

Aus der Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie und Kinderzahnmedizin
CharitéCentrum 03 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

***Prävention initialer kariöser Läsionen bei Patienten mit
Multibracketapparaturen durch Fluoridgel-Applikation.
Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie***

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadin Mahjoub

aus London

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Vorwort	5
2 Zusammenfassungen	6
2.1 Zusammenfassung	6
2.2 Summary.....	8
3 Einleitung	10
4 Literaturübersicht	11
4.1 Kariesrisiko bei Multibracketpatienten	11
4.1.1 Kariesrisiko-Bestimmung.....	21
4.2 Fluoridierung	24
4.2.1 Wirkmechanismen von Fluoriden	24
4.2.2 Applikationsformen von Fluoriden	25
4.2.3 Übersichtsarbeiten zur Fluoridprophylaxe während kieferorthopädischer Behandlung.....	35
4.2.4 Nebenwirkungen von Fluoriden	37
5 Fragestellungen.....	40
6 Probanden und Methoden	41
6.1 Studiendesign	41
6.2 Probanden	41
6.2.1 Einschlusskriterien	42
6.2.2 Ausschlusskriterien	42
6.2.3 Abschlusskriterien und Abbruchkriterien.....	42
6.3 Testprodukt/Kontrollprodukt.....	43
6.3.1 elmex® gelée	43
6.3.2 Placebo-Gel	43
6.4 Patienteninstruktion	43
6.5 Ablauf der Studie.....	45
6.5.1 Screening	46
6.5.2 Basisuntersuchung.....	46
6.5.3 Kontrolluntersuchungen alle sechs Wochen	47
6.5.4 Untersuchungen/Maßnahmen alle drei Monate \pm 2 Wochen	47
6.5.5 Untersuchungen/Maßnahmen alle sechs Monate \pm 2 Wochen.....	47
6.5.6 Untersuchungen/Maßnahmen alle zwölf Monate \pm 2 Wochen	48

6.5.7	Abschlussuntersuchung	48
6.6	Untersuchungsparameter	49
6.6.1	Endpunkte	49
6.6.2	Modifizierter DMFS-Index	50
6.6.3	Approximalraum-Plaque-Index (API)	53
6.6.4	Die Mundhygienegewohnheiten	53
6.6.5	Patientencompliance	56
6.6.6	Bissflügelaufnahmen	56
6.7	Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	58
7	Statistische Auswertung	59
7.1	Die Datenanalysen	60
7.2	Protokollverletzungen	61
8	Ergebnisse	63
8.1	Probandenverteilung	63
8.2	Daten der Basisuntersuchung	65
8.2.1	Probandenbeschreibung	65
8.2.2	Modifizierter DMFS-Index	66
8.2.3	Approximalraum-Plaque-Index (API)	69
8.2.4	Mundhygienegewohnheiten	70
8.2.5	Bissflügelaufnahmen	74
8.3	Daten im Behandlungsverlauf	76
8.3.1	Endpunkte basierend auf den Patienten	76
8.3.2	Endpunkte basierend auf den Zähnen	86
8.3.3	Kariesinkrement	98
8.3.4	Approximalraum-Plaque-Index (API)	99
8.3.5	Mundhygienegewohnheiten der Probanden	100
8.3.6	Bissflügelaufnahmen	104
8.3.7	Patientencompliance	105
8.4	Abschlussuntersuchung (Termination Visit)	105
8.4.1	Studiendauer	105
8.4.2	Bracketentfernungstermin	106
8.5	Sicherheitsbewertung	106
9	Diskussion	109
9.1	Fragestellung	109
9.2	Probandenauswahl	109
9.3	Methodik	110
9.3.1	Endpunkte	113
9.3.2	Modifizierter DMFS-Index und DS-Index	113

9.3.3	Approximalraum-Plaque-Index (API).....	116
9.3.4	Mundhygienegewohnheiten der Probanden	116
9.3.5	Bissflügelaufnahmen	117
9.3.6	Patientencompliance.....	119
9.4	Diskussion der Ergebnisse.....	119
9.4.1	Endpunkte.....	119
9.4.2	Modifizierter DMFS-Index und DS-Index	127
9.4.3	Approximalraum-Plaque-Index	128
9.4.4	Mundhygienegewohnheiten der Probanden	130
9.4.5	Bissflügelaufnahmen	132
9.4.6	Patientencompliance.....	134
9.4.7	Nebenwirkungen des Testpräparates	135
9.5	Diskussion zur Wirksamkeit des Testpräparates	143
9.6	Diskussion zur Wirksamkeit von Fluoridierungen mit unterschiedlichen Fluoridverbindungen	146
9.7	Diskussion zur Wirksamkeit der kombinierten Anwendung von Fluorid- und CHX-Präparaten	148
10	Schlussfolgerungen	151
11	Abbildungsverzeichnis	152
12	Tabellenverzeichnis	155
13	Literaturverzeichnis	157
14	Danksagung.....	168
15	Materialliste	169
16	Lebenslauf	170
17	Eidesstattliche Versicherung	171

1 Vorwort

Um der besseren Lesbarkeit willen, wird in dem nachfolgenden Text darauf verzichtet, stets beide Geschlechter zu erwähnen. So sind zum Beispiel mit den Wörtern Probanden und Studienteilnehmer stets auch die Probandinnen sowie Studienteilnehmerinnen gemeint.

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer an mehreren Studienorten durchgeführten Untersuchung. Insgesamt haben an dieser Studie 321 Patienten teilgenommen (162 Patienten in Jerusalem und 159 in Berlin). Im Weiteren soll nur über die Berliner Patienten berichtet werden.

2 Zusammenfassungen

2.1 Zusammenfassung

Das Auftreten von White-Spot- und fortgeschrittenen Läsionen bei Multibracketpatienten zählt zu den gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen und stellt ein ernstes Problem dar. Unter der Annahme, dass die Verwendung eines fluoridhaltigen Aminfluorid-Gels einen kariespräventiven Vorteil gegenüber der Anwendung eines Placebogel erzielt, wurde in der vorliegenden Studie untersucht, welchen kariespräventiven Nutzen die wöchentliche Anwendung von elmex® gelée plus professioneller Fluoridierung viermal jährlich mittels konfektionierter Löffel im Vergleich zu einem Placebogel bei Patienten mit festsitzende kieferorthopädischen Apparaturen erzielt.

Die Daten von 156 Patienten mit Multibracketapparaturen im mittleren Alter von 14 Jahren (10 bis 53 Jahre) wurden im Rahmen einer industriefinanzierten bizenrischen klinischen Studie erhoben, für die eine Genehmigung der Ethik-Kommission des Landes Berlin (P305-R-EG04) vorlag. An dieser Stelle wird über die in Berlin gewonnenen Daten berichtet. Die Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt und nach identischem Protokoll behandelt, erhielten jedoch unterschiedliche Produkte (elmex® gelée oder Placebogel).

Zu Studienbeginn sowie im Rhythmus von drei Monaten über den Studienzeitraum wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Dabei erfolgten die Erhebung des Approximalraum-Plaque-Index, die Ermittlung des Gebisszustandes mit Hilfe eines modifizierten DMFS-Index sowie Mundhygieneinstruktionen. Die Zähne wurden mit dem Test- bzw Kontrollprodukt mittels Applikationslöffeln behandelt und einmal pro Woche sollten die Probanden ihre Zähne mit dem ihnen übergebenen Testprodukt mittels InterX-Kurzkopfzahnbürste einbürsten. Zusätzlich zu den 3-Monatsuntersuchungen bekamen die Patienten alle sechs Monate eine professionelle Zahnreinigung. Außerdem wurden einmal jährlich von den Seitenzähnen Bissflügelaufnahmen angefertigt.

Die Abschlussuntersuchung fand nach 30 Monaten statt, sofern die festsitzende Therapie bis dahin noch nicht beendet wurde bzw. ein Endpunkt erreicht wurde.

Die Endpunkte waren:

- Kavitation an mindestens einem Zahn

- Eine neue Initialkaries, die in irgendeiner Richtung mehr als 2 mm maß.
- Eine neue oder ausgedehntere Läsion auf den Bissflügelaufnahmen
- Mehr als 4 Zähne, die neue Initialkaries entwickelt hatten.

Die beiden Gruppen wiesen vergleichbare Ausgangsbefunde auf.

Die Arbeitshypothese, dass durch die Anwendung des Elmex® gelée das Auftreten von Endpunkten in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden kann sowie die Karies erst später auftritt als in der Kontrollgruppe, konnte statistisch nicht bestätigt werden.

In der Testgruppe entwickelten 43,0 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 41,6 % neue oder ausgedehntere kariöse Läsionen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Dennoch kam es in der Testgruppe an deutlich weniger Zähne zu neuen oder ausgedehnteren kariösen Läsionen als in der Placebogruppe (T: 2,9 % versus K:4,0 %).

Die API-Werte zeigen, dass die Mundhygiene der meisten Patienten trotz aller Instruktionen nur mäßig war. Die Ergebnisse der Mundhygienegewohnheiten im Behandlungsverlauf zeigten ebenfalls mehrheitlich mäßige Mundpflegegewohnheiten. Nur ein Drittel der Patienten in der Fluoridgruppe hat elmex® gelée anweisungsgemäß angewendet.

Entscheidend für die Prävention von (initial) kariösen Läsionen ist eine gute Patientencompliance mit optimaler Mundhygiene und somit Plaquefreiheit der Zähne.

Unverträglichkeiten sowie durch das Testprodukt induzierte unerwünschte Nebenwirkungen von elmex® gelée sind während der Studie nicht aufgetreten.

2.2 Summary

White spot lesions associated with orthodontics are one of the major risks in orthodontic treatment and are considered a harmful side effect.

The adjunctive use of high concentrated fluoride gels (amine fluoride) could be an effective method for the prevention of caries lesions during fixed orthodontic treatment. Elmex® gelée is indicated as an anti-cariogenic treatment for individuals at risk for caries.

The primary aim of this Study was to compare the efficacy of weekly topical application of fluoride (tooth brushing with elmex® gelée) together with a tray application once every 3 months with the efficacy of a fluoride-free placebo gel in the prevention of white spot lesions in patients wearing fixed orthodontic appliances.

A total of 156 prospective orthodontic patients in Berlin participated in this study. The median age of all patients was 14 years (10-53 years). The study is a randomized double-blind, international, two centers study with two-arm parallel group design approved by the responsible ethics review committees (P305-R-EG04). The results reported in this dissertation are related to Berlin.

At the end of the screening visit, patients were randomly selected into one of two treatment conditions; test group and placebo group. The products (elmex® gelée or placebo gel) were supplied to the patients. Subjects in the placebo group were treated according to an identical test protocol. they received a placebo gel but without fluoride.

Every three months visual examinations using the modified DMFS index were carried out to determine if any patient reached the endpoint. At the same appointments API index and oral hygiene habits were also recorded for both groups. Additionally, every three months tray applications either with the test substance or with the placebo, were administered. A toothbrush (elmex® interX short head) was provided every six weeks to both groups and they were required to brush their teeth once per week with their provided product.

Professional tooth cleanings were given to every participant at baseline and at six months intervals. Every year bite-wing radiographs took place to determine if there was any new or progressing interproximal lesion.

The study duration per patient was scheduled for a maximum of 30 months. If the teeth of the patient were debonded or an endpoint occurred before the end date, the study was terminated for that patient.

The "Endpoint" was defined as follows:

- cavitation

- any white spot exceeding 2 mm in any direction
- new or progressing approximal lesion detectable by bite-wing radiograph
- more than 4 teeth affected with white spots (in any size)

There were no differences in the baseline data between the two groups.

The following hypothesis was tested: Endpoints will occur earlier and more frequent in patients using a placebo gel compared to patients using a fluoride gel (elmex gelée). The working hypothesis could not be confirmed statistically.

Analysis of the data at the end of the study revealed that 43 % of the test group and 41.6 % of the placebo group developed carious and early carious lesions, indicating no significant differences between the two groups. Nevertheless, white spot lesions occurred in 2.9 % of the teeth treated with elmex® gelée and in 4.0 % of the teeth treated with the placebo.

The API remained unchanged at a moderate level during the course of the study for both groups. Oral hygiene habits were also at median not so good.

The median amount of study medication shows a limited level of cooperation in the study population.

Factors such as good compliance and adequate oral hygiene are very important for the prevention of white spots during fixed appliance.

Safety analysis show that none of the adverse events or the serious adverse events that occurred were related to the study treatments.

3 Einleitung

Eine kieferorthopädische Behandlung mit festsitzenden Apparaturen erhöht das Kariesrisiko, da durch die Brackets, Bögen und Hilfsteile die Akkumulation von Plaque und Nahrungsbestandteilen begünstigt sowie die natürliche Zahnreinigung erschwert wird [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110]. In der Literatur wurde das Auftreten von Schmelzdemineralisationen bei Multibracketpatienten mit bis zu 97 % angegeben [14]. Aus den initialen Schmelzläsionen entstehen in vielen Fällen kariöse Defekte, die einen Bedarf an konservativen Restaurationen mit sich bringen [28, 51, 78]. Zusätzlich stellen solche Demineralisationen auf den vestibulären Flächen der Frontzähne oft ein irreversibles ästhetisches Problem dar [78, 110]. Aus diesem Grund müssen bei Patienten mit festsitzenden Apparaturen kariesprophylaktische Maßnahmen, wie professionelle Zahnreinigung und präventive Fluoridprogramme, durchgeführt werden [36, 41, 51, 64, 78, 82, 86, 90, 99, 125, 132, 144]. Der kariespräventive Effekt von Fluoridgelen verschiedener Konzentrationen und Applikationsformen konnte bei Patienten ohne Multibracketapparaturen in systematischen Reviews [68, 69, 72, 100, 135] und einer Meta-Analyse gut abgesichert werden [68, 69, 72, 135]. Als günstig hinsichtlich der Reduktion von Karies und Gingivitis hat sich bei Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko die Anwendung von elmex® gelée (Aminfluorid) erwiesen [22, 62, 66, 113]. Ausgehend von den oben genannten Aspekten war es das Ziel der vorliegenden Studie, im Rahmen einer industriefinanzierten klinischen prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie, die Effektivität von elmex® gelée zur Prävention initialer Kariesläsionen bei Patienten mit festsitzenden Apparaturen zu untersuchen.

4 Literaturübersicht

4.1 Kariesrisiko bei Multibracketpatienten

Im Rahmen einer Therapie mit Multibracketapparaturen stellen Schmelzdemineralisationen ein ernstes Problem dar. Das Eingliedern einer festsitzenden Apparatur erhöht das Kariesrisiko [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110], da die Bögen, Bänder, Brackets, Ligaturen und Federn die Zahnreinigung erheblich erschweren, die Retention einer kariogenen Plaque und von Nahrungsbestandteilen begünstigen und die natürliche Zahnreinigung durch Lippen-, Wangen- und Zungenbewegungen einschränken [144]. Kieferorthopädische Geräte erzeugen künstliche Retentionsstellen für orale Mikroorganismen und führen zu erhöhten Keimzahlen, die bei ungenügender Mundhygiene über einen längeren Zeitraum bestehen. Gleichzeitig differenziert sich der Biofilm zu einer besonders kariogenen Plaqueflora [41]. Mikrobiologische Untersuchungen des subgingivalen Keimspektrums von Kim et al. [53] haben gezeigt, dass Multibracketapparaturen bereits zu Behandlungsbeginn zu einer Zunahme einer parodontalpathogenen Mikroflora führen. Choi et al. [20] konnten jedoch nachweisen, dass sich die subgingivale Keimzahl innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss einer Multibrackettherapie signifikant reduziert.

