wirkmechanismus zu untersuchen und gegebenenfalls zu modulieren. Solche In-vitro-Studien

lassen jedoch nur sehr begrenzt Rückschlüsse auf den klinischen Effekt der Intervention zu. Um diesen bei Patientinnen und Patienten zu evaluieren, schließen sich, falls die Intervention als vielversprechend im Labor getestet worden ist, in der Regel klinische Untersuchungen an (Gostemeyer and Levey, 2018; Röhrig et al., 2009).

Je nach Studiendesign kann die Evidenzstärke klinischer Studien unterschiedlich sein. Fallberichte, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien haben eine relativ begrenzte Aussagekraft. Methodische Aspekte, wie zum Beispiel die Auswahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die nicht zufällige Zuordnung zu den Studienarmen oder fehlende Verblindung, führen bei diesen Studienarten zu Verzerrungen der Ergebnisse und reduzieren dadurch deren Aussagekraft (Hammer et al., 2009; Schwendicke and Opdam, 2017). Um die Gefahr solcher Verzerrungen zu minimieren, wurden randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) entwickelt. Durch das rigorose Studiendesign von RCTs bei allen Schritten der Planung und der Durchführung wird das Ziel verfolgt, potenzielle Verzerrungen zu eliminieren. Dadurch haben RCTs die höchste Aussagekraft unter allen klinischen Studientypen, wenn es darum geht, den relativen klinischen Effekt einer Intervention zu ermitteln (Fabbro et al., 2015; Rothwell, 2005; Schwendicke and Opdam, 2017).

Ein zentraler Aspekt, der RCTs von anderen klinischen Studientypen unterscheidet, ist die Randomisierung, also die zufällige Zuordnung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu einer von mehreren Interventionsgruppen. Durch diese Maßnahme kann weitgehend sichergestellt werden, dass die generierten Studienergebnisse tatsächlich auf den Effekt der Intervention und nicht auf etwaige ungleiche Parameter bei der Indikation (Selektionsbias) zurückzuführen sind (Schwendicke and Opdam, 2017).

Das rigorose Studiendesign von RCTs hat jedoch auch Nachteile. So können beispielsweise durch die eng definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oft nur eingeschränkt Aussagen für breite Patientengruppen getroffen werden (Monti et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017). Zudem sind Langzeituntersuchungen im Rahmen von RCTs aufgrund von allmählich aus den Studien ausscheidenden Teilnehmern (Attrition) häufig nur begrenzt aussagekräftig und sind daneben auch mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden. Auch bei der Planung und Durchführung von RCTs gibt es eine Reihe von Faktoren, die zu Verzerrungen der Studienergebnisse führen können und somit Hürden bei der Evidenzsynthese darstellen (Gostemeyer and Levey, 2018; Schwendicke and Opdam, 2017) (vgl. Kapitel 1.3).

Die klinische Entscheidungsfindung für eine Intervention sollte nicht auf Ergebnissen einer oder weniger einzelner Studien basieren, sondern die Gesamtevidenz aller verfügbaren klinischen Daten berücksichtigen. Im Rahmen von Meta-Analysen wird durch die Nutzung unterschiedlicher statistischer Verfahren versucht, ein solches Gesamtbild zum klinischen Effekt von Interventionen unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener klinischer Studien (in der Regel RCTs) zu zeichnen. Dabei werden die Daten der zugrundeliegenden Studien quantitativ (Ableitung des relativen Effekts der Intervention) und qualitativ (Überprüfung der Studienqualität und Identifizierung möglicher Verzerrungen) analysiert. Dadurch werden die Ergebnisse und gleichzeitig die Limitationen der Studien dargestellt. Ergebnisse aus systematischen Reviews und Meta-Analysen weisen das höchste Evidenzlevel aller Studientypen auf und werden daher häufig als Grundlage zur Entwicklung von Leitlinien verwendet (Gostemeyer and Levey, 2018).

1.3 Hürden bei der Evidenzgenerierung

RCTs bilden den Grundbaustein der Evidenz zum Effekt medizinischer Interventionen an Patientinnen und Patienten und damit letztendlich die Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung in der Praxis (Innes et al., 2016). Eine Reihe von Faktoren beim Studiendesign, bei der Durchführung und Datenanalyse sowie bei der Berichterstattung kann den Nutzen dieser Studien für die Gesamtevidenz jedoch deutlich einschränken (Chalmers et al., 2014; Innes et al., 2016; Schwendicke and Opdam, 2017). Durch das kontrollierte Studiendesign von RCTs wäre es theoretisch zwar möglich, sämtliche Störfaktoren, die zu Verzerrungen führen können, zu eliminieren, so dass die Ergebnisse solcher Studien ein nahezu verzerrungsfreies Abbild über den Effekt einer Intervention liefern können (Schwendicke and Opdam, 2017). Jedoch existieren auch bei der Durchführung von RCTs viele Fehlerquellen, welche die Qualität und damit die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie einschränken.

So können RCTs, die nur bei einer geringen Anzahl von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern durchgeführt werden, insbesondere beim Vergleich von Interventionen problematisch sein, bei denen nur ein geringer Unterschied zwischen den Vergleichspartnern zu vermuten ist. Eine Studie mit einer zu geringen Patientenzahl kann in dieser Situation fälschlicherweise zu dem Schluss kommen, dass kein Unterschied zwischen den untersuchten Interventionen besteht, obwohl ein solcher Unterschied unter Einbeziehung einer größeren Fallzahl nachweisbar gewesen wäre (Altman and Bland, 1995).

Nicht immer werden valide Methoden für die Generierung der Randomisierungssequenz genutzt. Weiterhin kann die zufällige Zuordnung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu den jeweiligen Studienarmen beeinträchtigt sein, falls diese von Untersuchern durchgeführt wird, welche sowohl die Randomisierungssequenz als auch die Patientinnen und Patienten kennen. In diesem Fall wäre es denkbar, dass eine Untersucherin bzw. ein Untersucher die Studienteilnehmer doch entsprechend der eigenen Entscheidung den Studienarmen zuordnet – Selektionsbias wird hierdurch wieder ermöglicht (Gluud, 2006; Gostemeyer and Levey, 2018).

Ein häufiges Problem bei Publikationen von RCTs ist zudem, dass gelegentlich nicht alle relevanten Daten berichtet werden. Die unvollständige Berichterstattung in RCTs kann dazu führen, dass die gefundenen Ergebnisse für eine weitere Verwendung im Rahmen von systematischen Reviews und Meta-Analysen nicht nutzbar sind (Chalmers and Glasziou, 2009). Mitunter werden aber auch gezielt selektiv nur solche Daten berichtet, die für den Erfolg einer bestimmten Intervention sprechen und andere, möglicherweise negative Studienergebnisse, unterschlagen. Dabei zeigt sich manchmal, dass gerade die Intervention, über die gezielt positiv berichtet wurde, das Produkt eines Industriesponsors der klinischen Studie ist (Lundh et al., 2017; 2018).

Auch die Wahl der Interventionen, die miteinander verglichen werden sollen, kann Auswirkungen auf den Nutzen einer RCT für die Gesamtevidenz haben. Nicht selten werden mit neuen Studien die Ergebnisse vorangegangener Studien lediglich dupliziert, indem ähnliche oder gleiche Interventionen miteinander verglichen werden. Andere Vergleichsgruppen werden dagegen vermieden. Daraus kann ein verzerrtes Gesamtbild der Evidenz aus den Ergebnissen klinischer Studien entstehen, in dem möglicherweise vielversprechende Interventionen unterrepräsentiert sind, da sie nur wenig als Vergleichsgruppen in RCTs genutzt worden sind (Rizos et al., 2011; Salanti et al., 2008a; Salanti et al., 2008b).

1.4 Netzwerkanalysen als Evaluationsinstrumente

In den letzten Jahren wurden neue Evaluationstechniken in die Evidenzbasierte Medizin eingeführt, die eine umfassendere Evidenzsynthese ermöglichen. Sie berücksichtigen, dass Vergleichsgruppen von Interventionen in RCTs meist ein Netzwerk bilden (Abb. 3, S. 8). In diesem Netzwerk sind die Vergleichsgruppen über die in den RCTs durchgeführten Vergleiche miteinander verbunden (Salanti et al., 2008a; Salanti et al., 2008b).

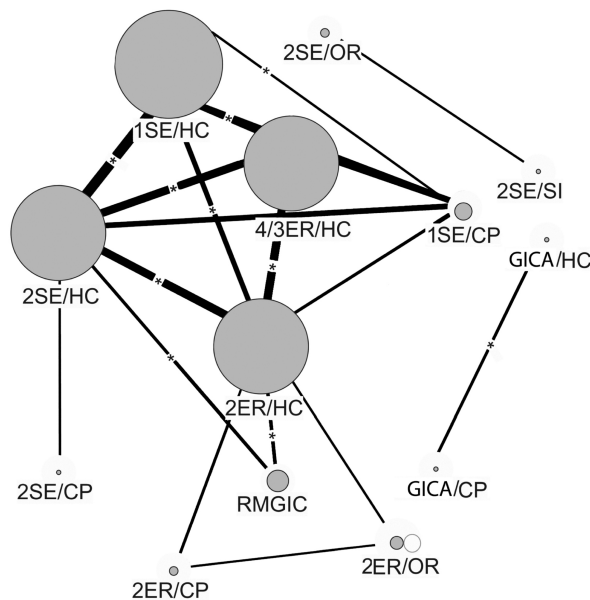


Abb. 3: Netzwerk von Vergleichsgruppen für Restaurationsmaterialien und Restaurationsmaterial/Adhäsivsystem-Kombinationen an nicht-kariösen Zahnhalsdefekten. Die Vergleichsgruppen sind als Knoten dargestellt. Die Größe der Knoten spiegelt die Anzahl der RCTs für die jeweilige Vergleichsgruppe wider. Verbindungslinien charakterisieren die in den RCTs durchgeführten Vergleiche zwischen den Materialklassen. Die Breite der Linien repräsentiert die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Vergleich. Vergleiche bei denen in mindestens einer RCT ein signifikanter Unterschied gefunden wurde, sind mit einem (*) markiert. Nicht alle Vergleichsgruppen sind an das Netzwerk angeschlossen (z. B. 2SE/OR – 2SE/SI). Einige Vergleichsgruppen sind in den RCTs nicht direkt miteinander verglichen worden (z. B. RMGIC – 2SE/CP). Da diese aber über andere Vergleichsgruppen (bei RMGIC – 2SE/CP über die Vergleichsgruppe 2SE/HC) an das Netzwerk angeschlossen sind (= indirekte Vergleiche), ist eine Analyse der relativen Erfolgswahrscheinlichkeit auch zwischen diesen Vergleichsgruppen mit Hilfe der Netzwerk-Meta-Analyse möglich (Abkürzungen: 1- bzw. 2SE: selbstständiges Adhäsiv mit 1- bzw. 2-Schritt-Applikation; 2- bzw. 3ER: 2- bzw. 3-Schritt-Etch-and-Rinse-Adhäsiv; GICA: Glasionomerezement-Adhäsiv; HC: Hybridkomposit; CP: Kompomer; OR: Ormocer; SI: Siloran; RMGIC: Kunststoffmodifizierter GIZ). Abbildung modifiziert nach (Schwendicke et al., 2016c).

Anhand der Geometrie dieser Netzwerke lässt sich ein Gesamtbild der vorhandenen Studien und mögliche Verzerrungen durch Vergleichsgruppenwahl Studienübergreifend darstellen und statistisch erfassen. Diese Netzwerke können zudem dazu genutzt werden, im Rahmen von Netzwerk-Meta-Analysen die relativen Effekte der an das Netzwerk angeschlossenen Interventionen zu berechnen. Dabei können auch Aussagen über Vergleiche getroffen werden, für die keine direkte Evidenz aus RCTs vorliegt, sofern die entsprechenden Vergleichsgruppen im Netzwerk über gemeinsame Vergleichsgruppen miteinander verbunden sind (indirekte Vergleiche) (Caldwell, 2014; Catala-Lopez et al., 2014; Kiefer et al., 2015).

1.5 Fragestellungen

Die große Anzahl der unterschiedlichen Restaurationsmaterialklassen erschwert die Wahl des jeweils am besten geeigneten Materials für die jeweilige Indikation. Bisher ist keine Evidenz zur relativen Erfolgswahrscheinlichkeit aller Klassen von plastischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen verfügbar. Die Kenntnis solcher relativen Erfolgswahrscheinlichkeiten kann in der Praxis zur Therapieentscheidung zugunsten eines Restaurationsmaterials mit besserer Haltbarkeit führen. Die Technik der Netzwerk-Metaanalyse erlaubt es, die relativen Erfolgswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Materialklassen zu ermitteln. Daher sollte zunächst folgende Frage beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die relative klinische Erfolgswahrscheinlichkeit der verschiedenen Klassen von plastischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen?