In Folge eines Anstieg der Mutans Streptokokken- und Laktobazillen-Zahlen, die als Hauptverursacher kariöser Läsionen durch ihre Säureproduktion angesehen werden, kommt es zum Absinken des pH-Werts [14, 40, 49, 103], wodurch das Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation in Richtung Demineralisation verschoben wird [120]. Bebänderte Zähne weisen einen größeren Karieszuwachs auf als Zähne mit Brackets [51]. Die Autoren erwähnen allerdings nicht die Art des verwendeten Zementes. Nach Øgaard et al. [83] bildet sich Karies besonders unter schlecht sitzenden Bändern, deren Zement ausgewaschen ist. Zudem ist die Plaqueentfernung bei Bändern, die subgingival enden, unzureichend, so dass in diesen Regionen Karies begünstigt wird [40]. Das Einligieren von Bögen mit elastischen Ligaturen führt im Vergleich zu Stahlligaturen zu einem stärkerer Anstieg der Mutans Streptokokken-Zahlen, wodurch Demineralisationen begünstigt werden [32, 126].

Entmineralisierungen treten vor allem an den Prädilektionsstellen in der Umgebung von Brackets sowohl approximal als auch gingival auf und erstrecken sich halbmondförmig um die Brackets [108, 144].

Das Entstehen von White-Spot-Läsionen in Verbindung mit orthodontischen Apparaturen wurde als ein sehr schneller Prozess beschrieben. Bereits innerhalb von vier Wochen kann es im Rahmen einer festsitzenden Behandlung zu Initialkaries kommen [82, 86], was eine sorgfältige Inspektion der Apparatur bei jedem Kontrolltermin erfordert [86] und den Patienten zu einer kontinuierlich guten Mundhygiene zwingt.

Zähne mit Schmelzdeminalisationen bereits vor einer kieferorthopädischen Behandlung zeigen ein höheres Kariesrisiko im Behandlungsverlauf als gesunde Zähne [64, 90].

Am häufigsten betroffen sind die vestibulären Zahnflächen im zervikalen Bereich der Krone [36, 83] (Abb. 1, Seite 13). Demzufolge kommt es zusätzlich zu plaqueassoziiertes Gingivitis [37].

In Bezug auf die einzelnen Zahntypen zeigten zahlreiche Autoren, dass die seitlichen Schneidezähne des Oberkiefers am häufigsten von White-Spot-Läsionen betroffen sind [8, 19, 28, 35, 36, 90, 114]. Die labiogingivale Fläche des lateralen Incisivus zwischen Zahnfleischrand und Bracket ist schmal und nur schwer für die Zahnpflege zugänglich, dadurch wird die Plaqueakkumulation begünstigt [8, 19, 28, 35, 36, 90, 114]. Pancherz und Mühlich sehen in dem frühen Durchbruch dieser Zähne und der damit verbundenen längeren Gebrauchsperiode in der Mundhöhle ein weiteren Grund für die häufigen Läsionen [90]. Andererseits haben die Frontzähne im Unterkiefer, die sogar früher durchbrechen, das niedrigste Kariesrisiko [36]. In der Literatur gibt es unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Angaben zur Häufigkeit, mit der die einzelnen Zahntypen nach Multibrackettherapie von initialkariösen Läsionen betroffen sind.

Gorelick et al. [36], Årtun et al. [8], Geiger et al. [35] sowie Øgaard et al. [83] fanden, dass White-Spot-Läsionen neben den oberen lateralen Schneidezähnen besonders die unteren Seitenzähne betreffen. Shungin et al. [110] haben in einer klinischen prospektiven Studie nur die Kariesprävalenz der oberen lateralen Inzisivi bzw. der unteren Canini evaluiert, da sie ein hohes Kariesrisiko aufweisen. Chapman und Mitarbeiter [19] untersuchten in einer klinischen Studie lediglich die Frontzähne sowie die Prämolaren des Oberkiefers. Sie fanden, dass die seitlichen Schneidezähne und die Eckzähne mehr Schmelzläsionen aufweisen als die mittleren Schneidezähne und die Prämolaren. Frühere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [14, 36, 83]. Im Gegensatz dazu fanden Tufekci et al. [125] sowie Pancherz und Mühlich [90] hinsichtlich der

Kariesprävalenz keinen Unterschied zwischen den einzelnen oberen Frontzähnen. In einer Studie von Lovrov und Mitarbeitern [64] waren in allen Quadranten die Prämolaren (34,4 %), insbesondere die ersten Prämolaren, am häufigsten von Demineralisationen betroffen. Die Molaren hingegen zeigten weniger Demineralisationen (11,8 %). In anderen Studien waren die Molaren am häufigsten von White Spots betroffen, die Frontzähne dagegen eher selten [14, 51, 83].

Die Frontzähne des Ober- und die Seitenzähne des Unterkiefers weisen nach festsitzender Therapie in zwei weiteren Untersuchungen am häufigsten Initialläsionen auf [35, 36].

Zahlreiche wissenschaftliche Studien berichteten von einer Zunahme kariöser Läsionen während Multibracketbehandlung.



Abbildung 1: Während einer 12-monatigen Behandlung mit einer festsitzenden Apparatur sind zahlreiche Demineralisationen im zervikalen Bereich der Seitenzähne aufgetreten. (a) vor festsitzender Therapie, (b) nach festsitzender Therapie.

Eine Auswahl von Studien zum Auftreten (initialer) kariöser Läsionen im Rahmen einer festsitzenden Behandlung fasst Tabelle 1 zusammen. Mit Ausnahme der prospektiven Untersuchung von Hadler-Olson et al. [37] handelt es sich um retrospektive Studien.

Tabelle: 1

<i>Autor(en)</i> <i>(Jahr)</i>	<i>Patienten</i> <i>- Anzahl (n)</i> <i>- Karieshäufigkeit</i>	<i>Zähne</i> <i>- Anzahl (n)</i> <i>- Karieshäufigkeit</i>	<i>untersuchte</i> <i>Zähne/Zahn-</i> <i>flächen</i>	<i>Untersuchungs-</i> <i>Parameter</i>	<i>Prophylaxe-</i> <i>Maßnahmen</i>	<i>Auswertungs-</i> <i>Methode</i>
Gorelick et al. (1982)	n = 121 49,6 % Kariesprävalenz	n = 2211 10,8 %	nur Labialflächen mit Brackets	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982	keine	klinische-Untersuchung nach MB
Geiger et al. (1988)	n = 101 33,8 % Kariesprävalenz	n = 1567 7,5 %	nur Labialflächen mit Brackets	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982	F-Zahnpasta 0,05 % NaF-Spüllösung	klinische-Untersuchung nach MB
Jost-Brinkmann et al. (1996)	n = 108 57 % Kariesinzidenz	n = 2245 17,5 % der Zähne hatten neue WSLs	nur primär gesunde Zähne	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982	keine	intraorale Fotografien vor/nach MB
Pancherz und Mühlich (1997)	n = 108 62,0 % neue/verstärkte Schmelzläsionen	n = 794 29,4 % der beurteilten Zahnflächen	Labialflächen der OK-Frontzähne und Prämolaren	neue/vergrößerte Schmelzläsionen	keine	intraorale Fotografien vor/nach MB

Tabelle: 1

	(Kariesprävalenz) (Anfangsbefund 70,4 %)	hatten neue oder verstärkte WSLs				
Boersma et al. (2005)	n = 62 97 % Karies- prävalenz	n = 1353 30 %	Labialflächen aller Zähne außer M2, M3	Deminerali- sationen	keine	klinische Untersuchung, QLF nach MB
Lovrov et al. (2007)	n = 53 94,3 % aller Probanden hatten neue/verstärkte WSLs (Anfangsbefund 15,1 %)	n = 1414 24,9 % aller Zähne hatten neue oder verstärkte WSLs	Labialflächen aller Zähne außer M3	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982 DMFS-Index	elmex® fluid (alle 6 Mo) durch den Behandler, elmex® gelée 1x/Wo	intraorale Fotografien vor/nach MB

Tabelle: 1

Chapman et al. (2010)	n = 332 36 % Karies- inzidenz	n = 2656 13,7 % Karies- inzidenz	OK- Frontzähne und ersten Prämolaren Labialflächen	Demineralisa- tionen (Prävalenz und Schweregrad)	keine	intraorale Fotografien vor/nach MB, klinische Untersuchung nach MB
Enaia et al. (2011)	n = 400 60,9 % Karies- inzidenz, 73,5 % Kariesprävalenz (Ausgangsbefund: 32,3 %)	n = 1600 57,4 % Kariesprävalenz (Ausgangsbefund: 19,7 %)	Labialflächen der OK-Schnei- dezähne	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982	F-Zahnpasta, F-Spüllösung, elmex® gelée 1x/Wo	intraorale Fotografien vor/nach MB
Hadler- Olsen et al. (2012)	n = 40 60 % Karies- inzidenz. (Die Zunahme der WSL: 1,9)	- 6,7 % WSL- Inzidenz (aller beklebten Zähne), 16,7 % WSL-	a) Labial- flächen aller beklebten Zähne	WSL-Index nach Gorelick et al., 1982	Prophylaxe- programm (F-Zahnpasta, NaF-Spül- lösung)	klinische Untersuchung, Bitewings vor/nach MB

Tabelle: 1

	Inzidenz (Frontzähne)	b) Labial- flächen der oberen Front			
Richter et al. (2011)	n = 350 72,9 % Karies- inzidenz	Labialflächen aller Zähne außer M2, M3	nur neue Schmelzläsionen (ohne Kavitationen)	keine	intraorale Fotografien vor/nach MB

CHX = Chlorhexidin, F = Fluorid, KG = Kontrollgruppe, MB = Multibracketbehandlung, Mo = Monat(e), QLF = quantitative lichtinduzierte Fluoreszenz, täg = täglich, TG = Testgruppe, Wo = Woche, WSL = White-Spot-Läsion

Tabelle 1: Auswahl klinischer Studien zur Häufigkeit (initialer) kariöser Läsionen im Rahmen einer Multibracket-Behandlung; sortiert nach Jahr der Publikation

In der klinischen Studie von Boersma et al. (2005) zeigten 97 % der Probanden nach kieferorthopädischer Behandlung mittels quantitativer lichtinduzierter Fluoreszenz (QLF) eine Schmelzläsion. 30 % aller Zähne zeigten bei der Auswertung klinisch Demineralisationen [14] (siehe Tabelle 1, Seite 15). Richter et al. (2011) ermittelten mittels intraoraler Fotografien bei 72,9 % ihrer Patienten nach festsitzender Behandlung mindestens eine neue White-Spot-Läsion an den vestibulären Zahnflächen [99]. Zwei weitere aktuelle Studien zeigen, dass zirka 60 % der kieferorthopädischen Patienten nach MB-Behandlung mindestens eine White-Spot-Läsion aufweisen [28, 37]. Die (etwas) geringere Patientenzahl mit Initialläsionen in den beiden Untersuchungen ist wahrscheinlich auf das angewendete Prophylaxeprogramm zurückzuführen, wobei in der Studie von Enaia et al. 57,4 % der 1600 untersuchten Labialflächen oberer Frontzähne von Schmelzläsionen betroffen waren [28]. In der prospektiven Arbeit von Hadler-Olsen et al. [37] zeigten dagegen nur 16,7 % der Oberkiefer-Frontzähne beziehungsweise 6,7 % der untersuchten Zähne in beiden Kiefern neue Initialläsionen. Die niedrigeren Werte liegen daran, dass nur während der Multibracketbehandlung neu entstandene White-Spot-Läsionen ausgewertet wurden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Geiger et al. [35]. Sie fanden Initialläsionen an 7,5 % der untersuchten Zähne. Eine Verschlechterung der Ausgangssituation wurde bei 33,8 % der 101 untersuchten Patienten festgestellt. Diese Ergebnisse liegen etwas niedriger als bei einer früheren Studie von Gorelick et al. [36], die bei 49,6 % ihrer kieferorthopädischen Patienten und 10,8 % der geprüften Zähne nach Behandlungsabschluss Läsionen fanden (siehe Tabelle 1, Seite 14). Geiger et al. [35] führen ihre relativ niedrigen Werte auf ihr Prophylaxeprogramm mit regelmäßiger Fluoridierung mit 0,05%iger NaF-Spüllösung zurück. Allerdings zeigten 52,5 % der Studienpatienten eine schlechte Mitarbeit und wiesen demzufolge signifikant mehr Kariesläsionen auf als Patienten, die anweisungsgemäß mit NaF gespült hatten. Die Compliance der Patienten spielt eine entscheidende Rolle, da die Durchführung ein Prophylaxeprogramms von der Patientenmitarbeit abhängig ist, was wiederum die schlechten Werte in der Studie von Lovrov et al. [64] erklärt. So fanden Lovrov et al. einen Zusammenhang zwischen der häuslichen Zahnreinigung, der Fluoridanwendung und der Kariesinzidenz.

Jost-Brinkmann und Mitarbeiter [51] bezogen nur primär gesunde Zähne in ihrer klinischen Studie ein. Davon waren 17,5 % nach Abschluss ihrer Behandlung mit Brackets von neuen Initialläsionen betroffen. Fast 43 % der Probanden blieben während

der Multibracketbehandlung frei von Karies und weitere 23 % wiesen nach durchschnittlich 21 Monaten eine neue Läsion auf. Relativ wenige Patienten (19 %) hatten die Mehrzahl der neu entstandenen Läsionen (60 %), was eine deutliche Polarisierung des Kariesrisikos zeigt.

Chapman et al. [19] evaluierten die White-Spot-Prävalenz bei kieferorthopädischen Patienten anhand intraoraler Fotos vor und nach Multibracketbehandlung. In dieser Studie [19] wurden alle Oberkieferzähne außer den Molaren auf kariöse Läsionen untersucht. Nach Abschluss der Behandlung wiesen 36 % der 332 untersuchten Patienten mindestens eine Schmelzläsion auf (vgl. Seite 16). Pancherz und Mühlich [90] untersuchten die gleichen Zähne bei einer niedrigeren Probandenanzahl. Nach Behandlungsabschluss waren bei 62,0 % der 108 untersuchten Patienten neue oder vergrößerte Zahnschmelzläsionen aufgetreten. 29,4 % der 794 Zähne wiesen neue oder verstärkte White-spot-Läsionen auf (vgl. Seite 11). Lovrov und Mitarbeiter fanden bei einem Viertel ihrer 1414 untersuchten Zähne im Verlauf einer Multibrackettherapie neue oder verstärkte Initiailläsionen obschon die Zähne alle 6 Monate mit elmex fluid fluoridiert worden waren [64]. Bei Pancherz und Mühlich hatten die Patienten nur Mundhygieneinstruktionen aber keine fluoridhaltigen Präparate erhalten [64]. Die voneinander abweichenden Werte der Kariesprävalenz in den vorstehend erwähnten Studien (Tab. 1, Seiten 14-17) sind auf unterschiedliche Studiendesigns und Patientengruppen zurückzuführen. In vielen Studien wurden die Schmelzläsionen anhand intraoraler Fotografien [19, 28, 36, 64, 83, 99, 110] oder visuell und zusätzlich mit Bissflügelaufnahmen [37] ausgewertet. Andere Autoren haben für die Bestimmung des Karieszuwachses quantitative Messgeräte wie die quantitative lichtinduzierte Fluoreszenz (QLF) angewendet [14, 78, 132].

Enaia et al. untersuchten nur die Schneidezähne des Oberkiefers [28]. Andere Autoren bezogen zusätzlich die Prämolaren und die Eckzähne des Oberkiefers ein [19, 90]. In wieder anderen Studien wurden die Oberkiefermolaren und die Unterkieferzähne berücksichtigt [14, 35, 36, 51, 64].

Schon vor Behandlungsbeginn wiesen die untersuchten Patienten unterschiedliche Kariesprävalenzen auf. Bei 15,5 % der Patienten fanden Lovrov et al. [64] Entmineralisierungen vor der Multibracketbehandlung, während es bei Enaia et al. 32 % waren. Höhere Werte wurden von Pancherz und Mühlich beim Anfangsbefund gefunden (79,4 %). Von Boersma et al. [14] sowie Gorelick und Mitarbeitern [36]

wurden nur die nach der kieferorthopädischen Behandlung vorhandenen Zahnschmelzläsionen bewertet, was die Interpretation des Einflusses einer solchen Therapie auf die Zahnhartsubstanz schwierig macht.

Zähne, die durch Karies vorbelastet waren, wurden in der Studie von Jost-Brinkmann et al. [51] sowie bei Hadler-Olsen et al. [37] von der Auswertung ausgeschlossen. Da bei vorgeschädigten Zähnen häufig eine Zunahme der White-Spot-Läsionen auftritt, sind die Ergebnisse folglich mit denen anderen Studien schwer vergleichbar.

So erklären die Unterschiede in den Untersuchungsmethoden, dem Ausgangsbefund, den Prophylaxemaßnahmen, der Anzahl der Patienten und den einbezogenen Zähnen die unterschiedliche Kariesinzidenz bei den orthodontischen Patienten der verschiedenen Studien.

Gorelick et al. [36] sowie Boersma und Mitarbeiter [14] konnten keinen Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Karieszuwachs feststellen. Im Gegensatz dazu fanden Jost-Brinkmann et al. [51], Geiger und Mitarbeiter [35], Tufekci et al. [125] sowie Richter et al. [99], dass die Behandlungsdauer Einfluss auf die Häufigkeit von Initiailläsionen hat. Bei einer Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr haben die karieserzeugenden Faktoren genügend Zeit, kariöse Läsionen zu bilden [32, 36, 110, 125].

Jost-Brinkmann und Mitarbeiter zeigten, dass die Prävalenz von Demineralisationen als auch deren Schweregrad mit der Behandlungsdauer zunahm [51]. Schon nach kurzer Behandlungsdauer (weniger als einem Jahr) wiesen einige Zähne White Spots 1. Grades auf. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr traten zum Teil hochgradige Initiailläsionen auf [51]. In der Studie von Richter et al. [99] traten bei einer Behandlungszeit von weniger als 22 Monaten durchschnittlich drei Initiailläsionen auf, während bei Multibracketbehandlungen, die sich über mehr als 33 Monate erstreckten, mehr als fünf Läsionen entstanden waren. Die Autoren fanden aber keine signifikante Korrelation zwischen der Behandlungsdauer und dem Schweregrad der White-Spot-Läsionen [99].

Eine kieferorthopädische Behandlung muss nicht zwangsläufig zu einer erhöhten Kariesprävalenz führen. So beobachteten Pancherz und Mühlich [90] zum Behandlungsende Remineralisationen schon anfänglich vorhandener Schmelzläsionen, die in einer guten Mundhygiene begründet waren. Van der Veen et al. [132] fanden mittels quantitativer lichtinduzierter Fluoreszenz, dass demineralisierte Zahnflächen, die

sich während einer Multibrackettherapie entwickeln, nach Bracketentfernung unter günstigen Bedingungen remineralisieren [132].

Vergleichbare Resultate zeigte eine quantitative Studie von Mattousch et al. [78]. Sie beobachteten nach Abschluss kieferorthopädischer Behandlungen über zwei Jahre 351 White-Spot-Läsionen. Der größte Teil der Läsionen blieb über zwei Jahre unverändert. Eine signifikante Rückbildung erfolgte in den ersten sechs Monaten und betraf 145 Läsionen. Davon verschwanden nur zehn Läsionen vollständig. Etwas bessere Ergebnisse wurden von Enaia et al. [28] publiziert. In deren prospektiver klinischer Studie, die aber nur Schneidezähne des Oberkiefers bewertete, zeigten 57 % der Läsionen ein Jahr nach der Bracketentfernung eine Verbesserung.

Dass Initialläsionen eine Remission zeigen können, bestätigten auch Shungin et al. [110]. Sie zeigten, dass die Summe der Initialläsionsflächen ihrer 30 Studienteilnehmer, die sowohl vor einer kieferorthopädischen Behandlung als auch während der Therapie entstanden waren, sich binnen zwölf Jahren nach Bracketentfernung verringerten, ohne dass es jedoch zu einer vollständigen Rückbildung kam. Eine deutliche Verbesserung der demineralisierten Flächen erfolgte in den ersten zwei Jahren durch Remineralisations- und Abrasionsvorgänge während des Zähneputzens [110].

[78, 110]. Aus diesem Grund müssen bei den Patienten mit festsitzenden Apparaturen kariesprophylaktische Maßnahmen wie professionelle Zahnreinigungen und präventive Fluoridprogramme durchgeführt werden [36, 41, 51, 64, 78, 82, 86, 90, 99, 107, 125, 132, 144].

4.1.1 Kariesrisiko-Bestimmung

Zimmer [144] empfiehlt bei Risikopatienten eine intensive Zahnreinigung bei jedem kieferorthopädischen Kontrolltermin, da zusätzliche Zahnpflege Termine oft nicht wahrgenommen werden und die häusliche Zahnpflege oft schwer zu beeinflussen ist [144]. Dies setzt jedoch voraus, die Risikopatienten als solche zu erkennen.

Da das individuelle Entmineralisierungsrisiko zwischen kieferorthopädischen Patienten sehr unterschiedlich ist und der Betreuungsaufwand für ein Prophylaxeprogramm erheblich ist, empfiehlt Zimmer [144] das individuelle Kariesrisiko zu bestimmen. Auch Jost-Brinkmann et al. fanden eine deutliche Polarisierung der Karies und unterstrichen daher die Notwendigkeit, Patienten mit hohem Kariesrisiko vor Insertion

einer Multibracketapparatur zu identifizieren und einem intensiven Prophylaxe-Programm zuzuführen [51].

Eine Untersuchung von Klock und Krasse [55] bei 9- bis 12-jährigen Kindern zeigte, dass die Zahl initialer Kariesläsionen als Indikator zur Einschätzung des Kariesrisikos gut geeignet ist. Pancherz und Mühlich (1997) stellten fest, dass die Beurteilung der Karieserfahrung und der aktuelle Zustand des Gebisses vor Behandlungsbeginn wichtige Indikatoren für das individuelle Kariesrisiko darstellen, da Zähne mit Vorschädigungen deutlich stärker kariesgefährdet sind als nicht vorgeschädigte Zähne. Das Zählen kariöser Läsionen mittels DMFT- oder DMFS-Index hat aber den Nachteil, dass man die Gefährdung erst erkennt, nachdem bereits Karies aufgetreten ist [40]. Dafür hat im frühen bleibenden Gebiss noch nicht ausreichend Zeit bestanden, so dass kariesfreie bleibende Zähne bei einem 12-Jährigen gelegentlich nur ein niedriges Kariesrisiko vortäuschen [109]. Lovrov et al. [64] untersuchten kieferorthopädische Patienten im Alter von 11,5 bis 15,3 Jahren nach Behandlungsabschluss und beschrieben als geeigneten objektiven Parameter zur langfristigen Beurteilung des Mundhygienestatus den klinischen Attachmentlevel als Summe aus gingivaler Rezession und Sondierungstiefe, da er eng mit der Inzidenz von White-Spot-Läsionen unter Multibrackettherapie korreliert. Andere Parameter bei Abschluss einer orthodontischen Behandlung wie DMFS, Plaque-Index und Papillen-Blutungs-Index zeigten entgegen der Erwartung keinen Zusammenhang mit der Zunahme von White-Spot-Läsionen während einer Multibracketbehandlung [64]. In einer Studie von Stecksén-Blicks et al. [114] wies der DMFS zu Beginn der festsitzenden Therapie ebenfalls keine Korrelation mit der Inzidenz der White-Spot-Läsion auf. Die Bestimmung der Pufferkapazität des Speichels mittels Dentobuff® leistet ebenfalls keinen großen Beitrag zur Kariesrisikoprognose [50]. Im Gegensatz dazu zeigte Zimmer [145] in seiner Untersuchung, dass durch Kombinieren verschiedener Befunde (API-Index, DMFT-Index, aktuelle Kariesaktivität (Initialläsionen) sowie Speicheltest mittels Dentobuff) das individuelle Kariesrisiko sicherer bestimmt werden kann [145]. In einer weiteren Untersuchung von Zimmer in Zusammenarbeit mit Rottwinkel konnten die Autoren nachweisen, dass der Plaqueindex, der Approximalraum-Plaqueindex, der DMFT-Index und der Gingivaindex zu den geeigneten klinischen Parametern zählen, um während ihrer Multibracketbehandlung kariesgefährdete Patienten zu identifizieren [146].

Es besteht eine signifikante Korrelation der Frequenz und Intensität prophylaktischer Maßnahmen mit der Kariesinzidenz [4, 38]. In einer klinischen Studie zeigten Geiger et al. [34] sowie Hadler-Olsen und Mitarbeiter [37] eine Korrelation zwischen der Kariesprävalenz und der Intensität der häuslichen Anwendung einer Fluoridspüllösung. Die Patientenmitarbeit in der Studie von Geiger et al. [34] wurde anhand der Zahl der verbrauchten Flaschen mit Spüllösung bestimmt, da jeder Patient eine neue Flasche bekam, wenn seine bisherige Flasche leer war. In der Studie von Hadler-Olsen et al. [37] diente ein Fragebogen zur Bewertung der Mundhygienecompliance. Entscheidend ist eine ausreichende Motivation der Patienten, da die Mitarbeit bei Zahnreinigung und Fluoridierung der wesentliche Faktor zur Vermeidung von Initialläsionen unter orthodontischer Behandlung bleibt [34, 64]. Richter et al. [99] fanden keinen Zusammenhang zwischen der nach Abschluss der Behandlung anamnestisch erhobenen Frequenz und Intensität der individuellen Mundhygiene und der Kariesentwicklung, Befragungen bezüglich des Prophylaxeverhaltens stellen nach Auffassung der Autoren eine subjektive und limitierte Methode dar. Die Autoren empfehlen stattdessen die Anwendung von objektiven Parametern, wie zum Beispiel dem Plaque-Index, um die Mundhygiene zu bewerten.

Chapman et al. [19] zeigten, dass das Demineralisationsrisiko bei Multibracketpatienten, die schon vor Behandlungsbeginn eine mangelhafte Mundhygiene aufwiesen, sehr hoch war, da diese Patienten trotz einer initialen Verbesserung ihrer Prophylaxeanstregungen häufig zu ihren alten Gewohnheiten zurückkehrten. Zudem besteht eine gewisse Altersabhängigkeit. Das Kariesrisiko ist während des vorpubertären Alters besonders hoch. Dies kann durch Mundhygienedefizite sowie eine lange Behandlungsdauer mit herausnehmbaren und festsitzenden Apparaturen erklärt werden [19]. Andererseits zeigten Enaia et al. [28], dass Multibracketpatienten im Alter von 12 bis 16 Jahren ein höheres Demineralisationsrisiko aufweisen als jüngere und ältere Patienten mit Multibracketapparaturen.

Getrennt nach dem Geschlecht zeigten männliche Patienten mehr Schmelzläsionen während beziehungsweise nach Multibrackettherapie [14, 19, 125]. Gorelick et al. konnten allerdings das Gegenteil zeigen [36]. Enaia et al. [28] sowie Mizrahi [80] fanden keinen Unterschied in der Kariesprävalenz zwischen den Geschlechtern. Allerdings tendierten die männlichen Patienten in diesen Arbeiten zur Entwicklung von Läsionen mit stärkerem Ausprägungsgrad [28, 80].

4.2 Fluoridierung

Die Wirksamkeit von Fluoriden zur Kariesprophylaxe wurde weltweit umfangreich belegt [72]. Die Fluoridapplikation stellt neben einer optimalen Mundhygiene, einer Ernährungsumstellung, professioneller Zahnreinigung sowie antibakterieller Therapie mit Chlorhexidin, eine wichtige kariesprophylaktische Maßnahme dar [144].

4.2.1 Wirkmechanismen von Fluoriden

Der Hauptwirkungsmechanismus von Fluoriden besteht in der Förderung der Schmelzremineralisation beziehungsweise Hemmung der Demineralisation des Zahnschmelzes. Es kommt zu einer Verminderung der Säurelöslichkeit des Schmelzes durch den Einbau von Fluorid in das Kristallgitter der Zahnhartsubstanz [31, 44].

Bei lokaler Applikation eines Fluoridpräparats lagert sich, bevorzugt bei niedrigen pH-Werten, ein Teil des Fluorids in Form von Kalziumfluorid (CaF_2) auf der Schmelzoberfläche ab, indem aus dem Zahn freiwerdende Kalziumionen sich mit den Fluoridionen verbinden. Die so entstandene Kalziumfluorid-Deckschicht dient als pH-abhängige Fluoridquelle, die die Remineralisation begünstigt und die Demineralisation reduziert, indem sie Fluoridionen bei einem kariösen Angriff, das heißt einem sauren pH-Wert, freisetzt. Ein geringerer Teil des applizierten Fluorids reagiert mit den Apatitkristallen und lagert sich in Form von Fluorapatit bzw. fluoridiertem Hydroxylapatit an, die im Vergleich zu Hydroxylapatit einen höheren Fluoridgehalt und größere, stabilere Kristalle besitzen. Damit wird die Säurelöslichkeit des Schmelzes im Speichel verringert und die Resistenz gegenüber kariogenen Angriffen erhöht [31, 88, 101, 104, 105, 141]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die in der Zahnumgebung gelöst vorliegenden Fluoridionen entscheidender für die Kariesprävention sind als die im Schmelz fest eingebauten Fluoridionen [31, 89, 101, 105, 141]. Somit wird in der Literatur der Kalziumfluoridbildung, die ein wichtiger Lieferant für freie Fluoridionen ist, die größere kariespräventive Wirkung zugeschrieben.

Die Bildung einer Kalziumfluorid-Schicht hängt von der Konzentration, dem pH-Wert und der Kontaktzeit des Fluoridpräparates ab. Eine verlängerte Einwirkzeit bei

niedrigen pH-Werten und hohe Fluoridkonzentrationen führen zu größerer Fluoridaufnahme [88, 102, 104, 141].

Die Kalziumfluorid-Deckschicht auf der Zahnoberfläche ist kein reines Kalziumfluorid, sie enthält zusätzlich Phosphate und Proteine. Der Anteil an Phosphationen beeinflusst das Löslichkeitsverhalten des Kalziumfluorids und ist vom pH-Wert abhängig [102]. Bei niedrigerem pH-Wert wird ein "Kalziumfluorid" gebildet, welches weniger Phosphat enthält und weniger löslich und somit stabiler ist als das bei neutralem pH-Wert gebildete Kalziumfluorid. Das CaF_2 wird bei neutralem pH-Wert durch Anlagerung von Phosphat und Speichelproteinen stabilisiert. Bei saurem pH-Wert wird die Phosphat-Protein-Hülle reduziert, so dass Fluoridionen freigesetzt werden [31, 37, 102].