Kompositmaterialien können auf unterschiedliche Weise klassifiziert werden. Gängige Klassifikationssysteme teilen Komposite nach Art der Vermarktung durch die Hersteller, nach Füllpartikelgröße, nach Viskosität oder nach Art des Basismonomers ein. Für die Evaluation der Erfolgswahrscheinlichkeit im Rahmen der ersten Untersuchung wurden die Komposite nur nach der Art wie sie vom Hersteller vermarktet werden klassifiziert. Durch Anwendung eines anderen Klassifizierungssystems, könnten sich die Ergebnisse aus der Netzwerk-Meta-Analyse für identische Materialien unterscheiden. Im nächsten Schritt sollte demnach folgende Frage beantwortet werden:

2. Kann die Art der Klassifikation von Kompositen im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse zu falschen Schlussfolgerungen führen?

Eine Reihe von Parametern beim Studiendesign kann zu Limitationen bei der Aussagekraft klinischer Studien führen. Das Ausmaß dieser Limitationen ist für randomisiert-kontrollierte klinische Studien zu Restaurationsmaterialien weitgehend unbekannt. Vor diesem Hintergrund sollte in einem weiteren Schritt folgende Frage beantwortet werden:

3. Welchen Limitationen unterliegen RCTs zu Restaurationsmaterialien in Bezug auf Studiendesign und -validität?

Die Gesamtevidenz zum Erfolg der verschiedenen Restaurationsmaterialien ist nicht nur abhängig von den Studienergebnissen und der Qualität der vorhandenen Studien, sondern auch von den innerhalb der Studien durchgeführten Vergleichen zwischen den unterschiedlichen Materialklassen. Es wäre denkbar, dass bestimmte Restaurationsmaterialien disproportional oft als Vergleichsgruppe eingesetzt bzw. vermieden werden. Anhand von Netzwerken, generiert aus den in den RCTs durchgeführten Vergleichen, lassen sich solche Ungleichmäßigkeiten darstellen und quantitativ erfassen. Daher sollte folgende Frage beantwortet werden:

4. Gibt es bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen Vergleichsgruppen, die disproportional oft eingesetzt bzw. vermieden werden?

Auch eine mögliche Industrieförderung kann zu Verzerrungen von Studienergebnissen führen. Gesponserte Studien können sich in Bezug auf Studiendesign, Wahl der Vergleichsgruppen oder Ergebnissen von nicht-gesponserten Studien unterscheiden. Daher wurde folgende Frage untersucht:

5. Welchen Einfluss hat eine Industrieförderung auf die Methoden und Ergebnisse von RCTs zu Restaurationsmaterialien?

Durch die Beantwortung dieser Fragestellungen soll ein Gesamtbild zu den Ergebnissen von RCTs zu zahnmedizinischen Restaurationsmaterialien und deren Aussagekraft erstellt werden. Hierdurch soll zum einen ermittelt werden, welche Restaurationsmaterialien unter einer gegebenen Indikation möglicherweise anderen überlegen sind, um eine evidenz-basierter Therapieentscheid in der Praxis bei der Wahl des optimalen Restaurationsmaterials zu fördern. Zum anderen soll untersucht werden, wie valide die Daten aus den zugrunde liegenden RCTs sind. Die hieraus gewonnen Ergebnisse können aufzeigen, inwieweit weiterhin Bedarf besteht klinische Studien zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen durchzuführen, und inwiefern das Design zukünftiger RCTs modifiziert werden sollte, um deren Aussagekraft zu verbessern.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Klinischer Erfolg von plastischen Restaurationsmaterialien: Review und Netzwerk-Meta-Analyse

Schwendicke F, Göstemeyer G, Blunck U, Paris S, Hsu L-Y, Tu Y-K. Directly Placed Restorative Materials: Review and Network-Meta-analysis. J Dent Res 95(6) 2016: 613-22.

<https://doi.org/10.1177/0022034516631285>

Einige systematische Reviews zum klinischen Erfolg plastischer Restaurationsmaterialien bei nicht-kariösen Zahnhalsdefekten (Beck et al., 2015; De Munck et al., 2012) und kaubelasteten Seitenzahnkavitäten (Heintze and Rousson, 2012; Opdam et al., 2014) sind bereits verfügbar. Diese synthetisierten Daten aus klinischen Studien mithilfe von konventionellen (paarweisen) Meta-Analysen – eine Methode, die nur Aussagen zu Vergleichen zwischen jeweils zwei Restaurationsmaterialien zulässt und voraussetzt, dass diese Materialien in RCTs direkt miteinander verglichen worden sind. Die Methode der Netzwerk-Meta-Analyse erlaubt es, mehr als zwei Restaurationsmaterialien miteinander zu vergleichen und die relative klinische Erfolgswahrscheinlichkeit eines Restaurationsmaterials oder Adhäsivsystems im Vergleich zu allen anderen untersuchten Materialien darzustellen (Jansen and Naci, 2013). Vor dem Hintergrund der Vielzahl möglicher Restaurationsmaterialien und Restaurationsmaterial-Adhäsiv-Kombinationen sollte diese Methode Vorteile gegenüber der konventionellen Meta-Analyse haben.

Mit einer systematischen Datenbanksuche und mit Handsuchen erfassten wir RCTs, publiziert zwischen 2005 und 2015, in denen der klinische Erfolg von zwei oder mehreren Restaurationsmaterialien und/oder Adhäsivsystemen verglichen worden war. Daten zum klinischen Erfolg der Materialien wurden mittels konventioneller Meta-Analyse und Bayesianischer Netzwerk-Meta-Analyse jeweils für nicht-kariöse Zahnhalsdefekte (Klasse-V-Kavitäten) und kaubelastete Seitenzahnkavitäten (Klasse I- und II-Kavitäten) im permanenten Gebiss und im Milchgebiss analysiert. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Tool ermittelt (Higgins and Green, 2011).

72 Studien wurden in die Untersuchung eingeschlossen, in denen insgesamt 11.070 Restaurationen (5.330 Restaurationen von nicht-kariösen Zahnhalsdefekten und 5.740 Restaurationen von kaubelasteten Seitenzahnkavitäten) bei 3.633 Patientinnen und

Patienten gelegt worden waren. 36 Studien untersuchten Restaurationen von nicht-kariösen Zahnhalsdefekten und 36 Studien untersuchten Restaurationen an kaubelasteten Seitenzahnkavitäten (davon 8 bei Milchzähnen und 28 an bleibenden Zähnen). Bei nicht-kariösen Zahnhalsdefekten hatte Kunststoff-modifizierter GIZ die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit; gefolgt von Kompositen und Kompomeren, die in Kombination mit einem selbstätzenden Adhäsivsystem mit 2-Schritt-Applikation gelegt worden waren. Restaurationen, die mit einem selbstätzenden Adhäsivsystem mit 1-Schritt-Applikation oder einem 2-Schritt-Etch-and-Rinse-System gelegt worden waren, hatten die geringste Erfolgswahrscheinlichkeit. Bei Seitenzahnkavitäten in bleibenden Zähnen und in Milchzähnen hatten konventionelle Komposite die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. Silorane wiesen dagegen die geringste Erfolgswahrscheinlichkeit auf. Das Ergebnis für das Adhäsivsystem mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit war für kaubelastete Seitenzahnkavitäten nicht eindeutig. Insgesamt waren für einige Restaurationsmaterialien nur Daten aus einer geringen Anzahl an Studien verfügbar. Für viele, aber nicht für alle Materialien, waren die Ergebnisse aus der Netzwerk-Meta-Analyse und der konventionellen Metaanalyse konsistent. Die meisten Studien hatten zudem ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen.

Die Netzwerk-Meta-Analyse hat Vorteile gegenüber der konventionellen paarweisen Meta-Analyse, wenn eine große Anzahl verschiedener Interventionen miteinander verglichen werden. Unsere Untersuchung konnte Restaurationsmaterialien bzw. Adhäsivsysteme identifizieren, die für entsprechende Indikationen eine höhere klinische Erfolgswahrscheinlichkeit aufweisen als andere Materialklassen. Da für viele mögliche Vergleiche nur eine geringe Evidenz aus klinischen Studien verfügbar ist, waren die Ergebnisse nicht für alle Materialklassen und Adhäsivsysteme eindeutig und auch teilweise inkonsistent. Die begrenzte Qualität der eingeschlossenen Studien beeinträchtigt die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse zusätzlich.

(Text teilweise aus dem Abstrakt oder der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

2.2 Klassifizierung von Kompositen für Netzwerk-Meta-Analysen

Schwendicke F, Blunck U, Tu Y-K, Göstemeyer G. Does Classification of Composites for Network Meta-analysis Lead to Erroneous Conclusions? *Oper Dent* 43(2) 2018: 213-22.

<https://doi.org/10.2341/16-344-LIT>

Dentale Kompositmaterialien können auf unterschiedliche Weise klassifiziert werden. So ist eine Einteilung der Komposite nach der Art, wie sie vom Hersteller vermarktet werden, nach Füllerpartikelgröße, nach Viskosität oder nach Art des Basismonomers möglich. Für die Evidenzsynthese im Rahmen von Netzwerk-Meta-Analysen ist es erforderlich die Kompositmaterialien zu klassifizieren. Das aus dieser Analysetechnik resultierende Ranking von Kompositklassen zeigt auf, welche Klasse die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit hat. Alternativ kann die Erfolgswahrscheinlichkeit der Komposite als jährliche Verlustrate, „annual failure rate“ (AFR), dargestellt werden. Da unklar ist, ob unterschiedliche Klassifizierungen desselben Materials zu einer unterschiedlichen Platzierung im Ranking führen, war es das Ziel, die Übereinstimmung des Rankings von Kompositmaterialien unter Nutzung unterschiedlicher Klassifizierungssysteme und unter Nutzung von AFRs zu untersuchen.

Mit Hilfe von Netzwerk-Meta-Analysen wurden Rankings der Komposit/Adhäsiv-Kombinationen erstellt, die auf den Daten zu den Erfolgswahrscheinlichkeiten der vorangegangenen Untersuchung basierten (Schwendicke et al., 2016b). Dafür wurden die Komposite unterschiedlichen Materialklassen zugeordnet, die auf verschiedene Klassifizierungssysteme beruhten (Klassifizierung nach: 1. Vermarktung durch die Hersteller, 2. Füllerpartikelgröße, 3. Viskosität, 4. Basismonomer). Die Übereinstimmung der resultierenden Rankings für die unterschiedlichen Klassifizierungssysteme wurde evaluiert. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung dieser Rankings mit einem Ranking der Materialien nach ihren jährlichen Verlustraten (AFRs) untersucht.

Für die meisten Klassifizierungssysteme gab es eine moderate, aber signifikante Übereinstimmung bei der Positionierung der Materialien im Ranking (R^2 reichte von 3 % bis 56 %). Die Nutzung von AFRs hatte jedoch nur eine geringe Übereinstimmung mit den anderen Klassifikationssystemen (R^2 reichte von 5 % bis 15 %). Die Ergebnisse für AFRs in den klinischen Studien korrelierten signifikant mit der Nachbeobachtungszeit.

Die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Klassifizierungssystemen für Komposite im Rahmen von Netzwerk-Meta-Analysen ist relativ gut.

Dennoch sollte die Interpretation der Ergebnisse für die klinische Erfolgswahrscheinlichkeit einzelner Kompositklassen mit Vorsicht erfolgen, denn die Materialien wiesen zum Teil eine unterschiedliche Platzierung im Ranking bei der Anwendung unterschiedlicher Klassifizierungssysteme auf. Der Vergleich von Kompositen unter Anwendung von AFRs kann zu falschen Schlussfolgerungen führen, da diese nur eine geringe Präzision haben und eher von der Nachbeobachtungszeit der Studie abhängen und nicht von der angenommenen Materialperformance.

(Text teilweise aus dem Abstrakt oder der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

2.3 Design und Validität von RCTs zu plastischen Restaurationsmaterialien

Göstemeyer G, Blunck U, Paris S, Schwendicke F. Design and Validity of Randomized Controlled Restorative Trials. *Materials (Basel)* 9(5) 2016: E372.

<https://doi.org/10.3390/ma9050372>

Das Design klinischer Studien hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Validität der generierten Studienergebnisse. So überschätzen RCTs mit hohem Verzerrungspotential häufig den Effekt einer Test- gegenüber der Kontrollintervention (Higgins et al., 2011; Moher et al., 2010). Anhand einer Reihe von unterschiedlichen Qualitätsmerkmalen lassen sich Stärken und Schwächen beim Studiendesign von RCTs identifizieren. Ziel der Studie war es, anhand solcher Kriterien das Design und die Validität von RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen zu evaluieren.

Dazu erfassten wir RCTs, die zwei oder mehr unterschiedliche Restaurationsmaterialien oder Adhäsivsysteme miteinander verglichen hatten und zwischen 2005 und 2015 publiziert worden waren. Wir untersuchten das Studiendesign, das Risiko für systematische Verzerrungen, Studienregistrierung, Fallzahlberechnung und die gefundenen Ergebnisse und analysierten die gewonnenen Daten mittels deskriptiver Statistik. Mit Hilfe von Regressionsanalysen wurden Veränderungen über die Zeit erfasst und es wurde untersucht, ob bestimmte Qualitätsfaktoren mit der Generierung signifikanter Ergebnisse assoziiert waren.