Die Wirkung von Fluoridpräparaten scheint kurzfristiger Natur zu sein. Eine Untersuchung von Buchalla et al. [15] hat gezeigt, dass nach einmaliger Applikation hochkonzentrierter Fluoridprodukte der Anteil an strukturell gebundenem Fluorid ansteigt, wobei die Kalziumfluorid-Deckschicht innerhalb kurzer Zeit absinkt. Deshalb ist für eine anhaltende Fluoridwirkung durch einen erneuten Aufbau der Deckschicht eine regelmäßige Applikation notwendig, wie zum Beispiel beim täglichen Putzen mit fluoridierter Zahnpasta [108]. Eine bereits remineralisierte Zahnoberfläche widersteht einer erneuten Säureattacke besser als gesunder Zahnschmelz, da die Fluoridaufnahme in gesunden Schmelz geringer ist als in demineralisierte Schmelzsubstanz. Die große Oberflächenporosität demineralisierten Schmelzes führt nach einer Fluoridierung zu einer tieferen Penetration und einer starken Fluoridanreicherung im Zahnschmelz, somit kommt es im Läsionsbereich zu einer höheren Fluoridkonzentration [141].

Fluoride haben auch einen antimikrobiellen Effekt. Sie können die Adhäsion an der Zahnoberfläche und das Wachstum von Plaquebakterien hemmen. Da der bakterielle Kohlenhydratstoffwechsel gehemmt wird, kommt es zu einer Reduzierung der karies-induzierenden Säurebildung [38, 121]. Allerdings spielt die antibakterielle Wirkung für die Kariesprophylaxe nur eine untergeordnete Rolle, da die dafür nötige höhere Fluoridkonzentration weit über den üblicherweise klinisch vorliegenden Konzentrationen liegt, die für die Reduktion der Schmelzlöslichkeit nötig sind [105].

4.2.2 Applikationsformen von Fluoriden

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen lokaler und systemischer Fluoridapplikation. Jede systemische Fluoridzufuhr hat auch eine lokale Wirkung, da systemisch applizierte

Fluoride in der Mundhöhle mit den Zähnen in Kontakt kommen. Beispielsweise beim Lutschen von Fluoridtabletten tritt ein geringer lokaler Effekt an den in der Mundhöhle befindlichen Zähnen ein. Andererseits gelangen Fluoride über den Magen-Darm-Trakt in den Blutkreislauf und schließlich in niedriger Konzentration in den Speichel, was zu einer lokalen Wirkung führt. Umgekehrt kann lokal appliziertes Fluorid verschluckt werden und die durchgebrochenen Zähne erst auf dem Umweg über die Fluoridausscheidung des Speichels erreichen [48, 105].

Die posteruptive lokale Fluoridierung ist entscheidender für die kariesprotektive Wirksamkeit als die präeruptive Fluorideinlagerung während der Zahnentwicklung [31, 88, 89, 101, 105]. So sind Zähne, die während ihrer Entwicklung mit Fluorid versorgt wurden, genauso kariesanfällig wie andere Zähne, die nicht systemisch fluoridiert wurden [98]. Eine kombinierte, lokale und systemische, Fluoridapplikation führt zu einer erhöhten kariespräventiven Wirkung, wobei die Gefahr einer chronischen Überdosierung besteht. Deshalb wird in den meisten europäischen Ländern empfohlen, die lokale Fluoridanwendung nur mit einer weiteren systemischen Fluoridgabe zu ergänzen. Dabei wird fluoridiertem Speisesalz der Vorzug gegenüber Fluoridtabletten gegeben, da es preiswerter ist und größere Teile der Bevölkerung erreicht [57, 77].

4.2.2.1 Systemische Applikation

Bei der systemischen Fluoridapplikation kommt es in erster Linie zu einer präeruptiven Fluorideinlagerung während der Schmelzreifung in die Zahnhartsubstanzen [39].

Øgaard et al. zeigten in einer In-situ-Studie, dass Haifischzähne, die mit 32.000 ppm sehr viel Fluorid in Form von Fluorapatit enthalten, in einem kariogenen Milieu ähnliche Läsionen entwickeln wie menschliche Zähne, die einen geringeren Fluoridgehalt (1.270 ppm) besitzen [89]. Bei einer täglich angewendeten Fluoridspüllösung konnte sogar ein geringerer Mineralverlust des menschlichen Schmelzes im Vergleich zu dem Haifischschmelz gemessen werden. Damit wurde nachgewiesen, dass geringe Mengen freier Fluoridionen in der Zahnumgebung einen weitaus größeren kariesprotektiven Effekt haben als ein hoher Gehalt an fest gebundenem Fluorid in den Schmelzkristallen [89].

Zu den systemischen Fluoridierungsmaßnahmen zählen die Trinkwasser-, Speisesalz- und Tablettenfluoridierung.

Die Verwendung von fluoridhaltigem Kochsalz als Basisprophylaxemaßnahme für alle Altersgruppen wird aufgrund der einfachen und kostengünstigen Verfügbarkeit, des geringen Bedarfs an Compliance sowie der langen lokalen Einwirkzeit an den Zähnen während des Essens empfohlen [77, 105]. Die gute Dosierbarkeit von fluoridiertem Speisesalz stellt einen zusätzlichen Vorteil dar, denn jeder Mensch verbraucht im Durchschnitt 6 - 8 g Salz am Tag. Eine Fluoridüberdosierung ist bei einer Fluoridanreicherung von 250 mg Fluorid/kg Speisesalz somit ausgeschlossen [1]. Eine zusätzliche systemische Fluoridzufuhr in Form von Tabletten sollte aus heutiger Sicht nur bei Kariesrisikokindern nach zahnärztlicher Ermittlung der Gesamtfluoridaufnahme erfolgen, um die empfohlene Tagesdosis nicht zu überschreiten, da bei der Gabe von Fluoridtabletten das Risiko einer Fluorose groß ist. Außerdem erfordert die Tabletten-einnahme eine sehr gute Compliance des Patienten [57, 92]. Eine prospektive Studie von Reich et al. [98] ergab, dass systemisch verabreichtes Fluorid in Tablettenform direkt nach der Geburt keinen Vorteil in der Kariesprävention an Milchzähnen gegenüber einer Gabe ab dem siebten Monat, das heißt mit dem Durchbruch der ersten Milchzähne, hat. Daher sollten erst ab dem sechsten Monat Fluoridierungsmaßnahmen getroffen werden [98]. Um eine maximale Wirkung durch Tablettenfluoridierung zu erzielen, sollte die lokale Wirkung durch den direkten Kontakt mit dem Zahnschmelz ausgenutzt werden, indem sie langsam gelutscht werden [149]. In Deutschland hatte sich die Tablettenfluoridierung mit der kombinierten Vitamin-D-Gabe etabliert. Die Dosierung von Fluoridtabletten variiert zwischen 0,25 mg und 1 mg und ist vom Alter und Fluoridgehalt im Wasser abhängig [25]. Fluoridtabletten sollten laut DGZMK [25] von Kindern mit hohem Kariesrisiko eingenommen werden, die weder Fluoridzahnpasten noch fluoridiertes Salz benutzen, ansonsten wird bei durchschnittlichem Kariesrisiko die Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasta in altersadäquater Dosierung sowie die häusliche Verwendung fluoridierten Speisesalzes empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [24] empfiehlt nur eine Form der systemischen Fluoridzufuhr, also entweder Fluoridtabletten oder fluoridiertes Speisesalz. Lediglich bei Säuglingen und Kleinkindern unter 4 Jahren und bei einem Trinkwasserfluoridgehalt $< 0,3$ mg pro Liter erscheint bei Verwendung von fluoridiertem Speisesalz eine zusätzliche Einnahme von Fluoridtabletten gerechtfertigt, da die Zufuhr von Speisesalz in diesem Alter sehr gering ist. Ferner ist zu berücksichtigen, dass öffentliche Verpflegungseinrichtungen (Restaurants, Kantinen) kein fluoridiertes Kochsalz

verwenden dürfen, so dass Kinder in Ganztagskindertagesstätten und -schulen mit fluoridiertem Kochsalz kaum erreicht werden. Ab einem Trinkwasserfluoridgehalt von 0,7 mg/l sind für alle Altersgruppen weder Fluoridtabletten noch -speisesalz zulässig [24].

4.2.2.2 Lokale Applikation

Lokale Fluoridierungsmittel kommen als Zahnpasten, Gele, Mundspüllösungen und Lacke zum Einsatz. Eine Reihe systematischer Übersichtsarbeiten hat sich mit lokalen Fluoridierungsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen ohne kieferorthopädische Behandlung beschäftigt. So konnten Marinho und Mitarbeiter die kariespräventive Wirksamkeit fluoridhaltiger Präparate (Zahnpasta, Mundspülung, Fluoridlack sowie Fluoridgel) belegen. Die Ergebnisse von vier Cochrane-Reviews, die den kariespräventiven Effekt von fluoridhaltigen Präparaten im Vergleich zu Placebo-Präparaten ausgewertet haben, sind in Tabelle 2 zusammengefasst [69]. Die Resultate zeigen, dass fluoridhaltige Zahnpasta und Spüllösungen sowie Gele ähnliche kariesprotektive Effekt haben. Obwohl Fluoridlack im Vergleich zu Placebo-Lack hohe Kariesreduktionsraten aufwies, konnten Marinho et al. [74] keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen fluoridhaltigen Präparaten bezüglich ihrer kariesreduzierenden Wirksamkeit feststellen. Eine kombinierte Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasten mit anderen lokalen Fluoridpräparaten kann den kariespräventiven Effekt deutlich verstärken [66, 68, 69, 72, 73].

Fluoridpräparat	Anzahl der Studien	Durchschnittliche Kariesreduktionsrate [%]
Lack	3	40
Gel	13	21
Mundspüllösung	34	26
Zahnpasta	70	24

Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit lokaler Fluoridpräparate *versus* Placebo bei Patienten ohne kieferorthopädische Behandlung [Marinho 2008].

Der tägliche Gebrauch von niedrig konzentrierten Fluoridprodukten ist einer alleinigen Behandlung mit hoch konzentrierten Fluoriden mit niedriger Frequenz vorzuziehen, da nur eine regelmäßige Fluoridierung ein dauerhaftes Fluoridangebot gewährleistet und demzufolge zu einer optimalen Kariesreduktion führt [118]. Hoch konzentrierte

Präparate wurden als sinnvolle Ergänzung zu regelmäßiger niedrig dosierter Fluoridapplikation im Sinne der täglichen Zahnpflege mit Zahnpasta und Spüllösung empfohlen [106].

Lokal applizierbare Fluoridprodukte sind entweder mit organischen (Aminfluorid) oder anorganischen Fluoriden (Natrium-, Zinnfluorid und Natriummonofluorophosphat) erhältlich. Die Art der Fluoridverbindung bestimmt deren Wirkungsweise. Organische Fluoride haben eine stärkere kariesprotektive Wirkung als anorganische Fluoride. So erwiesen sich Aminfluoride (AmF) in vielen Studien in ihrer Wirksamkeit den anorganischen Fluoridverbindungen überlegen [5, 7, 16, 84, 122], weshalb sie in vielen lokalen Fluoridpräparaten eingesetzt werden. Die Anwendung in Gelform (z. B. elmex® gelée) hat sich als besonders effektiv erwiesen [22, 66, 119].

Die langkettigen Aminanteile haben Tensidcharakter. Dadurch soll es zu einer ausgeprägten Adhäsion an den Schmelz kommen. Diese Oberflächenaktivität führt an der negativ geladenen Zahnoberfläche zu einer Anreicherung von Fluoridionen, die eng an die positiv geladenen Aminanteile gebunden sind. So wird bei Verfügbarkeit von Kalzium die Anlagerung eines Fluoriddepots in Form einer Kalziumfluorid-Deckschicht auf der Schmelzoberfläche gewährleistet [47].

Die hohe Fluoridaufnahme bei Anwendung von Aminfluoridpräparaten wird zusätzlich durch den sauren pH-Wert des Amins bestimmt [5], der zu einer Dissoziation des Aminfluorids und damit zu einer Freisetzung von Fluoridionen führt. Dadurch wird zusätzlich die Bildung einer Kalziumfluorid-Schicht verstärkt, da Kalzium aus dem Schmelz herausgelöst wird. Schleithoff [106] hat in seiner In-situ-Studie Duraphat®-Lack (2,3 % Natriumfluorid) sowie elmex® fluid (1 % Aminfluorid) hinsichtlich der Fluoridaufnahme in demineralisierten Schmelz untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass beide Präparate eine vergleichbare Fluoridzunahme im Schmelz erzielten, wobei nach der Fluoridierung mit elmex® fluid mehr strukturgebundenes Fluorid in allen Schmelzschichten eingelagert war, obwohl die Fluoridkonzentration von elmex® fluid nur etwa 43 % der Konzentration von Duraphat® entspricht.

Ferner zeichnen sich Aminfluoride durch ihre hohe antibakterielle Wirkung aus. Dafür ist die Aminkomponente schon in relativ niedriger Konzentration verantwortlich [107]. Hierbei werden die Bakterienzellwände durch die aliphatischen Amine geschädigt [33]. Aminfluoride führen zu einer Inhibition der Adenosintriphosphat(ATP)-Bildung von Plaquebakterien und damit zu einer Hemmung der Glykolyse und der Säureproduktion

[116]. Zudem beeinträchtigen Aminfluoride wegen ihrer oberflächenaktiven Eigenschaft die Anhaftung von Bakterien an der Schmelzoberfläche.

Die Wirkung von aminfluoridhaltigem Gel wurde in einer dreijährigen Studie bei Multibracketpatienten untersucht. Dabei wurde bei der Gelgruppe ein geringerer Karieszuwachs (0,3 DMFT, 0,49 DMFS) als in der Kontrollgruppe (1,98 DMFT, 2,38 DMFS) festgestellt [22]. Eine zweijährige Studie bei nicht kieferorthopädischen Patienten mit hohem Kariesrisiko zeigte bei einer aminfluoridhaltigen Kombination von Zahnpasta und Gel eine Kariesreduktion um 38 % [66].

Campus et al. konnten nachweisen, dass die Anwendung von Aminfluoridprodukten nach drei Wochen zu einer höheren Fluoridaufnahme führte als Natriummonofluorophosphatprodukte, insbesondere wenn man eine Kombination von Aminfluorid-Mundspüllösung und -Zahnpasta verwendet [16].

Die kombinierte Anwendung von amin- und zinnfluoridhaltiger Zahnpasta und Mundspüllösung (AmF/SnHF₂; Meridol) zeigte eine höhere Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von White-Spot-Läsionen, Plaque und Gingivitis während einer kieferorthopädischen Behandlung mit festsitzenden Apparaturen als die Anwendung von Natriumfluorid [84]. Gleichwohl zeigten die QLF-Werte einer klinischen Studie an initialen Glattflächenläsionen von Molaren und Prämolaren bei Kariesrisikopatienten ohne Brackets keinen signifikanten remineralisierenden Effekt nach einem Jahr Behandlung mit aminfluoridhaltiger Zahnpasta und Fluoridgelee [52].

4.2.2.2.1 Zahnpasten und Mundspüllösungen

Die Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasta gehört zum kariesprophylaktischen Standard. Die kariesprophylaktische Wirksamkeit der täglichen Verwendung fluoridierter Zahnpasta wurde in der Literatur wiederholt bestätigt [16, 61, 127, 128, 142]. Für ihre Anwendung ab dem Frühkindalter sprechen die andauernde karieshemmende Wirkung, die breite Akzeptanz und die frühzeitige Gewöhnung an Mundhygiene [57].

Der Fluoridgehalt in Zahnpasten für Erwachsene beträgt 0,1-0,15 % (1000-1500 ppm) Fluorid, wohingegen Zahnpasten für Kinder bis zum sechsten Lebensjahr 0,025-0,05 % (250-500 ppm) Fluorid enthalten [25]. Tägliches Putzen einmal pro Tag mit einer erbsengroßen Menge fluoridhaltiger Kinderzahnpasta (maximal 500 ppm Fluorid) ist ausreichend [25]. Ab dem zweiten Geburtstag sollte mit der gleichen Zahnpasta

zweimal täglich geputzt werden [149]. Die kariespräventive Wirksamkeit steigt mit Fluoridkonzentration in der Zahnpasta und der Häufigkeit ihrer Verwendung [69, 127, 128, 142]. Zahnpasten mit einem Fluoridgehalt von mehr als 1000 ppm werden für Jugendliche und Erwachsene empfohlen, da die niedrigeren Fluoridkonzentrationen von 440-550 ppm der Kinderzahnpasten keinen signifikanten präventiven Effekt zeigten [6, 115, 137, 142]. Beaufsichtigtes Zähneputzen mit Fluoridzahnpasta reduziert die Karies stärker als deren unkontrollierte Anwendung [69]. Die Verwendung von Fluoridzahnpasten führt dazu, dass auf der Zahnoberfläche die Kalziumfluorid-Deckschicht, die durch die Kariesangriffe verloren geht, ständig erneut gebildet wird [101].

Die Putz-Spültechnik kann die Wirksamkeit einer Fluoridzahnpasta positiv beeinflussen, indem sie die Fluoridkonzentration in der Mundhöhle erhöht und die Einwirkzeit verlängert. So konnten Al-Mulla et al. [3] zeigen, dass bei Multibracketpatienten, die nach dem Putzen mit einer Fluoridzahnpasta für zwei Minuten das Speichel-Zahnpastagemisch 30 Sekunden zwischen den Zähnen hin und her gepresst und dann nur ausgespuckt haben, der Karieszuwachs deutlich geringer war als bei Patienten, die einfach zweimal täglich Zähne geputzt und dann ausgespült haben.

Zusätzlich zum täglichen Gebrauch von Zahnpasta als Basisprävention ist die Anwendung von Fluoridlacken und -gelen vor allem bei Patienten mit erhöhter Kariesaktivität indiziert [12, 96]

Mundspüllösungen haben einen Fluoridgehalt von (0,02-0,2 % Fluorid). Am gebräuchlichsten sind Natriumfluoridlösungen. Mit ihnen sollte zweimal täglich für eine Minute gespült werden.

Øgaard et al. [87] untersuchten bei Patienten mit Brackets die Anwendung einer täglichen Spülung mit 0,2%iger NaF-Lösung zur Kariesprophylaxe. Dabei konnte eine Entwicklungshemmung kariöser Läsionen nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch O'Reilly et al. [82] sowie Geiger und Mitarbeiter [34]. Jedoch zeigten Geiger et al., dass lediglich 13 % ihrer Probanden während der kieferorthopädischen Therapie anweisungsgemäß täglich mit der Fluorid-Lösung gespült haben und fanden eine Korrelation zwischen der Kariesprävalenz und der Intensität der Nutzung der Mundspülung. Deshalb sind Fluoridierungsmaßnahmen angebrachter, die complianceunabhängiger sind, da lediglich durch eine regelmäßige Anwendung der Mundspüllösung ein kariesprophylaktischer Effekt erzielt wird [10]. Bei mangelhafter

Patientenmitarbeit kann die gewünschte Kariesreduktion gegebenenfalls durch lokale professionelle Applikation fluoridhaltiger Gele oder Lacke erreicht werden.

Eine Kombination von fluoridhaltiger Mundspüllösung und Zahnpasta führt zu einer höheren Fluoridaufnahme und stärkeren Karieshemmung als die alleinige Verwendung von Fluoridzahnpasta [16].

Der kariesprotektive Effekt fluoridhaltiger Mundspüllösungen bei Kindern und Jugendlichen ohne kieferorthopädische Behandlung wurde in einem systematischen Review mit 26 % angegeben [70]. Als Schlussfolgerung aus der letztgenannten Übersichtsarbeit empfehlen Benson et al. [11] die Verwendung fluoridhaltiger Mundspüllösungen für die Kariesprävention bei Multibracketpatienten. Marinho et al. [70] konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Effektivität von Mundspüllösungen und der Anwendung zusätzlicher Fluoridierungsmaßnahmen (Trinkwasserfluoridierung, fluoridierte Zahnpasta), der Fluoridkonzentration und Applikationshäufigkeit sowie der anfänglichen Kariesprävalenz der Probanden nachweisen.

4.2.2.2 Gele und Lacke

Hoch konzentrierte Fluoridpräparate werden vor allem eingesetzt, um den Karieszuwachs bei Mangel an Patientenmitarbeit zu limitieren. Dabei haben sich Fluoridgele und Fluoridlacke als effizient erwiesen [68, 69, 71, 85, 124, 135].

Fluoridgele:

Fluoridhaltige Gele sind in Deutschland vor allem mit Natrium- oder Aminfluorid verfügbar. Der pH-Wert von Fluoridgelen liegt meist im sauren Bereich zwischen 3,3 und 5,5 und. Sie weisen Fluoridkonzentrationen zwischen 1,00 % und 2,26 % auf. Zumeist enthalten sie 1,25 % Fluorid (zum Beispiel elmex® gelée [12.500 ppm]) [140]. Sie werden für den häuslichen Gebrauch einmal wöchentlich zum Zähneputzen empfohlen. Sie können auch professionell durch den Zahnarzt mittels Schienen (Löffelapplikation) in größeren Zeitabständen im Mund appliziert werden [71].

Die Wirksamkeit der Fluoridgele auf die Zahnhartsubstanz beruht auf der hohen Fluoridkonzentration und dem niedrigen pH-Wert der Gele, die zu einer hohen Fluoridaufnahme führen [102].

Der kariespräventive Effekt von Fluoridgelen verschiedener Konzentrationen konnte in systematischen Reviews und Meta-Analysen abgesichert werden [68, 69, 71, 135]. Basierend auf 14 placebokontrollierten Studien ergab sich in einer Übersichtsarbeit von Marinho et al. [71] eine DMFS-Reduktion durch Fluoridgel um 21 %. Es konnte kein Unterschied in der Effektivität der Fluoridgele in Abhängigkeit von der initialen Kariesprävalenz der Probanden, der Applikationsmethode sowie in Abhängigkeit von der Anwendung weiterer Fluoridpräparate nachgewiesen werden. Die Autoren [71] weisen darauf hin, dass die meisten Studien zu Fluoridgelen eine mangelhafte Methodik aufweisen. Eine ähnliche kariesreduzierende Wirkung wurde von van Rijkom et al. in einer Meta-Analyse bei Schulkindern im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollgruppen festgestellt, die außer fluoridhaltiger Zahnpasta nichts oder nur Placebogel anwendeten, (22 % DMFS-Reduktion). Van Rijkom et al. [135] konnten keinen signifikanten kariespräventiven Effekt von Fluoridgelen in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Löffelapplikation (1-mal oder 2-mal pro Jahr) sowie der Applikation mittels Zahnbürste (Intervalle: 6-mal im Jahr, 1-mal alle 2-3 Wochen oder jeden Tag) nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden Marinho et al., dass der kariesprotektive Wert mit der Applikationshäufigkeit im Sinne eines häuslichen Einbürstens steigt [71]. Ripa [100] kam in seiner Übersichtsarbeit bezüglich der Applikationsfrequenz von Fluoridgelen auch zu anderen Ergebnissen als van Rijkom et al. [135]. Er fand, dass eine zweimal jährliche professionelle Applikation von Fluoridgel effektiver ist als eine einmalige Applikation. Ripa konnte ebenfalls eine kariesreduzierende Wirkung von Fluoridgelen bei Kindern nachweisen (-26 %). Eine Studie von van Rijkom und Mitarbeitern zeigte bei Vorschulkindern eine signifikante Kariesreduktion um 26 % bei den ersten Molaren bei zweimal jährlicher professioneller Applikation eines 1%igen NaF-Gels (4500 ppm F) [133].

Die Anwendung von elmex® gelée (12.500 ppm) wurde in mehreren Studien zur lokalen Kariesprophylaxe untersucht und hat sich bewährt [22, 62, 66, 113, 119]. Denes und Gabris haben die Wirkung von elmex® gelée hinsichtlich der Reduktion von Karies und Gingivitis bei Patienten mit festsitzenden Apparaturen bestätigt [22]. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit wöchentlichen überwachten Zähneputzens mit elmex gelée im Rahmen der zahnärztlichen Gruppenprophylaxe für Grundschüler nachgewiesen [62, 119]. Madléna und Mitarbeiter [66] untersuchten die kombinierte Anwendung von hochkonzentriertem Fluoridgel (elmex® gelée) einmal wöchentlich mit der täglichen

Anwendung von Fluoridzahnpaste (elmex) und fanden eine Kariesreduktion um 38 % im Vergleich zur einer Kontrollgruppe. In einer aktuellen Studie von Splieth et al. [113] nahm der DMFS/T-Index trotz der kombinierten Anwendung von fluoridhaltiger Zahnpaste und elmex® gelée bei Multibracketpatienten leicht zu. Überraschend war, dass in der nur mit fluoridhaltiger Zahnpaste behandelten Kontrollgruppe kein signifikant größerer Läsionszuwachs beobachtet wurde [113]. Allerdings konnten die Autoren bei der Testgruppe eine statistische signifikante Remineralisierung der anfänglich aktiven Initiailläsionen nach Studienende nachweisen, was die remineralisierende Wirkung des elmex gelée bestätigt [113]. Karlsson et al. [52] verglichen in einer Studie die remineralisierende Wirkung von elmex Zahnpaste in Kombination mit niedrig konzentriertem elmex gelée (4.000 ppm) im Vergleich zu einer kombinierten Anwendung von elmex Zahnpaste und Placebogel. Die einjährige Studie bei nicht kieferorthopädischen Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko konnte keine signifikante Remineralisierung der anfänglich vorhandenen White-Spot-Läsionen zeigen [52].

Fluoridlacke:

Die Lacke weisen Fluoridkonzentrationen zwischen 0,1 % und 5,59 % auf [140]. Zu den bekanntesten Fluoridlacken gehören Duraphat®, Fluor Protector®, Clinpro™ White Varnish sowie Bifluorid 12. Die Konzentration bei Duraphat® beträgt 2,26 % Fluorid (22.600 ppm Natriumfluorid). Duraphat® ist wassertolerant und überzieht auch feuchte Zähne mit einem gut haftenden Lackfilm, wodurch die Einwirkzeit auf Stunden verlängert wird, so dass ein Fluoridreservoir entsteht. Die Fluoridionen durchdringen auch einen dünnen Plaquefilm, was eine vorhergehende professionelle Zahnreinigung unnötig macht [9, 40].

Helfenstein und Steiner [42] konnten in einer Meta-Analyse nachweisen, dass eine zweimal jährliche Anwendung des Duraphat®-Lackes den Karieszuwachs um 38 % reduziert. Eine Kariesreduktion um 38 % wurde auch bei kombinierter Anwendung von Duraphat®-Lack mit einer Fluoridzahnpaste gefunden [147].

In einer zweiten Untersuchung bei Kindern mit hohem Kariesrisiko fanden Zimmer et al. nach zweijähriger Studiendauer mit Anwendung von Fluor Protector® (0,1 % F) nach professioneller Zahnreinigung viermal jährlich nur eine präventive Wirkung bezüglich Intialläsionen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die lediglich Mundhygieneinstruktionen erhielt [148]. Für den D3,4-Wert ergaben sich jedoch keine

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sodass das beschriebene Präventionsprogramm mit Applikation eines niedrig konzentrierten Fluoridlacks alleine nicht ausreicht, um kariöse Läsionen (D3, D4) bei Kariesrisikokindern zu verhindern. Twetman et al. (1996) zeigten, dass Fluor Protector® nach halbjährlichen Applikationen bei zwei Vorschulkinder-Gruppen, die in Gebieten mit relativ niedrigem Fluoridgehalt im Trinkwasser ($a = 1$ ppm) bzw. trinkwasser mit höherem Fluoridgehalt ($b = 1,2$ ppm) lebten, kariespräventiv wirkte ($dfs-a = 0,53$ und $-b = 0,65$). Eine Kontrollgruppe mit Trinkwasserfluoridierung ($c = 1$ ppm) aber ohne Fluoridlackapplikation zeigte deutlich mehr Karies ($dfs = 1,09$) [130].

Die Anwendung von Fluoridlacken zur Entmineralisierungsprophylaxe im Bracketumfeld wurde in In-vivo- und In-vitro-Studien untersucht und als prophylaktisch wirksam erkannt [82, 85, 114, 124, 128]. Stecksen-Blicks et al. fanden bei Multi-bracketpatienten mit regelmäßiger Fluoridierung (alle 6 Wochen) durch Fluor Protector® eine Inzidenz von White-Spot-Läsionen von 7,4 %. In der Placebogruppe betrug die Inzidenz 25,3 % [114]. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie konnte die Wirksamkeit von Fluoridlack nach der Bracketentfernung nachweisen. So stellten Du et al. [26] fest, dass die Fluoridierung mit Duraphat®-Lack einmal monatlich in den ersten sechs Monaten zu einer signifikanten Rückbildung von Demineralisationen auf Labialflächen führte [26]. Die lokale Verfügbarkeit von Fluoriden beschränkt sich auf eine kurze Zeit, was für eine möglichst häufige lokale Applikation spricht [144].

4.2.3 Übersichtsarbeiten zur Fluoridprophylaxe während kieferorthopädischer Behandlung

Mehrere Übersichtsarbeiten haben die verfügbare wissenschaftliche Literatur zur klinischen Effektivität verschiedener Fluoridierungsmethoden während kieferorthopädischer Behandlung aufgearbeitet und zusammengestellt [10, 12, 18, 23, 96].

In einem Cochrane Review von Benson et al. [10] haben lediglich 14 Publikationen über fluoridhaltige Präparate aus dem Zeitraum von 1966 bis 2003 die Einschlusskriterien erfüllt. Die analysierten Studien haben sich entweder mit fluoridfreisetzenden Bondingmaterialien, fluoridhaltigen Mundspüllösungen oder Fluoridlack beschäftigt. Die Untersuchungen waren für eine evidenzbasierte Aussage zur optimalen Art der

Fluoridierung während festsitzender Therapie ungeeignet. Deshalb empfahlen Benson et al. [10], basierend auf der Meta-Analyse von Marinho et al. [72], die die Wirksamkeit 0,05%iger Natriumfluoridlösung bei Patienten bestätigten, die nicht in kieferorthopädischer Behandlung waren, die tägliche Verwendung dieser Mundspülung, um Initiaalläsionen um Attachments zu vermeiden.

Derks et al. [23] publizierten einen systematischen Übersichtsartikel über die kariesinhibierende Wirkung präventiver Maßnahmen während kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen. Die Autoren haben 15 Publikationen ausgewertet, die die Wirkung von Chlorhexidin und Fluoridpräparaten über die gesamte Behandlungsdauer untersuchten. Die Autoren fanden einen karieshemmenden Effekt bei der Anwendung hochkonzentrierter fluoridhaltiger Zahnpasten und Gele (1500 – 5000 ppm). Durch den zusätzlichen Gebrauch von Chlorhexidin-Lack wurde der kariespräventive Effekt verstärkt.