In die Untersuchung wurden insgesamt 114 Studien eingeschlossen, in denen 15.321 Restaurationen bei 5.232 Patientinnen und Patienten gelegt worden waren. Die meisten RCTs schlossen nur wenige Teilnehmer (Median $n = 37$) ein und erstreckten sich nur über einen kurzen Zeitraum (Median 24 Monate). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer wurde in 17 % der Studien mithilfe einer vorher durchgeführten Fallzahlberechnung bestimmt. In den meisten RCTs (90 %) wurden US Public Health Service (USPHS) Kriterien zur Nachuntersuchung der Restaurationen genutzt. 98 % der Studien hatten ein unklares oder hohes Risiko für systematische Verzerrungen und nur 2 % der Studien waren registriert.

In neueren RCTs wurden signifikant häufiger Fallzahlberechnungen durchgeführt und andere Evaluationskriterien genutzt. Neuere RCTs waren zudem häufiger registriert und wiesen ein geringeres Risiko für systematische Verzerrungen auf. Dagegen wurden in älteren Studien häufiger signifikante Unterschiede zwischen den Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen gefunden. RCTs, die in Zeitschriften mit hohem

Impact-Faktor (> 2) publiziert worden waren, RCTs mit längerem Untersuchungszeitraum und RCTs, die andere Evaluationskriterien als USPHS nutzten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, signifikante Unterschiede zwischen den Materialien zu identifizieren.

Viele RCTs zu Restaurationsmaterialien haben aufgrund von mangelnder Studienqualität nur eine limitierte Aussagekraft. Jedoch gab es Verbesserungen bei einigen Qualitätskriterien im Laufe der letzten Jahre. Um validere Ergebnisse aus klinischen Studien zu erhalten, sollten zukünftige RCTs registriert werden, eine ausreichende und vorher berechnete Teilnehmerzahl einschließen, die Teilnehmerinnen und Teilnehmer über einen ausreichend langen Untersuchungszeitraum nachverfolgen und die Restaurationen nach validen Evaluationskriterien bewerten.

(Text teilweise aus dem Abstrakt oder der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

2.4 Vergleichsgruppen in RCTs zu plastischen Restaurationsmaterialien

Schwendicke F, Blunck U, Paris S, Göstemeyer G. Choice of comparator in restorative trials: A network analysis. *Dent Mater* 31(12) 2015: 1502-9.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.09.021>

Verzerrungen bei der Evidenzsynthese aus klinischen Studien entstehen nicht nur durch Mängel beim Studiendesign, sondern auch durch die Wahl der Vergleichsgruppen. So wäre es denkbar, dass einige Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme unverhältnismäßig oft in Studien untersucht wurden, während andere wenig oder gar nicht als Vergleichsgruppen eingesetzt worden sind. In medizinischen Studien können auch Vergleiche mit Placebo-Interventionen oder die Nutzung von Vergleichsgruppen mit einem bekannten geringen Effekt dazu führen, dass der gemessene relative Effekt einer Test-Intervention durch die gewonnenen Studienergebnisse überschätzt wird. Auch so genannte kettenförmige Vergleiche, bei denen die Test-Intervention nicht mit einer etablierten Vergleichsintervention verglichen wird, kann unter Umständen zu starken Verzerrungen bei der Aussagekraft von Studienergebnissen führen (Mahony et al., 2014; Rizos et al., 2011; Salanti et al., 2008b). Durch die Anwendung von sozialen Netzwerk-Analysen können Netzwerke, gebildet aus Vergleichsgruppen und Vergleichen in RCTs grafisch und quantitativ erfasst werden. Hieraus lassen sich Erkenntnisse über mögliche Ursachen von Verzerrungen ableiten, die durch die Wahl der Vergleichsgruppen entstanden sein können. Daher untersuchten wir die Vergleiche in RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen mittels sozialer Netzwerk-Analyse.

Wir ordneten die in den RCTs der vorangegangenen Untersuchung genutzten Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme unterschiedlichen Vergleichsgruppen zu und konstruierten Netzwerke entsprechend der in den Studien durchgeführten Vergleiche. Die entstandenen Netzwerke wurden grafisch und quantitativ analysiert. Aus den Vergleichsgruppen von 57 Studien an nicht-kariösen Zahnhalsdefekten bzw. 53 Studien an kaubelasteten Seitenzahnkavitäten wurde jeweils ein Netzwerk gebildet. Aus den Vergleichsgruppen von 4 Studien mit Frontzahnrestorationen war es nicht möglich ein Netzwerk zu generieren.

Die am häufigsten als Vergleichsgruppe eingesetzte Materialkombination war Hybridkomposit platziert mit einem 2-Schritt-Etch-and-Rinse-Adhäsiv. Bei RCTs an nicht-kariösen Zahnhalsdefekten wurde diese Materialkombination häufig als Standard ein-

gesetzt und mit anderen Materialkombinationen verglichen, die sich lediglich durch das Adhäsivsystem unterschieden. Bei kaubelasteten Seitenzahnkavitäten wurden mehrheitlich auch andere Restaurationsmaterialien (z.B. Ormocere oder Kompomere) miteinander verglichen. In beiden Netzwerken wurden häufig Vergleiche innerhalb derselben Materialklasse durchgeführt. Dabei wurden einige Materialklassen signifikant häufiger als Vergleichsgruppe eingesetzt als andere. Insgesamt waren die Netzwerke jedoch im Vergleich zu RCTs aus anderen medizinischen Disziplinen robust gegenüber Verzerrungen.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko für Verzerrungen aufgrund der Wahl der Vergleichsgruppen bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen insgesamt begrenzt zu sein scheint. Dennoch scheinen einige Materialien bevorzugt als Vergleichsgruppe eingesetzt bzw. vermieden zu werden.

(Text teilweise aus dem Abstrakt oder der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

2.5 Einfluss von Industrieförderung auf Studiendesign und Ergebnisse

Schwendicke F, Tu Y-K, Blunck U, Paris S, Göstemeyer G. Effect of Industry Sponsorship on Dental Restorative Trials. J Dent Res 95(1) 2016: 9-16.

<https://doi.org/10.1177/0022034515609270>

Eine Industrieförderung (Sponsoring) von klinischen Studien kann sich auf das Studiendesign und auf die generierten Ergebnisse auswirken. Gesponserte medizinische Studien haben zum Beispiel im Vergleich zu nicht-gesponserten Studien häufig ein rigoroseres Studiendesign, berichten aber auch häufig positiver zugunsten des Produktes des sponsernden Herstellers (Bero et al., 2007; Flacco et al., 2015; Lundh et al., 2018). Durch eine Reihe von weiteren Faktoren, die mit Sponsoring assoziiert werden, können Studienergebnisse beeinflusst werden. Daher untersuchten wir den Einfluss von Industrieförderung auf das Design, die Wahl der Vergleichsgruppen und die Ergebnisse bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen.

In den RCTs aus den beiden vorangegangenen Untersuchungen erfassten wir Unterschiede beim Studiendesign (Risiko für systematische Verzerrungen, Indikation für die Restauration, Setting und Übertragbarkeit der Studie, Fallzahl, Clustering, Attrition) von gesponserten und nicht-gesponserten Studien. Mit sozialen Netzwerk-Analysen untersuchten wir Unterschiede bei der Wahl der Vergleichsgruppen zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien. Die Erfolgswahrscheinlichkeiten der Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme wurden durch eine Netzwerk-Meta-Analyse evaluiert und Unterschiede beim Material-Ranking zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien erfasst.

Bei gesponserten Studien wurden signifikant häufiger Restaurationen an kaubelasteten Seitenzahnkavitäten untersucht, die Teilnehmerinnen und Teilnehmer über längere Nachbeobachtungszeiträume verfolgt und die Evaluation der Restaurationen durch Untersucherinnen und Untersucher durchgeführt, die nicht verblindet waren. Weitere Unterschiede beim Studiendesign zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien konnten nicht gefunden werden. Auch bei der Wahl der Vergleichsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien erkennbar: In beiden wurden gleich häufig Vergleiche mit einem Goldstandard durchgeführt. Ormocere und Bulk-Fill Komposite wurden signifikant häufiger in gesponserten Studien verglichen. Die Erfolgswahrscheinlichkeit von Ormoceren

wurde in gesponserten Studien höher bewertet als in nicht-gesponserten Studien. Bei den anderen Materialien gab es keine eindeutigen Unterschiede beim Materialranking. Insgesamt wurden nur geringe Unterschiede zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien in Bezug auf Studiendesign, Wahl der Vergleichsgruppen und Materialperformance festgestellt. Daher scheint der Effekt eines Industriesponsorings bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen begrenzt zu sein.

(Text teilweise aus dem Abstrakt oder der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

3 Diskussion

3.1 Beitrag klinischer Studien für Evidenzbasierte Medizin

Die Praxis der Evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für die individuelle Versorgung von Patientinnen und Patienten, kombiniert mit klinischer Expertise, dem Können und der Urteilskraft der Behandlerinnen und Behandler unter Berücksichtigung des Patientinnen bzw. Patientenwunsches (Sackett et al., 1996). Die Einbeziehung externer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis soll zu einer Neubewertung bisher etablierter Verfahren führen und somit die Genauigkeit, (Kosten-)Effektivität und Sicherheit dieser Verfahren erhöhen (Sackett et al., 1996). Die Grundlage für externe Evidenz bilden Ergebnisse aus klinischen Studien (Innes et al., 2016). Dabei ist der Beitrag, den eine klinische Studie für die Evidenzgenerierung leisten kann, nicht nur von den gefundenen Studienergebnissen abhängig, sondern vor allem auch von der Aussagekraft der zugrundeliegenden Daten.

Ein Großteil der medizinischen Studien leisten jedoch nur einen sehr begrenzten oder gar keinen verwertbaren Beitrag zum Schließen von Evidenzlücken und trägt kaum dazu bei, Erkrankungen besser zu verstehen oder den Nutzen und die Sicherheit von Interventionen darzulegen (Al-Shahi Salman et al., 2014; Chalmers and Glasziou, 2009; Chan et al., 2014; Glasziou et al., 2014; Ioannidis et al., 2014). Die Hauptgründe hierfür sind, dass viele Studien mit zu geringen Qualitätsstandards durchgeführt werden, dass sie Fragestellungen beantworten, die nicht relevant sind, oder dass sie aufgrund von Mängeln bei der Berichterstattung nicht für die weitere Evidenzsynthese genutzt werden können (Chalmers and Glasziou, 2009; Chalmers et al., 2014; Gostemeyer and Levey, 2018). Es wird angenommen, dass etwa 200 Milliarden US-Dollar jährlich (das entspricht etwa 85 % der globalen finanziellen Aufwendung für biomedizinische Forschung) in Studien investiert werden, die letztendlich keinen Nutzen für die Evidenzsynthese haben (Chalmers and Glasziou, 2009). Daraus resultiert ein massiver Verlust an Wissen, der signifikant höhere Kosten für den selben Erkenntnisgewinn zur Folge hat und letztendlich die rasche Anwendbarkeit neuer Behandlungen bei Patientinnen und Patienten verzögert oder sogar verhindert (Gostemeyer and Schwendicke, 2018).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch zahnmedizinische Studien mit diesen Problemen behaftet sind (Gostemeyer and Levey, 2018; Innes et al., 2016). Das Ausmaß solcher

Limitationen bei der Evidenz aus RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen, einem Forschungsfeld in dem zahlreiche Studien durchgeführt werden, ist jedoch weitgehend unbekannt. Um ein Gesamtbild zur Evidenz aus RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen zu erstellen, war es daher notwendig, nicht nur die Ergebnisse der entsprechenden Studien zu analysieren, sondern auch Störfaktoren zu identifizieren, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Aussagekraft dieser Ergebnisse haben können.

3.2 Ergebnisse der Studien

Es sind bereits einige konventionelle Meta-Analysen zur klinischen Erfolgswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Restaurationsmaterialien publiziert worden (Beck et al., 2015; De Munck et al., 2012; Heintze and Rousson, 2012; Opdam et al., 2014). Ergebnisse aus diesen Studien können nur Vergleiche zur relativen Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen jeweils zwei Restaurationsmaterialien bzw. Restaurationsmaterial/Adhäsivsystem-Kombinationen darstellen (Jansen and Naci, 2013). Dabei berücksichtigen konventionelle meta-analytische Verfahren lediglich direkte Vergleiche, also Vergleiche zwischen Interventionen, die auch tatsächlich in RCTs durchgeführt worden sind. Zahnärztinnen und Zahnärzten steht jedoch eine Vielzahl an Materialien zur Verfügung. Daher ist die Kenntnis der relativen Erfolgswahrscheinlichkeit eines Restaurationsmaterials bzw. einer Restaurationsmaterial/Adhäsivsystem-Kombination im Vergleich zu allen anderen verfügbaren Materialien für den Therapieentscheid von großer Bedeutung. Die Technik der Netzwerk-Meta-Analyse erlaubt eine solche Bewertung, indem sie auch indirekte Vergleiche zulässt – also Vergleiche, für die keine direkte Evidenz aus klinischen Studien vorliegen (Caldwell, 2014; Catala-Lopez et al., 2014; Jansen and Naci, 2013). Voraussetzung hierfür ist, dass die entsprechenden Interventionen an ein Netzwerk aus Vergleichsgruppen angeschlossen sind. Die im Rahmen unserer Untersuchung durchgeführten Netzwerk-Meta-Analysen lieferten ein Ranking zur Erfolgswahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Materialklassen für verschiedene Indikationen. Damit konnten erstmals die relativen Erfolgswahrscheinlichkeiten einer Vielzahl von verfügbaren Klassen von Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen innerhalb einer umfassenden Analyse bewertet werden.