In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit von 2005 beschäftigten Chadwick und Mitarbeiter [18] sich mit dem Effekt lokaler Fluoridpräparate auf die Entwicklung von Demineralisationen bei Patienten mit Brackets. Nur 7 Publikationen haben die Einschlusskriterien erfüllt und wurden somit analysiert. Chadwick et al. kamen zu dem Schluss, dass eine kombinierte Anwendung einer fluoridhaltigen Zahnpasta und eines lokalen Fluoridpräparats den Karieszuwachs reduziert und dass generell alle Fluoridpräparate, besonders wenn sie hoch konzentriert sind, einen kariespräventiven Effekt zeigen. Die drei oben genannten Reviews [10, 18, 23] wurden 2004 und 2005 publiziert und haben aufgrund ihrer Einschlusskriterien unterschiedliche Studien analysiert. Demzufolge kamen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zum Beispiel schlossen Benson et al. [10] nur Studien ein, die die Schmelzläsion sofort nach Therapieende bewerteten. Deshalb haben die Autoren die Studie von Alexander und Ripa ausgeschlossen [4], auf der unter anderem die Konklusion von Chadwick et al. bezüglich der Effektivität hoch konzentrierter Fluoridzahnpasta basierte.

Pseiner [96] verglich in seinem Übersichtsartikel zur Kariesprävention bei Behandlung mit festsitzenden Apparaturen die drei letztgenannten systematischen Reviews [10, 18, 23]. Er kam zu dem Schluss, dass die kombinierte Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasta (≥ 1500 ppm Fluorid) und einer Mundspülung mit 0,05 % Natriumfluorid vorteilhaft erscheint. Ergänzend kann laut Pseiner auch der wiederholte Einsatz eines Chlorhexidin-Lackes (1 %) Karies verhindern.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit hinsichtlich der Primärprävention von White-Spot-Läsionen im Verlauf einer festsitzenden Therapie wurde 2011 von Bergstrand und Twetman publiziert [12]. Deren Suche nach klinischen Studien, die zwischen 2004 und 2011 publiziert wurden, ergab sieben Arbeiten, die sich mit lokaler Fluoridanwendung beschäftigten und die Einschlusskriterien der Autoren erfüllten. In Übereinstimmung mit den vorgestellten systematischen Übersichtsarbeiten [10, 18, 23] folgerten die Autoren, dass eine zusätzliche lokale Fluoridierung z. B. mit einer Mundspüllösung in Verbindung mit einer fluoridierten Zahnpasta den Karieszuwachs verringert. Höher konzentrierte Zahnpasten mit bis zu 5000 ppm Fluorid, wie in der Studie von Al-Mulla et al. [2], zeigten eine größere Wirkung. Solche Produkte sind in der Europäischen Union verschreibungspflichtig [81]. Bergstrand und Twetman empfehlen ferner eine regelmäßige professionelle Anwendung von Fluoridlack rund um die Bracketbasis [12]. Diese Empfehlung basiert maßgeblich auf einer Studie von Stecksén-Blicks et al. [114]. Aufgrund der geringen Anzahl evidenzbasierter Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, sowie der unterschiedlichen Studiendesigns, war eine Meta-Analyse zu diesem Thema nicht möglich. Alle in diesem Kapitel genannten Autoren forderten deshalb randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien, um evidenzbasierte Empfehlungen zu Fluoridierungsmaßnahmen erstellen zu können.

4.2.4 Nebenwirkungen von Fluoriden

Eine falsche Anwendung von hoch dosierten fluoridhaltigen Präparaten wie Lacke und Gelees kann zu einer Fluoridüberdosierung führen und das Risiko für eine Fluorose und Intoxikation erhöhen. Eine Überschreitung der wahrscheinlich toxischen Dosis (Probably Toxic Dose = PTD) von 5 mg Fluorid pro Kilogramm Körpergewicht kann bei sechsjährigen Kindern toxische Wirkungen zur Folge haben, die sofortige Therapiemaßnahmen erfordern [138].

Tabelle 3 zeigt die übliche Dosierung verschiedener lokaler Fluoridpräparate und deren Fluoridgehalte sowie die PTD für ein 20 kg schweres Kind [140].

Darreichungsform	Konzentration	Übliche Dosierung pro Anwendung	Fluoridmenge	Präparatmenge, die die PTD für ein 6-jähriges Kind enthält
Kinderzahnpaste	0,05 %	1-2 g	0,5 mg	400-800 mg
Zahnpaste	0,10-0,15 %	2 g	2 mg	100 mg
Duraphat®-Lack	2,26 %	0,5 ml	11,3 mg	4,42 ml
elmex® gelée	1,25 %	5 g	62,5 mg	8 g

Tabelle 3: Fluoridsupplemente und deren Fluoridgehalte, Applikationsmenge und PTD (Probably Toxic Dose)

Im Rahmen der zahnärztlichen Anwendung mittels Löffelapplikator können bis zu 8 g Gel (entsprechend 100 mg Fluorid) appliziert werden. Für Kinder in einem Alter von sechs Jahren stellt diese Dosis die so genannte PTD (Probably Toxic Dose) dar (Tabelle 3). Nach Le Compte 1987 sind folgende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, um ein Verschlucken des Fluoridgels zu verhindern [59]:

- 1) Die Verwendung von passenden Applikationslöffeln, die es erlauben, mit einer geringen Menge an Gel zu fluoridieren.
- 2) Der Patient sollte aufrecht sitzen, um die Verschluckungsgefahr zu verringern.
- 3) Das überschüssige Gel sollte mit einem Speichelzieher abgesaugt werden.
- 4) Ab dem sechsten Lebensjahr dürfen die Kinder ein Fluoridgel anwenden.
- 5) Die Kinder sollen kooperativ und fähig sein, längere Zeit nicht zu schlucken beziehungsweise kontrolliert auszuspucken.

Die geringe Dosis von 1 g elmex® gelée bei der häuslichen Anwendung mittels Zahnbürste enthält etwa 12,5 mg Fluorid. Wenn ein sechsjähriges Kind mit 20 kg Körpergewicht das Fluoridgel beim Zähneputzen vollständig verschluckt, so entspricht dies einer Dosis von 0,65 mg/kg Körpergewicht, was unter der PTD liegt und toxikologisch unbedenklich ist. Die hoch konzentrierten Fluoridprodukte sollten trotzdem von Kindern unter sechs Jahren nicht verwendet werden [41]. Da Vorschulkinder noch nicht richtig ausspucken können, verschlucken sie 20-60 % der Zahnpaste [60], was ebenfalls für das Fluoridgel gilt. Somit können bei der wöchentlichen Anwendung von 12,5 mg Fluorid 2,5-7,5 mg verschluckt werden, was einer Dosis von 0,3-1 mg pro Tag entspricht.

Laut Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) enthalten mehr als 90 % des Trinkwassers in Deutschland weniger als 0,3 mg Fluorid pro Liter. Damit ist der Fluoridgehalt des Trinkwassers im Allgemeinen niedrig [13]. In Deutschland werden dadurch üblicherweise zwischen 0,4 mg und 1,5 mg Fluorid pro Tag mit dem Trinkwasser und der Nahrung aufgenommen [13]. Die Fluoridzufuhr kann bei Kleinkindern in Deutschland durch den Fluoridgehalt des Trinkwassers die täglich empfohlene optimale Fluoridaufnahme von 0,06 mg Fluorid je Kilogramm Körpergewicht [43] überschreiten, die etwa 0,5-1,2 mg/Tag beträgt. Für Kinder bis zu einem Alter von 7 Jahren ist bei einer lang andauernden Fluoridzufuhr von mehr als 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag mit einem zunehmenden Auftreten von Dentalfluorose zu rechnen [24]. Deshalb ist nach Angaben des Herstellers von elmex® gelée bei Personen, bei denen die Kontrolle über den Schluckreflex nicht gewährleistet ist (z. B. Kinder vor der Einschulung, Behinderte) die Anwendung von dieses Fluoridgels kontraindiziert.

Die sicher toxische Fluoriddosis (CTD = certainly toxic dose) liegt bei 32-64 mg Fluorid pro kg Körpergewicht [112]. Dies entspricht 2,24-4,48 g Fluorid für eine 70 kg schwere Person und 0,64-1,28 g Fluorid für ein 20 kg schweres Kind.

Die optimale tägliche Fluoridaufnahme liegt, wie bereits erwähnt, bei 3,5 mg Fluorid für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg und bei 1 mg Fluorid für ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg. Der Faktor zwischen empfohlener und sicher toxischer Fluoriddosis (CTD) beträgt etwa 1.000.

Bei akuter Fluoridintoxikation können Durchfall, Erbrechen, Atem- oder Herzstillstand auftreten. Weiterhin wurden Effekte auf die Nieren und den Magen beobachtet [143].

Chronische Intoxikation tritt bei einer lang andauernden Überschreitung der zulässigen Fluoriddosen auf. Eine tägliche Dosis von 10 mg über einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren führt zu den ersten radiologischen Veränderungen einer Skelettfluorose, die sich in einer Akkumulation von Fluorid in den Knochen mit daraus resultierender Brüchigkeit der Knochen äußert [139]. Das Fluoroserisiko bei Kindern nach systemischer Fluoridgabe (z. B. Fluoridtabletten) ist höher als nach lokaler Fluoridzufuhr (z. B. Zahnpasta) [57, 92]. Um überhöhte Fluoridaufnahmen durch andere Quellen zu vermeiden, ist die Erhebung einer Fluoridanamnese bei Verwendung von Fluoridtabletten für Kinder unter sechs Jahren unerlässlich, da in diesem Zeitraum die Schmelzbildung der sichtbaren Zähne erfolgt [149].

5 Fragestellungen

Aus der Literaturrecherche geht hervor, dass die Fluoridgele eine effektive Rolle in der Kariesprävention einnehmen [68, 69, 71, 135]. elmex® gelée gehört in der Kariesprophylaxe zu einem häufig verwendeten Präparat und hat sich in mehreren Studien bewährt [22, 62, 66, 113].

Während der Behandlung mit festsitzenden kieferorthopädischen Geräten stellen Schmelzdeminalisationen ein ernstes Problem dar [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110]. Die Wirksamkeit der lokalen Fluoridierungsformen zur Prävention von Kariesläsionen bei Multibracketpatienten wurde häufig untersucht. Die meisten Untersuchungen zu diesem Thema haben aber einen niedrigen Evidenzgrad. Deshalb forderten viele Reviewer [10, 18, 23, 96] randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien, um starke evidenzbasierte Empfehlungen zu fluoridhaltigen Präparaten erstellen zu können. Vor diesem Hintergrund war es das erste Ziel der vorliegenden Studie, die Wirksamkeit der häuslichen Verwendung von elmex® gelée einmal wöchentlich plus professioneller Fluoridierung viermal jährlich mittels eines konfektionierten Löffels im Vergleich zu einem Placebogel bei der Prävention initialer Kariesläsionen bei Patienten mit Multibracketapparaturen zu ermitteln. Folgende Hypothese wurde formuliert: Durch die Anwendung von elmex® gelée wird die Inzidenz initialkariöser und/oder kariöser Läsionen in der Testgruppe reduziert bzw. die Läsionen treten zu einem späteren Zeitpunkt auf als in der Kontrollgruppe.

Zum anderen sollte der Zusammenhang zwischen dem Ausgangszahnstatus (modifizierter DMFS-Index), Approximalraum-Plaque-Index, Gelverbrauch, den Mundhygienegewohnheiten sowie dem Geschlecht, Alter und ethnischer Herkunft der Patienten mit der Zunahme der Demineralisationen im Behandlungsverlauf überprüft werden.

Zusätzlich sollte das mögliche Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegend unerwünschten Ereignissen während der Studie dokumentiert und evaluiert werden, um die Sicherheit des Testpräparats zu überprüfen.

6 Probanden und Methoden

6.1 Studiendesign

Die vorliegende longitudinale In-vivo-Studie ist prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt.

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission des Landes Berlin unter der Nummer P305-R-EG04 genehmigt und in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz nach den Prinzipien des Weltärzteverbandes (Deklaration von Helsinki) durchgeführt.

Dem Design einer Doppelblindstudie entsprechend wurde den Prüfarzten und den Probanden die Zuordnung zur Test- bzw. Kontrollgruppe nicht bekanntgegeben.

Die longitudinale Studie wurde im Zeitraum von 09.05.2006 bis 14.12.2011 durchgeführt. Die Dauer der Studie lag somit bei 5,5 Jahren.

6.2 Probanden

Patienten der Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie und Kinderzahnmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, die in einem oder beiden Kiefern mit einer Multibracketapparatur behandelt werden sollten und deren Behandlung mindestens zwölf Monate andauern sollte, wurden gefragt, ob sie an der Untersuchung teilnehmen wollen.

Die Patienten und deren Erziehungsberechtigte wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über die Studie und das Testprodukt aufgeklärt und erklärten sich mit der Teilnahme in schriftlicher Form einverstanden.

Die Probanden beider Studiengruppen wurden nach identischem Protokoll behandelt, erhielten jedoch unterschiedliche Produkte (Test- oder Kontrollprodukt) in weißen Tuben.

In einer Screeninguntersuchung wurden die Studienteilnehmer auf ihre Eignung untersucht. Die Kriterien des Screenings sind im folgenden Abschnitt aufgelistet.

6.2.1 Einschlusskriterien

- 1) Mindestens 10 Zähne mussten mit labialen Brackets innerhalb einer Sitzung zu Studienbeginn beklebt werden.
- 2) Alter: mindestens 10 Jahre.
- 3) Patientinnen im gebärfähigen Alter durften nur teilnehmen, sofern sie sich bereiterklärten, eine strenge Schwangerschaftskontrolle zu betreiben.
- 4) Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Studie.

6.2.2 Ausschlusskriterien

- Bekannte Allergien gegen einen Bestandteil des Testprodukts.
- Behinderte Patienten, die nicht in der Lage sind, ihre Zähne eigenständig zu putzen.
- Pathologische Schleimhautveränderungen
- Schwangerschaft
- Stillen
- Essstörungen (Bulimie, Anorexia nervosa)
- Pathologische Veränderung der Zahnhartsubstanz (z. B. starke Fluorose, Amelogenesis imperfecta)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, aktuell oder während der letzten 30 Tage

6.2.3 Abschlusskriterien und Abbruchkriterien

Die Studie lief für jeden Patient während der gesamten Behandlung mit seiner feststehenden Apparatur (von Bracketplatzierung bis zur Bracketentfernung), mindestens 12 Monate und nicht länger als 30 Monate. Sofern die kieferorthopädische Behandlung bei einem Patienten früher beendet war, endete auch die Studie für ihn früher.

Die Abschlussuntersuchung fand somit nach 30 Monaten statt, sofern die kieferorthopädische Behandlung bis dahin noch nicht beendet bzw. der Endpunkt erreicht war oder die Studie abgebrochen wurde.

Abbruchkriterien: Sofern mindestens eines der folgenden Ereignisse auftrat, führte dies für den Probanden zum Abbruch der Studie:

- Unzureichende Kooperation
- Rücknahme der Einwilligung
- Ferner war vorgesehen, die Studie abubrechen, sofern sich neue Erkenntnisse zu Nebenwirkungen bzw. zum Wirkung/Risiko-Verhältnis ergeben hätten.

6.3 Testprodukt/Kontrollprodukt

Die Herstellung des Test- und Kontrollpräparates erfolgte durch die GABA International AG, Schweiz.

6.3.1 elmex® gelée

elmex® gelée ist ein gelblich transparentes Gel ohne Abrasivstoffe, das in 100 g die folgenden Aminfluoride (3,032 g Olafur und 0,287 g Dectaflur) und 2,21 g Natriumfluorid enthält. Dies entspricht einem Fluoridgehalt von 1,25 % (12.500 ppm F), pH-Wert 4,3-5,3 (10 % in Wasser).

6.3.2 Placebo-Gel

Es handelt sich auch um ein gelblich transparentes Gel, das aber kein Fluorid enthält. PH-Wert 6,5-7,5 (10 % in Wasser).

6.4 Patienteninstruktion

Die Probanden erhielten vor Behandlungsbeginn ausführliche Mundhygieneinstruktionen. Im Rahmen der dreimonatlichen Kontrollen des Behandlungsverlaufs wurde die Mundhygiene überprüft und die Patienten wurden erneut instruiert.

Es wurde empfohlen, die Zähne mindestens zweimal täglich mit einer fluoridhaltigen Zahnpasta zu putzen sowie Zahnseide und Einbüschelbürsten zu verwenden. Hierzu wurde die modifizierte Bass-Technik anhand eines Videos demonstriert. Die bereitgestellte Zahnbürste (elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste, GABA) wurde im Abstand von sechs Wochen gegen eine neue ausgetauscht (Abb. 2, Seite 44).

Die Patienten wurden im dreimonatigen Recall über den Studienzeitraum zur Untersuchung einbestellt und erhielten alle drei Monate, entsprechend der Gruppenzugehörigkeit, eine neue Tube elmex® gelée oder Placebogel.

Die Verwendung des Test- oder Kontrollprodukts wurde einmal wöchentlich abends für drei Minuten angeordnet. Diese Zeitvorgabe sollte vom Patienten mit Hilfe einer bereitgestellten Sanduhr, deren vollständiger Durchlauf etwa drei Minuten betrug, selbst kontrolliert werden (Abb. 3, Seite 44).

Die verwendete Menge des Produkts betrug etwa 0,5 g, was einer Fluoridmenge von 6,25 mg entspricht. Dazu wurden die Probanden angewiesen einen 1-2 cm langen Strang elmex® gelée bzw. Placebogel auf die bereitgestellte Zahnbürste zu applizieren. Alle sechs Wochen wurde die Patientenmitarbeit anhand des Wiegens der mitgebrachten Tuben überprüft.

Auf antibakterielle und fluoridhaltige Spüllösungen (z. B. Listerine- oder Chlorhexidin-haltige Präparate) oder ähnliche Präparate sollten die Probanden während der Studie verzichten.



Abbildung 2: elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste



Abbildung 3: elmex® Putz-Sanduhr, deren vollständiger Durchlauf 3 Minuten dauert.

6.5 Ablauf der Studie

Für jeden Patienten wurde ein Deckblatt erstellt, das auf einen Blick das Datum seiner Termine und den Untersuchungsablauf zeigte.

Der Ablauf der Studie ist in Tabelle. 4 dargestellt.

Untersuchungszeitpunkt	Studienschritte
Basisuntersuchung	API, DMFS/WSL, MHI, Tube, PZR, BFA
Nach 3 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube
Nach 6 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube, PZR
Nach 9 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube
Nach 12 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube, PZR, BFA
Nach 15 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube
Nach 18 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube, PZR
Nach 21 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube
Nach 24 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube, PZR, BFA
Nach 27 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, Schiene, Tube
Nach 30 Monaten ± 2 Wochen	API, DMFS/WSL, MHI, PZR, BFA

Tabelle 4: Ablauf der Studie. API: Approximalraum-Plaque-Index, DMFS/WSL: Inspektion auf Decayed-Missing-Filled-Surfaces und White-Spot-Läsionen (WSL), MHI: Mundhygiene-Instruktion sowie Erfassung der Mundhygienegewohnheiten, Schiene: Applikation von Test-/Kontrollprodukt mittels einer Schiene, Tube: Ausgabe einer neuen Tube und Rückgabe der alten Tube an Behandler, PZR: professionelle Zahnreinigung, BFA: Bissflügelaufnahmen

6.5.1 Screening

Vor Beginn der Studie wurden von den Patienten durch die Studienärzte Basisdaten erhoben (Screening) und im CRF (Case Report Form) festgehalten:

- Personenbezogene Daten:
 - Geschlecht
 - Geburtstag
 - ethnischer Herkunft
- Medizinische Anamnese
- Klinische Untersuchung der Mundhöhle

Sofern der Patient alle Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie und keines der Ausschlusskriterien erfüllte (siehe 6.2.1 und 6.2.2, Seite 42), wurde ihm eine Identifikationsnummer zugeordnet, die gleichzeitig bestimmte, ob er zur Kontroll- oder Testgruppe gehört. Ein neuer Screeningbogen musste ausgefüllt werden, sofern mehr als 11 Wochen zwischen dem Screening und der Basisuntersuchung lagen.

6.5.2 Basisuntersuchung

Am Tag der Beklebens wurden vor Eingliederung der Multibracketapparatur durch den Prüfer im Rahmen der Basisuntersuchung folgende Maßnahmen durchgeführt und im CRF (Case Report Form) dokumentiert:

- Erhebung des Approximalraum-Plaque-Index (API),
- professionelle Zahnreinigung mit Gummikelch und Prophylaxepaste,
- klinische Bestimmung des modifizierten DMFS-Index,
- Anfertigung von Bissflügelaufnahmen, sofern die Seitenzähne nicht lückig, standen, so dass die Approximalflächen eingesehen werden konnten.

Nach Eingliederung der Multibracketapparatur

- erhielten die Probanden eine Mundhygiene-Instruktion und die Mundhygienegewohnheiten wurden erfasst,
- wurde die erste Tube des Testprodukts an den Patienten übergeben. Die Tube war mit der Identifikationsnummer beschriftet, ließ aber keinen Rückschluss auf den Inhalt zu,

- erhielten die Patienten eine elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste und eine Sanduhr mit drei Minuten Durchlaufzeit.

6.5.3 Kontrolluntersuchungen alle sechs Wochen

Die Patienten erhielten nach sechs Wochen im Rahmen ihres kieferorthopädischen Kontrolltermins eine neue Zahnbürste und eine Sanduhr. Zu diesem Termin mussten die Patienten die alte Tube mitbringen und wiegen lassen, um aus der Gewichtsreduktion auf die Zuverlässigkeit der Anwendung schließen zu können.

6.5.4 Untersuchungen/Maßnahmen alle drei Monate \pm 2 Wochen

- Erhebung des Approximalraum-Plaque-Index (API)
- Klinische Bestimmung des modifizierten DMFS-Index
- Die Zähne in beiden Kiefern wurden mit 8 g des Testprodukts, das entspricht etwa 100 mg Fluorid, für drei Minuten mittels Einmalapplikationslöffeln (Mirafluor-Tray, Hager & Werken) behandelt. Die Gelmenge wurde mittels einer Waage bestimmt. Die Applikation wurde nach dem Zähneputzen unter relativer Trockenlegung am sitzenden Patienten vorgenommen.
- Mundhygiene-Instruktion sowie Erfassung der Mundhygienegewohnheiten
- Abgabe einer neuen Tube des Testprodukts
- Abgabe einer elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste und einer Sanduhr

6.5.5 Untersuchungen/Maßnahmen alle sechs Monate \pm 2 Wochen

Zusätzlich zu den Dreimonatsuntersuchungen bekamen die Patienten alle sechs Monate vor der Gel-Applikation eine professionelle Zahnreinigung mit einer „Spezial-Zahnpasta“ (elmex® Intensivreinigung, GABA) und Mini-Zahnreinigungsbürsten sowie Zahnseide nach Entfernung des Bogens.



Abbildung 4: elmex® Prophylaxepaste, mit der den Probanden alle 4 Monate professionell die Zähne gereinigt wurden.

6.5.6 Untersuchungen/Maßnahmen alle zwölf Monate \pm 2 Wochen

Jedes Jahr wurden von den Seitenzähnen routinemäßig zur Kariesdiagnostik der Approximalflächen Bissflügelaufnahmen angefertigt.

6.5.7 Abschlussuntersuchung

Diese umfasste alle nach 12 und 24 Monaten vorgesehenen Untersuchungen.

Bissflügelröntgenaufnahmen wurden jedoch nur angefertigt, sofern die letzten Bissflügelaufnahmen mehr als sechs Monate zurücklagen. Außerdem erhielten die Probanden nach professioneller Zahnreinigung eine Fluoridierung für drei Minuten mit elmex® gelée in Einmalapplikationslöffel.

Die Abschlussuntersuchung fand nach 30 Monaten statt, sofern die kieferorthopädische Behandlung bis dahin noch nicht beendet worden war bzw. kein Endpunkt (siehe Kapitel 6.6.1, Seiten 49 und 50) erreicht war oder wegen Erreichens eines der Abbruchkriterien abgebrochen worden war.

Darüber hinaus wurde die Dauer der kieferorthopädischen Behandlung erhoben.

	Randomisation No.: 000 Patient Initials <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Termination visit Latest after 30 months
Study No.: P305-R-EG04		

Subject accountability (at completion)

Patient status Study completed according to protocol (even if endpoint reached before debonding)
 Premature study termination

Date of study termination

Day
Month
Year

Reasons for premature termination Adverse event
 Protocol violation
 Non-compliance
 Withdrawal of consent
 Lost to follow-up
 Other reason(s):

Investigator's statement and signature

Hereby I declare that I have reviewed the data of this CRF to the best of my knowledge. The data are both accurate and complete. The data which are entered in this CRF are identical to those entered in the source data. I hereby authorise their release to the sponsor.

Date and place _____

Day
Month
Year

Name of the investigator / signature _____

Abbildung 5: Dokumentationsbogen zur Erfassung der Abbruchkriterien.

6.6 Untersuchungsparameter

6.6.1 Endpunkte

Endpunkte: Die Studie war für die Probanden beendet, wenn sie mindestens einen der folgenden Endpunkte erreicht hatten:

- Kavitation an mindestens einem Zahn

- Gegenüber der Basisuntersuchung mindestens eine neue Initialkaries, die in irgendeiner Richtung mehr als 2 mm maß.
- Im Vergleich zur Basisuntersuchung mindestens eine neue oder ausgedehntere Läsion auf den Bissflügelaufnahmen (R1 → R2, R2 → R3 oder R3 → R4)
- Im Vergleich zur Basisuntersuchung mehr als 4 Zähne, die neue Initialkaries entwickelt hatten, auch wenn diese Läsionen in keiner Richtung mehr als 2 mm maßen.

Für das primäre Ergebnis der Studie wurden die Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens von Endpunkten kombiniert mittels Ereignis-Zeit-Analysen zwischen Test- und Placebogruppe verglichen. Zusätzlich wurden die Anzahl der Patienten, die den Endpunkt erreichte und die Anzahl der erreichten Endpunkte pro Patient sowie das Auftreten von Endpunkten über den Studienzeitraum zwischen Test- und Placebogruppe verglichen.

Außerdem wurden Zusatzanalysen durchgeführt, die auf allen Zähnen aller Patienten basieren. Dadurch wurden die Zähne, bei denen Endpunkte aufgetreten waren, erfasst.

6.6.2 Modifizierter DMFS-Index

Der DMFS-Index [54] dient der Erfassung der Kariesprävalenz. Er beurteilt die Anzahl der Zahnflächen (Surfaces) im Wechsel- und bleibenden Gebiss, die kariös (Decayed), fehlend (Missing) oder gefüllt (Filled) sind. Der aktuelle Gebisszustand wurde in der vorliegenden Studie mit Hilfe eines modifizierten DMFS-Index [75] dokumentiert. Dieser Index wurde als Alternative zu einer Kombination aus DMFS-Index und White-Spot-Index ausgewählt. Die Bewertung erfolgte nach der Fläche und dem Schweregrad der Läsion. So wurden die Initialläsionen bei diesem Index berücksichtigt und in den Faktor D mit einbezogen. Somit wurden die Läsionen in vier Grade eingeteilt (D1-D4), um die Veränderung der Initialläsion über den Untersuchungszeitraum zu bestimmen (vgl. Abb. 6, Seite 49):

- D1 = Schmelzläsion ≤ 2 mm Durchmesser (in der größten Ausdehnung)
- D2 = Schmelzläsion > 2 mm Durchmesser (in der größten Ausdehnung)
- D3 = kariöse Kavität (Kavitation)
- D4 = kariöse Kavität tief ins Dentin

Die Erhebung des modifizierten DMFS-Index erfolgte klinisch mittels Spiegel, Sonde und Licht bei relativer Trockenlegung. Dabei wurden die Zahnflächen aller bleibenden Zähne einschließlich der nicht beklebten begutachtet, die Weisheitszähne waren ausgenommen. Die Befunde wurde in einem Zahnschema auf dem Dokumentationsbogen (case report form CRF) erfasst und im „Summary of findings“ zusammengefasst. Die Eintragungen im Zahnschema selbst dienten nur zur Dokumentation und Qualitätskontrolle des „Summary of findings“ (Abb. 6, Seite 52).

Am Ende der Studie wurden für die Auswertung der Ergebnisse die "Summary of findings"-Daten berücksichtigt. Somit wurde kein klassischer "Index", wie beim Standard DMFS-Index, berechnet.

Das Kariesinkrement wurde auf zweierlei Weisen dargestellt:

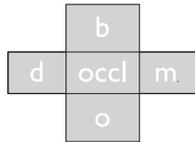
a) Die gewichteten Methode: Die Läsionen wurden unterschiedlich gewichtet, um Veränderungen deutlich zu machen und eine sinnhafte Auswertung zu ermöglichen. So wurden die D2-Läsionen mit 2 multipliziert (gewichtet), D3-Läsionen mit 3 und D4-Läsionen mit 4. Danach wurde die Summe aller gewichteten Läsionen berechnet. Somit erhält man pro Visite und pro Patient nur einen Wert, der den „Schweregrad“ des Kariesbefalls verdeutlicht und auf den „Summary of findings“-Daten (D1-D4) basiert. Je höher dieser Wert ist, desto schlimmer war der Kariesbefall. Weiterhin wurde die Veränderung der gewichteten D-Läsionen zwischen der ersten und letzten Visite in jeder Gruppe (Test- und Kontrollgruppe) berechnet und dann zwischen den Gruppen verglichen. Zusätzlich wurde die Kariesaktivität der Patienten anhand der gewichteten Methode ($\sum (D1 \times 1 + D2 \times 2 + D3 \times 3 + D4 \times 4)$) zu Studienbeginn bestimmt:

- Patienten ohne (initialkariöse) Läsionen = 0
- Patienten mit wenig (initialkariösen) Läsionen = 1 bis 2
- Patienten mit mäßig vielen (initialkariösen) Läsionen = 2,1 bis 9,9
- Patienten mit vielen (initialkariösen) Läsionen = $\geq 9,9$

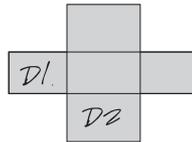
b) Die Verschlechterungen des D-Indexes: Eine Verschlechterung beschreibt zum Beispiel die Entwicklung einer D1-Läsion zu einer D2-Läsion (D1→D2) oder D2→D3. Der DS-Index aus dem „Summary of findings“ (D1-D4) wurde bei jedem Patienten berechnet und zwischen der ersten und letzten Visiten verglichen, um Veränderungen im Sinne von höheren DS-Werten bei Studienabschluss festzustellen.