Wir fanden zum Teil deutliche Unterschiede bei den Erfolgswahrscheinlichkeiten zwischen den Materialien. Die häufigste Misserfolgsursache, unabhängig von der Indikation, war der partielle oder vollständige Verlust der Restauration. Auch in anderen Meta-Analysen wurde dies als ein Hauptgrund für klinische Misserfolge bei plastischen Res-

taurationsmaterialien identifiziert (Beck et al., 2015; Demarco et al., 2015; Heintze and Rousson, 2012; Heintze et al., 2015; Mjor et al., 2002).

Bei nicht-kariösen Zahnhalsdefekten hatten Restaurationen aus kunststoffmodifiziertem GIZ (RCTs zu GIZ ohne Kunststoffmodifikation, die den Einschlusskriterien unserer Untersuchung entsprachen, konnten für diese Indikation nicht identifiziert werden) die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. Dieses Ergebnis wird durch eine Übersichtsarbeit zu nicht-kariösen Zahnhalsdefekten, in der Daten zu jährlichen Verlustraten von Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen sowohl aus RCTs als auch aus Beobachtungsstudien analysiert worden sind, bestätigt (Peumans et al., 2014). GIZ sind in der Lage, über die Polycarboxylsäure einen chemischen Verbund mit dem Hydroxylapatit der Zahnoberfläche einzugehen (Yoshida et al., 2000). Einige Adhäsivsysteme können, neben der durch alle Adhäsivsysteme erzeugten Mikromechanischen Retention, über funktionelle Monomere ebenfalls einen chemischen Verbund zur Zahnhartsubstanz erzeugen (Yoshida et al., 2012). Die gefundenen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass der durch Adhäsivtechnik erzeugte Haftverbund bei nicht-kariösen Zahnhalsdefekten geringer sein könnte als die Haftung zwischen GIZ und der Zahnoberfläche. Diese Annahme wird nicht durch In-vitro-Ergebnisse untermauert, nach denen der Haftverbund von GIZ im Vergleich zum Verbund von verschiedenen Klassen von Adhäsivsystemen unterlegen ist (Pongprueksa et al., 2016). Haftverbundtests bei GIZ sind aber problematisch, da diese häufig eher die Bruchzähigkeit des Materials testen und nicht den eigentlichen Haftverbund. Die Bruchzähigkeit von GIZ ist geringer im Vergleich zu kunststoffbasierten Restaurationsmaterialien (Ilie et al., 2012). Daher wird die Validität von Haftverbundprüfungen häufig als kritisch bewertet (Kelly et al., 2012; Scherrer et al., 2010).

Für nicht-kariöse Zahnhalsdefekte war bei den kunststoffbasierten Restaurationsmaterialien weniger das Restaurationsmaterial selbst, sondern vielmehr das Adhäsivsystem für den klinischen Erfolg maßgebend. Konventionelle Komposite und Kompomere gelegt in Kombination mit selbstätzenden Adhäsivsystemen mit 2-Schritt-Applikation, und konventionelle Komposite gelegt mit 3-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen hatten die nächstbesten Erfolgswahrscheinlichkeiten. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Peumans et al. Hier hatten Restaurationen gelegt mit selbstätzenden Adhäsivsystemen mit 2-Schritt-Applikation, höhere jährliche Verlustraten als Restaurationen gelegt mit 3-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen (Peumans et al., 2014). Die Unterschiede können dadurch erklärt werden, dass in unserer Untersuchung, im Gegensatz zur Untersuchung von Peumans et al., nur RCTs und keine Beobachtungs-

studien eingeschlossen waren. Für zukünftige Meta-Analysen wäre es daher sinnvoll, auch Daten aus Beobachtungsstudien zu berücksichtigen. Zudem basierten die in unseren Analysen berechneten Erfolgswahrscheinlichkeiten auf den klinischen Misserfolg und nicht auf die jährliche Verlustraten der Restaurationen. Die Nutzung von jährlichen Verlustraten als Parameter für Untersuchungen zur Erfolgswahrscheinlichkeit im Rahmen von Netzwerk-Meta-Analysen ist jedoch problematisch, da diese von der Nachbeobachtungszeit der Studien abhängen (Schwendicke et al., 2018a).

Restaurationen von nicht-kariösen Zahnhalsdefekten, gelegt mit 2-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen und selbstätzenden Adhäsivsystemen mit 1-Schritt-Applikation, hatten geringere Erfolgswahrscheinlichkeiten. Auch in anderen Meta-Analysen hatten Restaurationen gelegt mit diesen Klassen von Adhäsivsystemen höhere Verlustraten (Heintze and Rousson, 2012; Peumans et al., 2014). So geht die Reduzierung der Applikationsschritte bei Etch-and-Rinse-Systemen und bei selbstätzenden Adhäsivsystemen offenbar mit einer Reduzierung der klinischen Erfolgswahrscheinlichkeit einher. Dieser Trend konnte auch unter In-vitro-Bedingungen gezeigt werden, wonach die Applikation von Primer und Adhäsiv in einem Arbeitsschritt bei Etch-and-Rinse-Systemen und bei selbstätzenden Adhäsivsystemen zu stärkerer Randspaltbildung nach simulierter Alterung führt (Frankenberger and Tay, 2005).

Für kaubelastete Seitenzahnkavitäten in bleibenden Zähnen zeigte sich eine andere Reihenfolge im Ranking als bei den nicht-kariösen Zahnhalsdefekten. Die Kombination aus konventionellem Komposit bzw. Bulk-Fill-Komposit mit 2-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen hatte die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit, gefolgt von konventionellem Komposit gelegt mit 3-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen. Der Einsatz von konventionellen Kompositen als „Goldstandard“ für kaubelastete Seitenzahnkavitäten scheint demnach gerechtfertigt zu sein. Neuere Materialentwicklungen wie Ormocere oder besonders Silorane waren den konventionellen Kompositen bezüglich ihrer Erfolgswahrscheinlichkeit unterlegen. Dass Komposite mit einem geringeren Schrumpfungsverhalten, zu denen die Silorane zählen, den konventionellen Kompositen nicht überlegen, sondern möglicherweise sogar unterlegen sind, konnte auch in anderen Meta-Analysen gezeigt werden (Kruly et al., 2018; Magno et al., 2016). Die theoretischen Vorteile dieser Materialneuentwicklungen scheinen sich folglich klinisch nicht durch eine verbesserte Erfolgswahrscheinlichkeit bemerkbar zu machen.

Daten zu Restaurationen aus Amalgam, einem Material, dem traditionell eine hohe klinische Erfolgsrate zugeschrieben wird, weshalb es in vielen Ländern nach wie vor als Standardversorgung eingesetzt wird (Burke, 2004), flossen nicht in unsere Analy-

sen ein. In den letzten Jahren wurden nur wenige RCTs durchgeführt, in denen Amalgam als Vergleichsgruppe eingesetzt worden war. Zwar konnten für den in unseren Analysen untersuchten Zeitraum zwei RCTs identifiziert werden, die Amalgamrestaurationen und Kompositrestaurationen verglichen hatten (Bernardo et al., 2007; Soncini et al., 2007), jedoch hatten diese Studien nicht über alle Parameter berichtet, die für unsere Datenanalyse erforderlich gewesen wären. Anfragen an die korrespondierenden Autoren der Studien, die entsprechenden Daten zur Verfügung zu stellen, blieben erfolglos. Eine neuere Netzwerk-Meta-Analyse aus unserer Forschungsgruppe, in der Daten aus einer der beiden genannten Studien (Bernardo et al., 2007) berücksichtigt werden konnten, kam zu dem Schluss, dass Seitenzahnrestaurationen aus Amalgam eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit haben als Amalgamalternativen (konventionelle Komposite, Bulk-Fill-Komposite und GIZ) (Schwendicke et al., 2018b). Eine bessere klinische Performance von Amalgam im Vergleich zu Kompositmaterialien wird auch durch ein Cochrane-Review bestätigt (Rasines Alcaraz et al., 2014). Vor dem Hintergrund des schrittweisen Verzichts von Amalgam als Restaurationsmaterial im Rahmen der Regulierungen durch die Minamata-Konvention ist es daher dringend erforderlich, Restaurationsmaterialien, die als Amalgamalternativen zum Einsatz kommen sollen, weiterzuentwickeln.

Bei kaubelasteten Seitenzahnkavitäten in Milchzähnen konnten zwei RCTs eingeschlossen werden, in denen Amalgamrestaurationen gelegt worden waren. In unserer Netzwerk-Meta-Analyse war die Erfolgswahrscheinlichkeit von Amalgam geringer als die der meisten anderen Restaurationsmaterialien. Dieses Ergebnis widerspricht der Auffassung, dass Amalgam auch bei Milchzähnen eine vergleichsweise hohe Erfolgsrate aufweist (Kilpatrick and Neumann, 2007). Konventionelle Komposite hatten dagegen bei Milchzähnen die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. Die zweitbesten Alternativen waren Kompomere und Kunststoff-modifizierte GIZs, die beide etwa gleich hohe Erfolgswahrscheinlichkeiten aufwiesen. Auch hier steht das Ergebnis – zumindest für die Kompomere – im Widerspruch zur Studienlage, nach der diese Materialien eine eher hohe Misserfolgsrate bei der Versorgung von Milchzahnkavitäten aufweisen (Hickel et al., 2005).

Unsere widersprüchlichen Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass nur eine geringe Anzahl von Studien (insgesamt 8) zu Restaurationen an Milchzähnen eingeschlossen werden konnten. Daher ist das Ranking der Materialien aus dem resultierenden Netzwerk wenig robust und sollte dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Ein Cochrane-Review zum klinischen Erfolg von Restaurationsmaterialien bei

Milchzähnen aus dem Jahre 2009 konnte nur 3 RCTs einschließen (Yengopal et al., 2009). Die Untersuchung kam zu dem Schluss, dass die Anzahl der eingeschlossenen Studien nicht ausreichend war, um überhaupt Unterschiede zwischen den Materialien feststellen zu können. Dieser Mangel an aussagekräftigen Studien bei Milchzähnen scheint nach wie vor zu bestehen. Da Milchzahnrestorationen aufgrund der natürlichen Exfoliation der Zähne ohnehin eine begrenzte Lebenszeit haben, scheint es plausibel, dass ein eher geringeres Interesse besteht, RCTs von unterschiedlichen Restaurationsmaterialien bei Milchzähnen durchzuführen, bei denen der klinische Erfolg der Restauration im Vordergrund steht. Darüber hinaus stehen für die Behandlung von Milchzahnkavitäten einige Behandlungsalternativen zur klassischen restaurativen Versorgung zur Verfügung, die in der Praxis gerade bei Kindern regelmäßig zum Einsatz kommen (Fontana and Innes, 2018; Santamaria and Innes, 2018; Santamaria et al., 2017; van Strijp and van Loveren, 2018).

Insgesamt waren für mehrere der untersuchten Restaurationsmaterialien und Restaurationsmaterial/Adhäsiv-Kombinationen nur wenige RCTs verfügbar. So basiert die Evidenz zur Erfolgswahrscheinlichkeit einiger Materialien auf Ergebnissen aus einer einzigen Studie. Für diese Materialien ist es nur begrenzt möglich, durch die im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse entwickelten Rankings valide Aussagen zu deren Erfolgswahrscheinlichkeit zu treffen. Obwohl eine vergleichsweise große Anzahl an klinischen Studien zu Restaurationsmaterialien zur Verfügung steht, limitierten unsere relativ stringenteren Einschlusskriterien die Anzahl geeigneter Studien für den Einschluss. Eine kritische Studienauswahl war jedoch notwendig, da es für die Durchführung von Netzwerk-Meta-Analysen erforderlich ist, dass die eingeschlossenen Studien miteinander vergleichbar sind und sich damit bezüglich ihrer Studiencharakteristika wenig unterscheiden (Jansen and Naci, 2013; Kiefer et al., 2015).

Schon allein die Tatsache, dass nur RCTs eingeschlossen wurden, hat die Anzahl geeigneter Studien für unsere Analysen stark reduziert. Durch die Randomisierung in RCTs wird Selektionsbias vermieden. In der Theorie können dadurch gefundene Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen lediglich auf den Effekt der Intervention zurückgeführt werden (Schwendicke and Opdam, 2017). Jedoch ist die Durchführung von RCTs relativ aufwändig und mit entsprechend hohen Kosten verbunden. Aus diesem Grund weisen RCTs häufig geringe Teilnehmerzahlen auf und verfolgen diese nur über kurze Nachbeobachtungszeiten (Gostemeyer et al., 2016; Opdam et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017). Insbesondere für Interventionen, bei denen erst nach vergleichsweise langen Untersuchungszeiträumen Misserfolge auftreten – dies ist auch

für plastische Restaurationen der Fall – spiegeln Untersuchungen über kurze Zeiträume nicht immer die tatsächliche klinische Performance der Intervention wider (Opdam et al., 2014). Auch die Studien unserer Netzwerk-Meta-Analyse erstreckten sich über einen vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeitraum (im Durchschnitt 39 Monate), weshalb unsere Daten die klinische Erfolgswahrscheinlichkeit der Materialien über eine relativ kurze Zeitspanne abbilden. Um die vorhandene klinische Evidenz zu Restaurationsmaterialien besser zu nutzen und dabei möglicherweise auch umfassende Langzeitdaten für die Materialien zu erhalten, sollten auch andere Studien als RCTs im Rahmen von Meta-Analysen berücksichtigt werden (Opdam et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017). Entsprechende Ansätze aus anderen medizinischen Fachgebieten scheinen vielversprechend zu sein (Thom et al., 2015), kamen jedoch bisher in der Zahnmedizin noch nicht zum Einsatz (Schwendicke and Opdam, 2017).

Die Nutzung der Technik der Netzwerk Meta-Analyse setzt die Annahme voraus, dass die Studienparameter der untersuchten Studien gleich sind, damit die Ergebnisse zwischen verschiedenen Studien übertragbar und damit indirekte Vergleiche möglich werden (Cipriani et al., 2013; Jansen and Naci, 2013; Kiefer et al., 2015). Wie bereits aufgeführt, haben wir durch die Auswahl der Studien nach stringenten Ein- und Ausschlusskriterien versucht, die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Trotz dieser strengen Studiauswahl kann nicht gewährleistet werden, dass die eingeschlossenen Studien sich in allen Studienparametern, die einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können, gleichen. Vor dem Hintergrund, dass viele Studien potenziell relevante Parameter nicht berichten, muss dies als Limitation unserer Netzwerk Meta-Analyse akzeptiert werden.

Einen weiteren limitierenden Faktor für die Aussagekraft der Ergebnisse unserer Netzwerk-Meta-Analyse stellt die Klassifizierung der Kompositmaterialien dar. Diese war aufgrund der Vielzahl an verfügbaren Komposit-Produkten zwar notwendig, jedoch war die genutzte Klassifikation nur eine von mehreren möglichen (Ferracane, 2011). Es wäre denkbar, dass die Restaurationsmaterialien in Abhängigkeit von ihrer Zuordnung zu einer, je nach genutztem Klassifizierungssystem unterschiedlichen Materialklasse, eine andere Position im Ranking einnehmen würden. Mögliche Verzerrungen, die durch die Klassifikation der Komposite entstehen können, evaluierten wir, indem wir die Übereinstimmung der Rankings gleicher Restaurationsmaterialien unter Anwendung verschiedener Klassifikationssysteme untersuchten. Gleichzeitig evaluierten wir, inwiefern die Angabe der jährlichen Verlustraten der als Parameter für die Erfolgswahr-

scheinlichkeit mit dem Ranking der Materialien unter Anwendung der verschiedenen Klassifikationssysteme übereinstimmt.

Für die meisten Materialien fanden wir eine signifikante Übereinstimmung zwischen den Klassifikationssystemen, d. h. viele der Komposit-Produkte nahmen unabhängig vom genutzten Klassifikationssystem ein ähnliches Ranking gemäß ihrer Erfolgswahrscheinlichkeit in der Netzwerk-Meta-Analyse ein. Jedoch fanden wir eine Ausnahme: Das Ranking der Komposite bei einer Klassifizierung gemäß ihrer Viskosität gegenüber der Klassifizierung gemäß ihrer Vermarktung stimmte nicht überein. In diesem Fall könnte die Art der Klassifikation der Kompositmaterialien tatsächlich einen relevanten limitierenden Faktor bei der Aussagekraft der Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen darstellen.

Auch die Angabe der Erfolgswahrscheinlichkeit durch jährliche Verlustraten korrelierte weitgehend nicht mit den Erfolgswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Klassifikationssysteme. Wir fanden darüber hinaus eine hohe Variation bei den jährlichen Verlustraten für dasselbe Komposit-Produkt. Die Höhe der jährlichen Verlustraten hingen zudem von der Nachbeobachtungszeit der Studien ab: in längeren Studien kam es häufiger zu Misserfolgen, weshalb diese Studien höhere jährliche Verlustraten fanden. Daraus resultiert, dass jährliche Verlustraten aus unterschiedlich langen Studien nicht miteinander gepoolt werden sollten, um anschließend im Rahmen von Meta-Analysen untersucht zu werden.

Die weitgehende Übereinstimmung der anderen Klassifikationssysteme könnte mehrere Gründe haben. So wäre es denkbar, dass einige Komposit-Produkte mit gleichen Materialzusammensetzungen das Ranking unabhängig von der Klassifikation dominiert haben. Dies würde vor allem auf Klassen zutreffen, zu denen nur wenige Komposit-Produkte zugeordnet werden konnten. Es wäre jedoch möglich, dass einige spezifische Materialparameter, die bei der Anwendung der Klassifizierungssysteme berücksichtigt werden, tatsächlich einen Einfluss auf den klinischen Erfolg von Restaurationen haben (Heintze et al., 2017). Es ist naheliegend, dass unterschiedliche Materialparameter die Materialeigenschaften und damit die klinische Performance von Restaurationsmaterialien mitbestimmen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung könnten daher dazu dienen, anhand der gefundenen Rankings für die verschiedenen Klassifikationssysteme diejenigen Materialparameter zu identifizieren, die eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit versprechen. Da wir in unseren Untersuchungen nicht nur das Restaurationmaterial selbst, sondern auch immer die Kombination aus Restaurationmaterial und Adhäsivsystem betrachtet haben, wäre es zudem denkbar, dass das Adhäsivsystem die

Erfolgswahrscheinlichkeit der Restaurationen beeinflusst hat. Da die Klassifizierung des Adhäsivsystems immer gleich war, könnte dieser Faktor die weitgehende Übereinstimmung der Klassifizierungssysteme teilweise erklären.

In anderen medizinischen Fachgebieten ist es bekannt, dass Unterschiede bei der Klassifikation von Interventionen zu Verzerrungen der Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen führen können (Del Giovane et al., 2013). Für dentale Komposite sollte ein einheitliches Klassifikationssystem entwickelt werden, welches die unterschiedlichen für die klinische Anwendung relevanten Materialparameter berücksichtigt. Neben einer Verbesserung der Aussagekraft von Ergebnissen aus Netzwerk-Meta-Analysen würde diese einheitliche Klassifizierung in der Praxis die Wahl des Komposits mit den gewünschten Materialeigenschaften erleichtern.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Aussagekraft klinischer Studien massiv beeinflusst, ist die Validität des Studiendesigns. Die Vorteile von RCTs, also die theoretische Eliminierung von Verzerrungen, können nämlich nur dann voll ausgeschöpft werden, wenn bei der Durchführung der Studie bestimmte Qualitätsstandards eingehalten werden. Wir evaluierten das Vorhandensein dieser Qualitätsmerkmale in RCTs zu Restaurationsmerkmalen, um die Validität dieser Studien beurteilen zu können.

Eine einfache Möglichkeit zur qualitativen Bewertung von RCTs bietet das von der Cochrane Collaboration herausgegebene Risk of Bias Assessment-Tool (Higgins et al., 2011). Wir nutzten dieses Tool um systematische Verzerrungen der untersuchten Studien zu identifizieren. Die meisten RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen wiesen insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dieses lag vor allem in den Domänen „Erstellung der Randomisierungssequenz“, „Verblindung der Allokation“ und „Verblindung der Behandlerinnen und Behandler“ vor. Zwar ist die Verblindung von Behandlerinnen bzw. Behandlern und Untersucherinnen bzw. Untersuchern bei klinischen Studien zu Restaurationsmaterialien aufgrund der unterschiedlichen Materialcharakteristika meist nur bedingt möglich. Jedoch ist das Verzerrungsrisiko aufgrund einer fehlenden Verblindung möglicherweise eher gering, wenn „harte“ Parameter, wie der klinische Misserfolg der Restauration, als Studienendpunkte gewählt werden (Cairo et al., 2012). Dagegen sind die Verblindung der Allokation und die Nutzung adäquater Methoden zur Erstellung der Randomisierungssequenz immer möglich und zudem erforderlich, um die Qualität von RCTs zu verbessern (Cairo et al., 2012; Gluud, 2006; Schulz and Grimes, 2002). Die Ergebnisse unserer Regressionsanalysen zeigten aber auf, dass das Verzerrungsrisiko der untersuchten RCTs in den letzten Jahren gesun-

ken ist. So nutzten neuere RCTs häufiger valide Methoden zur Generierung der Randomisierungssequenz und waren ebenso häufiger verblindet.

Das Verzerrungsrisiko für andere Domänen des Cochrane Risk of Bias Assessment Tools war relativ gering. So fanden wir in wenigen Studien Hinweise auf eine selektive Berichterstattung. Dies dürfte jedoch auch auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass ein Großteil der Studien nicht registriert war. In vielen Fällen war es daher gar nicht möglich zu identifizieren, ob über alle im Rahmen der Studie erhobene Parameter in der Publikation berichtet wurden. Klinische Studien in anderen zahnmedizinischen Disziplinen sind ebenfalls vergleichsweise selten registriert (Cairo et al., 2012; Smail-Faugeron et al., 2015). Im Gegensatz dazu ist der Anteil registrierter Studien in der Medizin höher (Killeen et al., 2014; Mathieu et al., 2009). Jedoch fanden wir auch für RCTs zu Restaurationsmaterialien den positiven Trend, dass neuere Studien signifikant häufiger registriert waren.

Ein Großteil der in unsere Untersuchungen eingeschlossenen Studien fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den Restaurationsmaterialien. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen könnte es sein, dass die klinische Performance der meisten Restaurationsmaterialien tatsächlich nicht verschieden ist. Zum anderen könnte die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten bzw. die Nachbeobachtungsdauer der Studien zu gering gewesen sein, um Unterschiede detektieren zu können. Ein Hinweis dafür, dass häufig die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer inadäquat war, um Unterschiede zwischen den Materialien zu erfassen, war, dass nur in wenigen RCTs (17 %) eine Fallzahlberechnung vor Studienbeginn durchgeführt wurde. Die Nachuntersuchungszeit der untersuchten RCTs war zudem relativ kurz (median 2 Jahre). Meist treten jedoch Misserfolge von Restaurationen nach deutlich längerer Zeit auf (Brunthaler et al., 2003). Während neuere RCTs häufiger Fallzahlberechnungen durchgeführt hatten, fanden wir eine solche Verbesserung der Studienqualität nicht in Bezug auf die Nachuntersuchungszeit. Ein Grund hierfür könnte sein, dass es generell schwierig ist, RCTs über lange Zeiträume durchzuführen. Langzeitstudien sind nicht nur kostenintensiv, sondern sie erhöhen mit der Zeit auch das Risiko, dass Patientinnen und Patienten die Studie verlassen (Fleming et al., 2016; Schwendicke and Opdam, 2017). Diese oftmals unvermeidliche Attrition von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern kann wiederum die Aussagekraft von RCTs einschränken. Unter dem Aspekt des Attritionsrisikos und der damit möglicherweise verbundenen eingeschränkten Aussagekraft von Langzeitstudien ist generell fraglich, ob RCTs zur Evaluierung

des klinischen Erfolges von Restaurationmaterialien immer den am besten geeigneten Studientyp darstellen (Opdam et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017).

Um die Qualität von RCTs zu verbessern, sind von verschiedenen Organisationen bereits Standards definiert worden, die bei der Planung und Durchführung neuer Studien eingehalten werden sollten (Tab. 2). Es ist daher bemerkenswert, dass ein Großteil der RCTs zu zahnmedizinischen und medizinischen Fragestellungen, diese Standards nach wie vor nicht erfüllt (Alamri and Alharbi, 2018; Reveiz et al., 2010; Savithra and Nagesh, 2013). Autoren, Reviewer und Editoren sollten bei der Publikation von Ergebnissen aus RCTs stärker darauf achten, dass bekannte Qualitätsstandards bei der Durchführung und Berichterstattung bei klinischen Studien eingehalten werden.

Tab. 2: Übersicht über Organisationen, die durch unterschiedliche Maßnahmen eine Qualitätsverbesserung klinischer Studien fördern. Tabelle modifiziert nach (Göstemeyer and Schwendicke, 2018).

Organisation	Maßnahme
Trail forge (www.trialforge.org/)	Darlegung von Anleitungen zur Verbesserung verschiedener Aspekte in klinischen Studien.
Cochrane Collaboration (www.cochrane.org/).	Das von der Cochrane Collaboration entwickelte Tool zur Bewertung von RCTs hinsichtlich ihres Risikos für systematische Verzerrungen kann bei der Planung von RCTs dazu verwendet werden, dieses Risiko zu minimieren.
COMET (Core outcome Measures in Effectiveness Trials) (www.comet-initiative.org/) COSMIN (COncensus-based Standards for the selection of Measurement Instruments) (www.cosmin.nl/)	Zusammenstellungen einheitlicher Studienendpunkten (Core Outcome Sets) mit hoher Relevanz; Dadurch wird Verbesserung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse klinischer Studien ermöglicht.
CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) (www.consort-statement.org/) Equator Network (Enhancing QUALity and Transparency Of health Research) (www.equator-network.org/)	Richtlinien zur präzisen und vollständigen Berichterstattung der Studienergebnisse; Durch die Anwendung dieser Richtlinien wird z.B. die Verwertbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien im Rahmen von Meta-Analysen gefördert.
Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) AllTrials (www.alltrials.net/)	Plattform zur Registrierung von Studienprotokollen. Dadurch wird die Veröffentlichung von Studienergebnissen – unabhängig davon, ob die untersuchte Intervention Erfolg hatte oder nicht – gefördert.

Ein Parameter, der bislang in der medizinischen Forschung wenig Beachtung findet aber einen entscheidenden Einfluss für den Beitrag von RCTs zur Gesamtevidenz hat, ist die Wahl der Vergleichsgruppen. Eine unausgeglichene Wahl von Vergleichsgruppen über verschiedene Studien hinweg kann im Rahmen von Meta-Analysen zu einem verzerrten Abbild des relativen Effekts von Interventionen führen (Salanti et al., 2008a; Salanti et al., 2008b). Durch die soziale Netzwerk-Analyse, einem Verfahren, dass in der Sozialforschung dafür verwendet wird, um die Verhältnisse von Akteuren zueinander innerhalb von sozialen Netzwerken zu erfassen, ist es möglich, Netzwerke von Vergleichsgruppen in RCTs grafisch darzustellen und statistisch zu analysieren. Dieses Verfahren ist für klinische Studien in anderen medizinischen und zahnmedizinischen Fachgebieten bereits genutzt worden (Mahony et al., 2014; Rizos et al., 2011; Schwendicke et al., 2017) und wurde im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen erstmalig zur Evaluation von Netzwerken aus Vergleichsgruppen in RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen angewandt.

Wir analysierten jeweils die Netzwerke der Vergleichsgruppen zu Restaurationen an nicht-kariösen Zahnhalsdefekten und kaubelasteten Seitenzahnkavitäten bleibender Zähne getrennt voneinander. Anhand der Netzwerke wurde ersichtlich, dass Restaurationen an nicht-kariösen Zahnhalsdefekten mehrheitlich dazu genutzt wurden, um die klinische Performance von Adhäsivsystemen zu untersuchen, während an kaubelasteten Seitenzahnkavitäten eher die Performance von Restaurationsmaterialien untersucht worden ist. Dieses Ergebnis wird durch Teilergebnisse unserer Netzwerk-Meta-Analyse bestätigt, in die insgesamt jedoch deutlich weniger Studien einfließen als in die soziale Netzwerk-Analyse.

Die Struktur beider Netzwerke zeigte signifikante Anzeichen für Homophilie. Das bedeutet, dass eine große Anzahl an Vergleichen zwischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen innerhalb derselben Materialklasse durchgeführt wurde und nicht zwischen unterschiedlichen Klassen. Dies ist insofern problematisch, als dass es die Evidenzbasis zur relativen klinischen Performance zwischen verschiedenen Materialklassen schwächt. Auch für RCTs zu Interventionen zur Kariesprävention und -therapie ist dieses Problem bekannt (Schwendicke et al., 2017). So werden hier häufig lediglich Interventionen miteinander verglichen, die den gleichen Invasivitätsgrad aufweisen.

Beide Netzwerke hatten zudem eine geringe Dichte. Das bedeutet, dass bei den meisten Materialklassen nur ein kleiner Teil aller potenziellen Vergleiche durchgeführt wurde. Einige Vergleichsgruppen wurden dabei disproportional häufiger eingesetzt während andere weitgehend vermieden wurden. Dies zeigt zum einen, dass offenbar Mate-

rialklassen existieren, die als Goldstandard für die Vergleiche mit anderen Materialien herangezogen werden. Zum anderen könnte dies darauf hinweisen, dass aufgrund stetiger Weiterentwicklungen in den letzten Jahren viele neue Materialklassen auf den Markt gekommen sind, bei denen die klinische Forschung nicht genügend Zeit hatte, um sie im Rahmen von RCTs mit einer Reihe anderer Materialklassen zu vergleichen. Für die Planung zukünftiger RCTs können die Ergebnisse unserer sozialen Netzwerkanalyse helfen, Vergleiche zwischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen zu identifizieren, die bisher kaum oder sogar gar nicht in RCTs durchgeführt wurden.

Unabhängig von der Indikation wurden Hybridkomposite am häufigsten als Vergleichsgruppe eingesetzt. Diese Materialklasse wird aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrung offenbar als „Goldstandard“ angesehen, mit dem sich neuere Materialentwicklungen messen müssen. Dies ist als positiv zu werten, da es darauf hindeutet, dass in RCTs zu Restaurationsmaterialien nicht bewusst Vergleiche mit möglicherweise unterlegenen Vergleichsgruppen (so genannte „straw men“) durchgeführt werden, um für das zu testende Restaurationsmaterial positive Ergebnisse zu generieren. Für pharmakotherapeutische Studien ist bekannt, dass solche Vergleiche zu Verzerrungen der Evidenz zur Wirksamkeit von Medikamenten führen können (Mahony et al., 2014; Rizos et al., 2011). Die Nutzung von Hybridkomposit als „Goldstandard“ scheint zudem durch die Ergebnisse unserer Netzwerk-Meta-Analyse gerechtfertigt, da diese die höchste relative Erfolgswahrscheinlichkeit bei kaubelasteten Seitenzahnkavitäten aufweist.

In jüngerer Zeit sind zunehmend Studien durchgeführt worden, die auch andere Materialien (Ormocere, Silorane, Bulk-Fill-Komposite) als Vergleichsgruppe eingesetzt haben. Neben dem Interesse der klinisch Forschenden, diese neuen Materialien mit bereits vorhandenen zu vergleichen, könnten auch marketingstrategische Aspekte der Hersteller einen Einfluss ausgeübt haben, die klinische Forschung zu diesen Neuentwicklungen voranzutreiben. Ein entsprechender Einfluss durch Industrieförderung auf die Forschungsagenda bei Fluoridpräparaten konnte bereits gezeigt werden (Reda et al., 2017).

Industrieförderung kann sich auf unterschiedliche Aspekte von RCTs auswirken (Lundh et al., 2017). Da anzunehmen war, dass ein Großteil von RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen von den jeweiligen Herstellern gesponsert war, untersuchten wir einen möglichen Einfluss von Industrieförderung, indem wir gesponserte und nicht-gesponserte Studien im Hinblick auf Studiendesign, Wahl der Vergleichsgruppen und Ergebnisse miteinander verglichen.

Insgesamt wurde bei einer nur begrenzten Anzahl von RCTs überhaupt in der Publikation angegeben, von der Industrie gesponsert bzw. klar nicht gesponsert worden zu sein. Entsprechende Rückfragen an die jeweiligen Autorinnen und Autoren der Studien mit unklarem Sponsoring blieben teilweise unbeantwortet. Wir berücksichtigten dies in unseren Analysen, indem wir die Studien in klar gesponserte, möglicherweise gesponserte / möglicherweise nicht gesponserte und klar nicht-gesponserte Studien einteilten. Die relativ ungenauen Angaben zum Sponsoring führen insgesamt dazu, dass die Ergebnisse unserer Untersuchung mit einer entsprechenden Unsicherheit behaftet sind. Auch für Studien anderer zahnmedizinischer Disziplinen ist es bekannt, dass Interessenkonflikte, und damit auch Angaben zu einer möglichen Industrieförderung, häufig nicht transparent offengelegt werden (Beyari et al., 2014).

In Bezug auf das Studiendesign fanden wir wenige signifikante Unterschiede zwischen gesponserten und nicht-gesponserten Studien. Bei gesponserten Studien wurden häufiger Restaurationen in kaubelasteten Seitenzahnkavitäten untersucht. Die Mehrzahl an Kariesläsionen bzw. an zu erneuernde Restaurationen findet sich im kaubelasteten Seitenzahnbereich (Broadbent et al., 2013; Hopcraft and Morgan, 2006). Es kann daher vermutet werden, dass die Hersteller ein größeres Interesse haben, ihre Materialien bei diesen Kavitätenklassen zu testen, da hierfür im Vergleich zu anderen Lokalisationen ein größerer Markt existiert.

In gesponserten Studien wurden die Restaurationen über längere Zeiträume nachverfolgt als in nicht-gesponserte Studien und es wurden tendenziell mehr Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Dies konnte auch für Studien anderer medizinischer Disziplinen gefunden werden (Flacco et al., 2015). Dieser Effekt kann durch die möglicherweise besseren finanziellen Rahmenbedingungen durch Industrieförderung erklärt werden. Für Studien an Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen scheinen jedoch die größeren Patientenzahlen und die längeren Untersuchungszeiträume nicht auszureichen, um relevante Unterschiede zwischen den Materialien aufzuzeigen. So waren in gesponserten Studien nicht häufiger signifikante Unterschiede zwischen den Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen gefunden worden als in nicht-gesponserten Studien.

Der Anteil an Studien, in denen die Restaurationen durch verblindete Untersucherinnen und Untersucher evaluiert worden waren, war bei gesponserten Studien signifikant geringer. Dies steht im Widerspruch zu Untersuchungen an RCTs anderer medizinischer Fachgebiete (Flacco et al., 2015; Lundh et al., 2017). Eine fehlende Verblindung kann zwar zu starken Verzerrungen von Studienergebnissen führen (Bero et al., 2007),

jedoch ist die verblindete Evaluation von Restaurationsmaterialien aufgrund von häufig unterschiedlichen Materialeigenschaften nicht immer möglich. Durch die Nutzung von relativ eindeutigen Studienendpunkten, wie dem klinischen Misserfolg, ist das Verzerrungspotenzial durch eine mangelnde Verblindung wahrscheinlich dennoch limitiert.

Bei der Wahl der Vergleichsgruppen unterschieden sich die gesponserten und nicht-gesponserten Studien wenig. Für beide fanden wir robuste, geschlossene Netzwerke vor, in denen etwa gleich häufig mit einem „Goldstandard“ verglichen wurde. RCTs, die Bulk-Fill Komposite und Ormocere miteinander verglichen, waren jedoch deutlich häufiger gesponsert als Studien mit anderen Vergleichen. Die entsprechenden Ergebnisse für diese Materialklassen könnten möglicherweise durch das Industriesponsoring beeinflusst worden sein. Die Erfolgswahrscheinlichkeit von Ormoceren platziert mit 2-Schritt-Etch-and-Rinse-Systemen fielen in gesponserten tatsächlich deutlich höher aus als in nicht-gesponserten Studien. Eine durch Sponsoring verursachte Verzerrung dieses Ergebnisses für Ormocere ist folglich nicht unwahrscheinlich. Bei den anderen Materialklassen konnten wir keine Hinweise auf einen möglichen verzerrenden Einfluss durch Industrieförderung finden.

3.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die klinische Entscheidungsfindung zugunsten eines Restaurationsmaterials oder Adhäsivsystems sollte auf Daten aus klinischen Studien beruhen (Innes et al., 2016; Sackett et al., 1996). Um eine Evidenz-basierte Aussage darüber treffen zu können, welche Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme sich unter der Vielzahl an verfügbaren Materialklassen mit der entsprechend großen Anzahl an klinischen Studien für eine gegebene Indikation am besten eignen, müssen die Daten klinischer Studien im Rahmen von Meta-Analysen synthetisiert werden. Mit Hilfe der Netzwerk-Meta-Analyse war es prinzipiell möglich, eine solche Datensynthese durchzuführen und erstmals ein Ranking zu generieren, anhand dessen sich die Erfolgswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Materialklassen ablesen lassen. Die Reihenfolge in diesem Ranking scheint weitgehend robust gegenüber der Anwendung verschiedener üblicher Klassifizierungssysteme für Komposite zu sein. Jedoch erlaubt die bisher vorhandene Evidenz aus klinischen Studien nur vorsichtige Schlussfolgerungen zur relativen Erfolgswahrscheinlichkeit bei vielen der untersuchten Materialien.

Dies hat vor allem zwei Gründe: Zum einen waren für einen Großteil von Restaurationsmaterialien und Restaurationsmaterial/Adhäsivsystem-Kombinationen äußerst wenige RCTs verfügbar. Dementsprechend war die Menge an vorhandenen klinischen

Daten zu gering, um valide Aussagen für diese Materialien treffen zu können. Zum anderen fanden wir eine Reihe von Faktoren, welche die Validität der Ergebnisse von RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen einschränken. Beispielsweise wies die Mehrheit der untersuchten RCTs ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen auf und schloss zu wenige Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein bzw. erstreckte sich über einen zu kurzen Untersuchungszeitraum um aussagekräftige Ergebnisse zu generieren. Von weiteren Faktoren, die in klinischen Studien auf anderen medizinischen Fachgebieten regelmäßig zu Verzerrungen führen (Lundh et al., 2017; Salanti et al., 2008b), waren die hier untersuchten RCTs weniger betroffen. So fanden wir keine Hinweise, dass die Wahl der Vergleichsgruppen oder eine Industrieförderung bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen zu wesentlichen Verzerrungen führen.

Es besteht nach wie vor ein großer Bedarf klinische Studien durchzuführen, um die Evidenzbasis zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen zu stärken (Opdam et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017; Schwendicke et al., 2018b). Unsere soziale Netzwerk-Analyse zeigt auf, welche Materialklassen bisher kaum oder gar nicht in RCTs verglichen worden sind und liefert dadurch Hinweise dafür, bei welchen Materialien weiterhin ein hoher Forschungsbedarf besteht. Zukünftige RCTs sollten so ausgelegt sein, dass sie Unterschiede zwischen den Materialien bzw. nicht vorhandene Unterschiede zwischen den Materialien mit einer genügenden statistischen Aussagekraft darlegen können. Dies wäre zum Beispiel durch im Vorfeld durchgeführte Fallzahlberechnungen möglich. Weiterhin sollten zukünftige RCT gemäß bekannter Qualitätsstandards durchgeführt und registriert werden (Gostemeyer and Levey, 2018).

Obwohl RCTs den höchsten Evidenzgrad unter allen klinischen Studien einnehmen, weist auch dieser Studientyp Schwächen auf. Die Durchführung von RCTs ist mit einem hohen Aufwand und hohen Kosten verbunden. Um die Erfolgswahrscheinlichkeiten bei einer stetig wachsenden Anzahl an Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen klinisch evaluieren zu können, müssten jedoch wahrscheinlich hunderte RCTs durchgeführt werden, was vor allem unter finanziellen Aspekten unrealistisch ist (Schwendicke and Opdam, 2017). Wegen der strengen Ein- und Ausschlusskriterien werden RCTs nur bei einer stark selektierten Auswahl an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und zudem meist in Universitäten durchgeführt, so dass eine Übertragung der Ergebnisse auf breite Bevölkerungsgruppen und auf die Praxisumgebung nicht uneingeschränkt möglich ist (Monti et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017). Gerade für plastische Restaurationen, die bei Patientinnen und Patienten aller Bevölke-

rungsschichten und meist in Zahnarztpraxen platziert werden, sind die Ergebnisse aus RCTs für die Entscheidungsfindung in der Praxis möglicherweise weniger relevant. Daher ist fraglich, ob RCTs nach wie vor den ideale Studientyp darstellen, um den klinischen Erfolg verschiedener Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen unter realistischen Bedingungen zu evaluieren. Retrospektive oder prospektive Beobachtungsstudien, sowie nicht-randomisiert-kontrollierte Studien und pragmatische RCTs können solche Informationen liefern und sollten bei der Bewertung von Restaurationsmaterialien berücksichtigt werden (Opdam et al., 2018; Schwendicke and Opdam, 2017). Trotzdem werden RCTs in Zukunft einen unverzichtbaren Beitrag dafür leisten, den relativen klinischen Effekt der unterschiedlicher Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme darzustellen, welcher wiederum die Grundlage zur Evidenzsynthese in Meta-Analysen bildet (Mickenautsch and Berger, 2019).

4 Zusammenfassung

Mit den hier vorgestellten Untersuchungen wurde ein Gesamtbild über die Evidenz zum klinischen Erfolg von plastischen Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen basierend auf Daten aus RCTs erstellt. Zur Evidenzsynthese kamen unter anderem erstmalig unterschiedliche Verfahren zum Einsatz, die auf Netzwerk-Analysen beruhen. Wir konnten zeigen, dass bei nicht-kariösen Zahnhalsdefekten Kunststoff-modifizierter GIZ die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit aufweist. Konventionelle Komposite oder Kompomere platziert mit einem 3-Schritt-Etch-and-Rinse-Adhäsiv oder einem selbstätzenden Adhäsiv mit 2-Schritt-Applikation stellen die nächstbesten Alternativen dar. Für kaubelastete Seitenzahnkavitäten haben konventionelle-Komposite und Bulk-Fill-Komposite die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. Aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse kann für das beste Adhäsivsystem bei diesen Kavitätenklassen keine klare Aussage getroffen werden, jedoch scheinen Etch-and-Rinse-Adhäsive bei bleibenden Zähnen insgesamt eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit zu haben als selbstätzende Adhäsivsysteme. Bei Milchzähnen waren dagegen selbstätzende Adhäsivsysteme gleichermaßen effektiv. Detailliertere Aussagen zu den Erfolgswahrscheinlichkeiten der Materialklassen können nur eingeschränkt getroffen werden, da für eine Reihe von Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen nur eine begrenzte Anzahl an RCTs in unsere Untersuchung eingeschlossen werden konnte. Andere Parameter, die primär die Validität der eingeschlossenen Studien betreffen, führen zu weiteren Limitationen bei der Aussagekraft. Den Einfluss dieser Parameter auf die Validität der Studienergebnisse evaluierten wir in weiteren Untersuchungen.

Die Art der Klassifikation von Kompositen kann beispielsweise dazu führen, dass einzelne Materialien eine unterschiedliche Position im Ranking gemäß ihrer Erfolgswahrscheinlichkeit einnehmen. Wir verglichen diese Rankings von Kompositen unter Anwendung verschiedener Klassifikationssysteme und fanden eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den meisten Klassifikationsmöglichkeiten. Der Vergleich der klinischen Performance von Kompositen basierend auf jährlichen Verlustraten kann jedoch zu falschen Schlussfolgerungen führen, da diese stark von der Nachbeobachtungszeit der zugrunde liegenden Studien abhängen.

RCTs sollten unter hohen Qualitätsstandards durchgeführt werden, damit die generierten Ergebnisse eine möglichst hohe Aussagekraft haben. Daher evaluierten wir, inwieweit verschiedene Qualitätskriterien bei der Durchführung von RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen eingehalten wurden. Ein Großteil der RCTs wies

ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen auf. Darüber hinaus schlossen die untersuchten RCTs zu geringe Patientenzahlen ein und verfolgten diese über zu kurze Zeiträume, um robuste Aussagen zu den Materialien treffen zu können. Ein Großteil der RCTs ist zudem nicht registriert. Zwar fanden wir auch Verbesserungen über die Zeit bei einem Teil dieser Parameter, insgesamt ist jedoch die Qualität von vielen RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen auf einem relativ niedrigen Niveau.

Die Wahl der Vergleichsgruppen kann ebenfalls den Beitrag von RCTs zur Gesamtevidenz beeinflussen. Mit einer sozialen Netzwerk-Analyse untersuchten wir die Struktur von Netzwerken gebildet aus Vergleichsgruppen und Vergleichen, die in RCTs zu Restaurationsmaterialien und/oder Adhäsivsystemen durchgeführt worden sind. Wir fanden, dass bestimmte Materialklassen häufiger als andere Materialklassen als Vergleichsgruppen verwendet wurden. Diese Materialien stellen also offenbar einen „Goldstandard“ dar. In jüngerer Zeit wurden zunehmend neue Materialentwicklungen als Vergleichsgruppen genutzt. Insgesamt fanden wir robuste Netzwerke vor. Die Gefahr von Verzerrungen durch die Wahl der Vergleichsgruppen ist für RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen daher eher gering.

Auch eine Industrieförderung kann zu verzerrten Ergebnissen in RCTs führen. Daher untersuchten wir den Einfluss von Industrieförderung auf Design, Wahl der Vergleichsgruppen und Ergebnisse bei RCTs zu Restaurationsmaterialien und Adhäsivsystemen. Gesponserte und nicht-gesponserte Studien unterschieden sich bei den meisten Parametern nicht wesentlich voneinander. Daher scheinen die untersuchten RCTs nicht systematisch durch Industrieförderung beeinflusst worden zu sein.

Die bisher verfügbare Evidenz aus RCTs ist sowohl quantitativ als auch qualitativ nicht ausreichend, um die relative klinische Erfolgswahrscheinlichkeit der meisten Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme bewerten zu können. Da jedes Jahr mehrere Millionen Restaurationen angefertigt werden, ist eine solche Bewertung dringend erforderlich. Selbst wenn marginale Unterschiede zwischen einzelnen Materialklassen bestehen sollten, würde die Nutzung unterlegener Materialien auf breiter Ebene zu vermeidbaren Komplikationen und Folgebehandlungen führen. Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigen eine Reihe von Schwächen bei der vorhandenen Evidenz aus RCTs auf. Sie liefern jedoch auch konkrete Informationen darüber, wie die Evidenzgenerierung aus zukünftigen RCTs verbessert werden kann.

5 Literaturverzeichnis

Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J *et al.* (2014). Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 383(9912): 176-185.

Alamri HM, Alharbi F (2018). Quality Assessment of Randomized Clinical Trials Reporting in Endodontic Journals: An Observational Study from 2012 to 2017. *Journal of endodontics* 44(8): 1246-1250.

Altman DG, Bland JM (1995). Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 311(7003): 485.

Beck F, Lettner S, Graf A, Bitriol B, Dumitrescu N, Bauer P *et al.* (2015). Survival of direct resin restorations in posterior teeth within a 19-year period (1996-2015): A meta-analysis of prospective studies. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 31(8): 958-985.

Ben-Gal G, Weiss EI (2011). Trends in material choice for posterior restorations in an Israeli dental school: composite resin versus amalgam. *Journal of dental education* 75(12): 1590-1595.

Bernardo M, Luis H, Martin MD, Leroux BG, Rue T, Leitao J *et al.* (2007). Survival and reasons for failure of amalgam versus composite posterior restorations placed in a randomized clinical trial. *Journal of the American Dental Association* 138(6): 775-783.

Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K (2007). Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS medicine* 4(6): e184.

Beyari MM, Strain D, Li CS, Lamfon HA (2014). Conflict of interest reporting in dentistry meta-analyses: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry* 6(3): e280-285.

Broadbent JM, Foster Page LA, Thomson WM, Poulton R (2013). Permanent dentition caries through the first half of life. *British dental journal* 215(7): E12.

Brunthaler A, König F, Lucas T, Sperr W, Schedle A (2003). Longevity of direct resin composite restorations in posterior teeth. *Clinical oral investigations* 7(2): 63-70.

Burke FJ (2004). Amalgam to tooth-coloured materials--implications for clinical practice and dental education: governmental restrictions and amalgam-usage survey results. *Journal of dentistry* 32(5): 343-350.

Cairo F, Sanz I, Matesanz P, Nieri M, Pagliaro U (2012). Quality of reporting of randomized clinical trials in implant dentistry. A systematic review on critical aspects in design, outcome assessment and clinical relevance. *Journal of clinical periodontology* 39 Suppl 12: 81-107.

Caldwell DM (2014). An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. *BMC systematic reviews* 29(3): 109.

Catala-Lopez F, Tobias A, Cameron C, Moher D, Hutton B (2014). Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. *Rheumatology international* 34(11): 1489-1496.

Chalmers I, Glasziou P (2009). Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 374(9683): 86-89.

Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gulmezoglu AM *et al.* (2014). How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 383(9912): 156-165.

Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gotzsche PC *et al.* (2014). Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 383(9913): 257-266.

Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G (2013). Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Annals of internal medicine* 159(2): 130-137.

De Munck J, Mine A, Poitevin A, Van Ende A, Cardoso MV, Van Landuyt KL *et al.* (2012). Meta-analytical review of parameters involved in dentin bonding. *Journal of dental research* 91(4): 351-357.

Del Giovane C, Vacchi L, Mavridis D, Filippini G, Salanti G (2013). Network meta-analysis models to account for variability in treatment definitions: application to dose effects. *Statistics in medicine* 32(1): 25-39.

Demarco FF, Collares K, Coelho-de-Souza FH, Correa MB, Cenci MS, Moraes RR *et al.* (2015). Anterior composite restorations: A systematic review on long-term survival and reasons for failure. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 31(10): 1214-1224.

Eltahlah D, Lynch CD, Chadwick BL, Blum IR, Wilson NHF (2018). An update on the reasons for placement and replacement of direct restorations. *Journal of dentistry* 72: 1-7.

Fabbro MD, Corbella S, Taschieri S (2015). Principles of Evidence-Based Decision-Making. In: Evidence-Based Decision Making in Dentistry. E Rosen, CE Nemcovsky and I Tsesis (editors). Cham, Switzerland: Springer.

Ferracane JL (2011). Resin composite--state of the art. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 27(1): 29-38.

Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, Aleksovska K, Rosso A *et al.* (2015). Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *Journal of clinical epidemiology* 68(7): 811-820.

Fleming PS, Koletsi D, O'Brien K, Tsihliaki A, Pandis N (2016). Are dental researchers asking patient-important questions? A scoping review. *Journal of dentistry* 49: 9-13.

Fontana M, Innes N (2018). Sealing Carious Tissue Using Resin and Glass-Ionomer Cements. In: Caries Excavation - Evolution of Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Frankenberger R, Tay FR (2005). Self-etch vs etch-and-rinse adhesives: effect of thermo-mechanical fatigue loading on marginal quality of bonded resin composite restorations. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 21(5): 397-412.

Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S *et al.* (2014). Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 383(9913): 267-276.

Gluud LL (2006). Bias in clinical intervention research. *American journal of epidemiology* 163(6): 493-501.

Gostemeyer G, Blunck U, Paris S, Schwendicke F (2016). Design and Validity of Randomized Controlled Dental Restorative Trials. *Materials (Basel)* 9(5): E372.

Gostemeyer G, Levey C (2018). The Problem: Relevance, Quality, and Homogeneity of Trial Designs, Outcomes, and Reporting. In: Caries Excavation - Evolution of Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Gostemeyer G, Schwendicke F, Blunck U (2018). Restoring the Carious Lesion. In: Caries Excavation - Evolution of Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Gostemeyer G, Schwendicke F (2018). Clinical trials on caries prevention and management: What is compared and how? *Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde* 40(3): 109-114.

Hammer G, du Prel J-B, Blettner M (2009). Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *Deutsches Ärzteblatt International* 106(41): 664-668.

Heintze SD, Rousson V (2012). Clinical effectiveness of direct class II restorations - a meta-analysis. *The journal of adhesive dentistry* 14(5): 407-431.

Heintze SD, Rousson V, Hickel R (2015). Clinical effectiveness of direct anterior restorations--a meta-analysis. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 31(5): 481-495.

Heintze SD, Ilie N, Hickel R, Reis A, Loguercio A, Rousson V (2017). Laboratory mechanical parameters of composite resins and their relation to fractures and wear in clinical trials-A systematic review. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 33(3): e101-e114.

Hickel R, Kaaden C, Paschos E, Buerkle V, Garcia-Godoy F, Manhart J (2005). Longevity of occlusally-stressed restorations in posterior primary teeth. *American journal of dentistry* 18(3): 198-211.

Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD *et al.* (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343: d5928.

JP Higgins, S Green (editors): Cochrane handbook of systematic reviews of interventions (2011). Oxford, UK: Cochrane Collaboration,

Hopcraft MS, Morgan MV (2006). Pattern of dental caries experience on tooth surfaces in an adult population. *Community dentistry and oral epidemiology* 34(3): 174-183.

Ilie N, Hickel R, Valceanu AS, Huth KC (2012). Fracture toughness of dental restorative materials. *Clinical oral investigations* 16(2): 489-498.

Ilie N, Hilton TJ, Heintze SD, Hickel R, Watts DC, Silikas N *et al.* (2017). Academy of Dental Materials guidance-Resin composites: Part I-Mechanical

properties. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 33(8): 880-894.

Innes NP, Schwendicke F, Lamont T (2016). How do we create, and improve, the evidence base? *British dental journal* 220(12): 651-655.

Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D *et al.* (2014). Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 383(9912): 166-175.

Jansen JP, Naci H (2013). Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC medicine* 11: 159.

R Jordan, W Micheelis (editors). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (2016). Cologne, Germany: IDZ.

Kelly JR, Benetti P, Rungruanganunt P, Bona AD (2012). The slippery slope: critical perspectives on in vitro research methodologies. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 28(1): 41-51.

Kidd EA (2004). How 'clean' must a cavity be before restoration? *Caries research* 38(3): 305-313.

Kiefer C, Sturtz S, Bender R (2015). Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Deutsches Ärzteblatt International* 112(47): 803-808.

Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL (2014). Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Annals of surgery* 259(1): 193-196.

Kilpatrick NM, Neumann A (2007). Durability of amalgam in the restoration of class II cavities in primary molars: a systematic review of the literature.

European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry 8(1): 5-13.

Kruly PC, Giannini M, Pascotto RC, Tokubo LM, Suga USG, Marques ACR *et al.* (2018). Meta-analysis of the clinical behavior of posterior direct resin restorations: Low polymerization shrinkage resin in comparison to methacrylate composite resin. *PloS one* 13(2): e0191942.

Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2: MR000033.

Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L (2018). Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive care medicine* 44(10): 1603-1612.

Magno MB, Nascimento GC, Rocha YS, Ribeiro BD, Loretto SC, Maia LC (2016). Silorane-based Composite Resin Restorations Are Not Better than Conventional Composites - A Meta-Analysis of Clinical Studies. *The journal of adhesive dentistry* 18(5): 375-386.

Mahony H, Tsalatsanis A, Kumar A, Djulbegovic B (2014). Evolution of treatment regimens in multiple myeloma: a social network analysis. *PloS one* 9(8): e104555.

Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P (2009). Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 302(9): 977-984.

Mickenautsch S, Berger VW (2019). The role of the randomised controlled trial in restorative dentistry and the correct purpose of observational data. *British dental journal* 226: 95-97

Mjor IA, Shen C, Eliasson ST, Richter S (2002). Placement and replacement of restorations in general dental practice in Iceland. *Operative dentistry* 27(2): 117-123.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ *et al.* (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c869.

Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R (2018). Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology* 57 Suppl 7: vii54-vii58.

Moraschini V, Fai CK, Alto RM, Dos Santos GO (2015). Amalgam and resin composite longevity of posterior restorations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry* 43(9): 1043-1050.

Opdam NJ, van de Sande FH, Bronkhorst E, Cenci MS, Bottenberg P, Pallesen U *et al.* (2014). Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dental research* 93(10): 943-949.

Opdam NJM, Collares K, Hickel R, Bayne SC, Loomans BA, Cenci MS *et al.* (2018). Clinical studies in restorative dentistry: New directions and new demands. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 34(1): 1-12.

Ottenga ME, Mjor I (2007). Amalgam and composite posterior restorations: curriculum versus practice in operative dentistry at a US dental school. *Operative dentistry* 32(5): 524-528.

Peumans M, De Munck J, Mine A, Van Meerbeek B (2014). Clinical effectiveness of contemporary adhesives for the restoration of non-cariou cervical lesions. A systematic review. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 30(10): 1089-1103.

Peutzfeldt A, Jaeggi T, Lussi A (2014). Restorative therapy of erosive lesions. In: Caries Excavation - Evolution of Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Pongprueksa P, De Munck J, Karunratanakul K, Barreto BC, Van Ende A, Senawongse P *et al.* (2016). Dentin Bonding Testing Using a Mini-interfacial Fracture Toughness Approach. *Journal of dental research* 95(3): 327-333.

Rasines Alcaraz MG, Veitz-Keenan A, Sahrman P, Schmidlin PR, Davis D, Iheozor-Ejiofor Z (2014). Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent or adult posterior teeth. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: CD005620.

Reda S, Elhennawy K, Meyer-Luckel H, Paris S, Schwendicke F (2017). Industry sponsorship in trials on fluoride varnish or gels for caries prevention. *Community dentistry and oral epidemiology* 45(4): 289-295.

Revez L, Cortes-Jofre M, Asenjo Lobos C, Nicita G, Ciapponi A, Garcia-Dieguez M *et al.* (2010). Influence of trial registration on reporting quality of randomized trials: study from highest ranked journals. *Journal of clinical epidemiology* 63(11): 1216-1222.

Rizos EC, Salanti G, Kontoyiannis DP, Ioannidis JP (2011). Homophily and co-occurrence patterns shape randomized trials agendas: illustration in antifungal agents. *Journal of clinical epidemiology* 64(8): 830-842.

Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M (2009). Studientypen in der medizinischen Forschung. *Deutsches Ärzteblatt International* 106(15): 262-268.

Rothwell PM (2005). External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 365(9453): 82-93.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72.

Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP (2008a). Evaluation of networks of randomized trials. *Statistical methods in medical research* 17(3): 279-301.

Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP (2008b). Exploring the geometry of treatment networks. *Annals of internal medicine* 148(7): 544-553.

Santamaria R, Innes N (2018). Sealing Carious Tissue in Primary Teeth Using Crowns: The Hall Technique. In: Caries Excavation - Evolution of Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Santamaria RM, Innes NPT, Machiulskiene V, Schmoeckel J, Alkilzy M, Splieth CH (2017). Alternative Caries Management Options for Primary Molars: 2.5-Year Outcomes of a Randomised Clinical Trial. *Caries research* 51(6): 605-614.

Savithra P, Nagesh LS (2013). Have CONSORT guidelines improved the quality of reporting of randomised controlled trials published in public health dentistry journals? *Oral health & preventive dentistry* 11(2): 95-103.

Scherrer SS, Cesar PF, Swain MV (2010). Direct comparison of the bond strength results of the different test methods: a critical literature review. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 26(2): e78-93.

Schulz KF, Grimes DA (2002). Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 359(9307): 696-700.

Schwendicke F, Blunck U, Paris S, Gostemeyer G (2015). Choice of comparator in restorative trials: A network analysis. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 31(12): 1502-1509.

Schwendicke F, Frencken JE, Bjorndal L, Maltz M, Manton DJ, Ricketts D *et al.* (2016a). Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Carious Tissue Removal. *Advances in dental research* 28(2): 58-67.

Schwendicke F, Gostemeyer G, Blunck U, Paris S, Hsu LY, Tu YK (2016b). Directly Placed Restorative Materials: Review and Network Meta-analysis. *Journal of dental research* 95(6): 613-622.

Schwendicke F, Tu YK, Blunck U, Paris S, Gostemeyer G (2016c). Effect of Industry Sponsorship on Dental Restorative Trials. *Journal of dental research* 95(1): 9-16.

Schwendicke F, Innes N, Levey C, Lamont T, Gostemeyer G (2017). Comparator choice in cariology trials limits conclusions on the comparative effectiveness of caries interventions. *Journal of clinical epidemiology* 89: 209-217.

Schwendicke F, Opdam N (2017). Clinical studies in restorative dentistry: Design, conduct, analysis. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 34(1): 29-39.

Schwendicke F, Blunck U, Tu YK, Gostemeyer G (2018a). Does Classification of Composites for Network Meta-analyses Lead to Erroneous Conclusions? *Operative dentistry* 43(2): 213-222.

Schwendicke F, Gostemeyer G, Stolpe M, Krois J (2018b). Amalgam Alternatives: Cost-Effectiveness and Value of Information Analysis. *Journal of dental research* 97(12): 1317-1323.

Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Durieux P (2015). Clinical trial registration in oral health journals. *Journal of dental research* 94(3 Suppl): 8S-13S.

Soncini JA, Maserejian NN, Trachtenberg F, Tavares M, Hayes C (2007). The longevity of amalgam versus compomer/composite restorations in posterior primary and permanent teeth: findings From the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of the American Dental Association* 138(6): 763-772.

Thom HH, Capkun G, Cerulli A, Nixon RM, Howard LS (2015). Network meta-analysis combining individual patient and aggregate data from a mixture of study designs with an application to pulmonary arterial hypertension. *BMC medical research methodology* 15: 34.

van Strijp G, van Loveren C (2018). No Removal and Inactivation of Carious Tissue: Non-Restorative Cavity Control. In: Caries Excavation - Evolution of

Treating Carious Lesions. F Schwendicke, J Frencken and N Innes (editors). *Monographs in oral science*. Basel, Switzerland: Karger.

Yengopal V, Harneker SY, Patel N, Siegfried N (2009). Dental fillings for the treatment of caries in the primary dentition. *The Cochrane database of systematic reviews 2*: CD004483.

Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P *et al.* (2000). Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *Journal of dental research* 79(2): 709-714.

Yoshida Y, Yoshihara K, Nagaoka N, Hayakawa S, Torii Y, Ogawa T *et al.* (2012). Self-assembled Nano-layering at the Adhesive interface. *Journal of dental research* 91(4): 376-381.

6 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Sebastian Paris, der mich mit seiner Erfahrung und Expertise stets vertrauensvoll unterstützt und mir für diese Habilitation die benötigten Freiräume gewährt hat. Ohne diese Unterstützung wäre es sicher nicht möglich gewesen, mein Habilitationsprojekt überhaupt bewältigen zu können.

Ein ebenso großer Dank gilt Herrn PD Dr. Falk Schwendicke, der mich mit seinen Ideen inspiriert hat und mir nicht nur bei den gemeinsamen Forschungsprojekten sondern auch bei Patientinnen- und Patientenbehandlungen und Lehrprojekten jederzeit mit großem Engagement zur Seite steht. Falk hat entscheidend meinen bisherigen wissenschaftlichen Werdegang geprägt und damit maßgeblich zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen.

Ein ebenfalls großer Dank gilt Herrn Dr. Uwe Blunck, der mit seiner umfangreichen Expertise rund um Restaurationsmaterialien und Adhäsivsysteme gerade für die in dieser Schrift vorgestellten Studien einen unverzichtbaren Beitrag geleistet hat. Uwe hat mich während meiner gesamten Zeit an der Charité in allen Belangen freundschaftlich und kollegial unterstützt und damit auch einen großen Anteil an meiner Motivation gehabt, dieses Habilitationsprojekt voranzutreiben.

Viele Personen, sowohl aus meinem direkten Arbeitsumfeld an der Charité als auch aus anderen Universitäten und Forschungseinrichtungen, haben mich auf verschiedenen Ebenen begleitet und unterstützt. Hierzu zählen unter anderem meine zahnmedizinischen Kolleginnen und Kollegen, die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Forschungslaboren, Doktorandinnen und Doktoranden und zahnmedizinische Fachangestellte. Allen diesen Personen, die auf unterschiedliche Weise zum Werden dieser Habilitation beigetragen bin ich sehr dankbar.

Ein besonderer Dank gilt zudem meiner Familie, meinen Freunden und meiner Freundin Heike, die mir mit ihrer Motivation, ihrer Geduld und ihrem Rat jederzeit beim Erstellen der Habilitation zur Seite standen.

7 Erklärung nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den

(Dr. Gerd Göstemeyer)