	Randomisation No.: 000	Visit No. 3
	Patient Initials <input type="text"/>	After 3 months ± 2 weeks
Study No.: P305-R-EG04		

Caries index according to modified DMFS



b = buccal
d = distal
m = mesial
o = oral
occl = occlusal



In this example, there is a white spot < 2 mm (D1) on the distal surface of this tooth and another WSL > 2 mm (D2) on the oral surface of this tooth.

Please document the tooth status of this patient with this (modified) DMFS-scheme using the following abbreviations for the surfaces of interest (b, d, o, m and occl):

- X excluded from the analysis (missing tooth, fluorosis, orthodontic band, etc.)
- 0 sound
- D1 white spot < 2 mm
- D2 white spot > 2 mm
- D3 cavitation
- D4 cavitation deep into dentin
- M missing due to caries
- F filled

Summary of findings

Number of lesions D1 _____
 Number of lesions D2 _____
 Number of lesions D3 _____
 Number of lesions D4 _____
 Number of lesions M _____
 Number of fillings _____

27	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	37
26	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	36
25	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	35
24	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	34
23	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	33
22	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	32
21	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	31
11	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	41
12	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	42
13	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	43
14	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	44
15	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	45
16	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	46
17	b	o	occl	m	d	b	o	occl	m	d	47

Abbildung 6: Dokumentationsbogen zur Erfassung des modifizierten DMFS-Index

6.6.3 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Der API [58] wurde eingesetzt, um eine einfache klinische Kontrolle der Mundhygiene zu ermöglichen. Der API eignet sich besonders zur Instruktion und Motivation der Patienten. Vor Bestimmung des API wird die Plaque mit einem Revelator angefärbt. In der vorliegenden Studie wurde Mira-2-Ton® Lösung (Miradent) als Revelator verwendet. Beim API werden die Interdentalräume im ersten und dritten Quadranten von oral und im zweiten und vierten Quadranten von bukkal beurteilt. Die Interdentalräume zwischen 11-21 und 31-41 werden nicht beurteilt.

Die Beurteilung geschieht wie folgt: keine Plaque = 0, Plaque = 1

Anschließend errechnet sich der API nach folgender Formel:

$$\text{API [\%]} = \frac{\text{Summe der Befunde aller Approximalflächen} * 100}{\text{Gesamtzahl der Approximalflächen}}$$

Bewertung des Approximalraum-Plaque-Index (API)

API < 25	sehr gute Mundhygiene
25 – 35	gute Mundhygiene
35 – 70	mäßige Mundhygiene
70 – 100	unzureichende Mundhygiene

Ziel unserer Mundhygienemaßnahmen ist ein API von weniger als 35 % (gute bzw. sehr gute Mundhygiene).

6.6.4 Die Mundhygienegewohnheiten

Das Mundhygieneverhalten wurde durch eine Befragung ermittelt. Zu jeder Visite – also im Abstand von 3 Monaten – wurden die Fragebögen von den Prüffärzten auf der Basis einer strukturierten Befragung (Abb. 7, Seite 55) ausgefüllt. Nach folgenden Angaben zur Häufigkeit der Mundhygiene und zur Verwendung von Fluoriden wurden die Patienten gefragt:

- Häufigkeit des Zähneputzens: niemals, weniger als einmal täglich, einmal täglich, zweimal täglich, mehr als zweimal täglich?
- Häufigkeit der Anwendung einer Fluoridzahnpaste: niemals, weniger als einmal täglich, einmal täglich, zweimal täglich, mehr als zweimal täglich?

- Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Zahnseide: niemals, einmal wöchentlich, manchmal, oft, täglich, mehr als einmal täglich?
- Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Bürstchen: niemals, einmal wöchentlich, manchmal, oft, täglich, mehr als einmal täglich?
- Häufigkeit der Anwendung einer Spüllösung: niemals, weniger als einmal täglich, einmal täglich, zweimal täglich, mehr als zweimal täglich?

Im Falle der Anwendung einer Spüllösung:

1. Enthält die Mundspüllösung Fluorid: ja, nein?
 2. Enthält die Mundspüllösung Chlorhexidin: ja, nein?
- Häufigkeit der Anwendung eines Fluoridgels: niemals, weniger als einmal wöchentlich, mehr als einmal wöchentlich?
 - Häufigkeit der Zahnreinigung: niemals, einmal wöchentlich, manchmal, oft, täglich, mehr als einmal täglich?

Gewichtete Mundhygienegewohnheiten: In der vorliegenden Studie wurden für die Häufigkeit der Mundhygienegewohnheiten Scores gebildet, um die häusliche Pflege der Probanden und deren Einfluss auf die Karieszunahme besser beurteilen zu können. So wurden die Angaben zur Häufigkeit des Zähneputzens, der Zungenreinigung und zur Verwendung von Zahnseide, Interdentalbürstchen sowie Spüllösung unterschiedlich gewichtet:

- niemals = 1
- weniger als einmal wöchentlich, einmal wöchentlich = 2
- einmal täglich, oft = 3
- zweimal täglich, täglich = 4
- mehr als zweimal täglich, mehr als einmal täglich = 5

Die Antworten der Patienten zu ihren Mundhygienegewohnheiten wurden pro Visite gewichtet und die resultierende Gewichtung wurde pro Patient über alle Visiten gemittelt. Dadurch erhielt man einen „Mundhygienewert“ für jeden Patient für die gesamte Studie. Die Summe aller gewichteten Angaben zur häuslichen Mundpflege wurde für jede Gruppe ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten bei jeder Visite gesetzt und miteinander verglichen (Abb. 48, Seite 103).

Auf der Basis dieser Werte wurden die Patienten Mundhygienekategorien zugeordnet (Abb. 24, Seite 83):

- Die Patienten des Quartils mit den niedrigsten Mundhygienescores erhielten das Prädikat „Patienten mit schlechten Mundhygienegewohnheiten“.
- Als „Patienten mit mäßigen Mundhygienegewohnheiten“ wurden die mittleren 50 % der Mundhygienescores eingestuft.
- Die Patienten des Quartils mit dem höchsten Mundhygienescores erhielten das Prädikat „Patienten mit guten Mundhygienegewohnheiten“.

	Randomisation No.: 000	Visit No. 3 After 3 months ± 2 weeks
	Patient Initials <input type="text"/>	
Study No.: P305-R-EG04		

Oral hygiene

Oral hygiene habits
Please ask the patient the following questions:

How often do you brush your teeth? never twice daily
 less than once daily more than twice daily
 once daily

How often do you use dental floss? never every other day
 once per week daily
 less than every other day more than once per day

How often do you use interdental brushes? never every other day
 once per week daily
 less than every other day more than once per day

How often do you use fluoride toothpaste? never twice daily
 less than once daily more than twice daily
 once daily

How often do you use an oral rinse? never twice daily
 less than once daily more than twice daily
 once daily

→ Fluoride? yes no

How often do you use a fluoride gel? never
 less than once per week
 more than once per week

How often do you use a tongue cleaner? never every other day
 once per week daily
 less than every other day more than once per day

Abbildung 7. Fragebogen zu Visit No. 3 als Beispiel für die Erfassung der Mundhygienegewohnheiten.

6.6.5 Patientencompliance

Die Patientenmitarbeit wurde anhand des Wiegens der ausgehändigten Tuben alle sechs Wochen überprüft. Die Patienten sollten einmal wöchentlich mit etwa 0,5 g Test- oder Kontrollgel ihre Zähne putzen. Somit sollte die verwendete Gelmenge (Reduktion des Tubengewichts) alle drei Monate zirka 6 g betragen. Die verwendete Produktmenge wurde pro Patient über den Studienzeitraum gemittelt. Dadurch erhält man einen „Verbrauchswert“ für jeden Patient für die gesamte Studie. Wie bei den Mundhygienegewohnheiten wurden die Verbrauchswerte aller Patienten berücksichtigt und zur Einschätzung der Compliance Quartile gebildet. Die Patientencompliance wurde darauf basierend in 3 Kategorien eingeteilt:

- schlechte Mitarbeit = geringer Verbrauch des Gels (die 25 % der Patienten mit dem geringsten Verbrauch)
- mäßige Mitarbeit = mäßiger Verbrauch des Gels (die mittleren 2 Quartile)
- gute Mitarbeit = hoher Verbrauch des Gels (die 25 % der Patienten mit dem höchsten Verbrauch)

6.6.6 Bissflügelaufnahmen

Die Bissflügelaufnahmen wurden zur Bestimmung eines Endpunkts (neue oder ausgedehntere approximale Läsion) herangezogen (Abb. 8, Seite 57).

Die Aufnahmen wurden zur Basisuntersuchung und alle zwölf Monate, das heißt zur ersten, fünften und neunten Untersuchung, angefertigt.

Als Läsionskategorien wurden 4 Penetrationsgrade (R1-R4) differenziert [76]:

- R1 = Schmelzkaries in der äußeren Hälfte
- R2 = Schmelzkaries in der inneren Hälfte
- R3 = Dentinkaries in der äußeren Hälfte und
- R4 = Dentinkaries in der inneren Hälfte

Zusätzlich wurde die Anzahl gesunder Zahnflächen registriert (Grad 0). Die Approximalflächen, die aufgrund einer Überlagerung nicht beurteilbar waren, wurden ebenfalls erfasst (Grad X).

Bei sichtbaren kariesfreien Approximalflächen zum Beispiel bei lückigem Gebiss oder infolge einer Extraktion, wurde kein Röntgenbild angefertigt, es sei denn, es bestand eine sichtbare Läsion, deren Tiefe nur radiologisch einzuschätzen war.



GABA

Randomisation No.: **023** Visit No. I
Baseline

Patient Initials

Study No.: P305-R-EG04

Radiographs

Have bite wing X-rays been taken? yes no

If NO, please indicate the reason below.

4

Name of examiner: _____

d	occl	m	R3
---	------	---	----

d = distal
occl = occlusal
m = mesial

In this example, there is a demineralisation in the outer half of dentin (R3) on the occlusal surface of this tooth (corresponding to D3-cavitation).

Please document the tooth status of this patient with this (modified) DMFS-scheme using the following abbreviations for the surfaces of interest (d, occl and m):

R1 corresponds to D1 = demineralisation outer half of enamel
 R2 corresponds to D2 = demineralisation inner half of enamel
 R3 corresponds to D3 = demineralisation outer half of dentin
 R4 corresponds to D4 = demineralisation inner half of dentin

Summary of X-ray findings

No findings _____

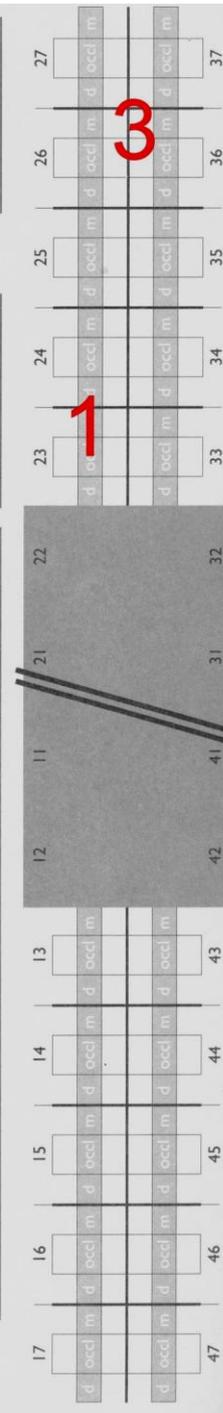
Number of surfaces R1 _____

Number of surfaces R2 _____

Number of surfaces R3 _____

Number of surfaces R4 _____

2



Version February 10, 2006
Page 9 of 73

Abbildung 8: Baseline-Dokumentationsbogen (Case Report Form [CRF]) zur Erfassung der erhobenen Daten

6.7 Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse (englisch adverse events, AEs) sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (serious adverse events, SAEs) wurden für alle Probanden während der Teilnahme an der Studie dokumentiert. Damit werden alle Befindlichkeitsstörungen sowie Krankheitssymptome bezeichnet, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Therapie mit Arzneimitteln unabhängig von einer möglichen Kausalität beobachtet werden. Die Aufzeichnung enthält eine Einschätzung des Prüfarztes zum Zusammenhang mit der Behandlung sowie zur Ausprägung des Ereignisses.

Alle unerwünschten Ereignisse gelten als schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich sind, zum Tod oder zu schwerwiegender Behinderung führen oder einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen.

7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden auf Dokumentationsbögen (Case Report Form [CRF]) und zum Teil in den Patientenakten erfasst. Die CRFs wurden danach vom Monitor anhand der Patientenakten kontrolliert bzw. überwacht und anschließend zur Datenerfassung und -analyse an gwd consult (Mühlheim am Main) geschickt und erneut mittels Datenmanagementsoftware DMSys Version 5.3 (Sigmasoft International, USA) bezüglich Vollständigkeit und Logikfehlern geprüft.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistiksoftwareprogramm SPSS® Version 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) von IBM (International Business Machines Corporation, New York, USA).

Die Ergebnisdarstellung erfolgte zunächst deskriptiv. Quantitative Merkmale wurden anhand von Median, Quartilen, Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung beschreibend dargestellt. Zu qualitativen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Alle Beschreibungen wurden separat für beide Gruppen sowie für die einzelnen Untersuchungstermine ermittelt.

Die Inzidenz der White-Spot-Läsionen (Endpunkte) und der Zeitpunkt des Auftretens dieser Läsionen zwischen den Patientengruppen wurden verglichen, um die Wirksamkeit des Testproduktes im Behandlungsverlauf primär zu überprüfen.

Als Arbeitshypothese wurde angenommen, dass durch die Anwendung von elmex® gelée die Häufigkeit des Auftretens von White-Spot-Läsionen bzw. der Endpunkte in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden kann sowie das Auftreten der Karies zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt als in der Kontrollgruppe.

Mittels Ereignis-Zeit-Analysen (engl. survival analysis, time-to-event analysis) [123] wurde die Arbeitshypothese statistisch getestet. Die resultierenden Überlebensfunktionen (eng. survival functions) wurden mittels des Log-Rank-Tests zwischen den beiden Gruppen verglichen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, die zur Verwerfung der Null-Hypothese führte, wurde auf $\leq 5\%$ festgesetzt. Somit kann bei einem p-Wert $< 0,05$ davon ausgegangen werden, dass die beiden untersuchten Gruppen einen signifikanten Unterschied zueinander aufweisen und die Null-Hypothese verworfen werden muss.

Die Abschätzung der Behandlungswirksamkeit wurde mit dem 95%igen Vertrauensintervall vorgenommen.

Die Zahl der Probanden (Teilnehmer) basierte auf folgender Annahmen: Wenn die Stichprobengröße von 157 ($n = 157$) pro Gruppe in beiden Zentren (siehe Vorwort) (und die Gesamtanzahl der Ereignisse mindestens 53 beträgt), resultiert bei $p < 0,05$ und zweiseitigem Log-Rank-Test für Gleichheit der Überlebenskurven eine Power von 80 %, um den Unterschied zwischen einer Gruppe mit einem Anteil von 75 % zum Zeitpunkt t und einer Gruppe 2 mit einem Anteil von 87,5 % zum Zeitpunkt t (eine konstante Risiko-Ratio von 2,154) zu erkennen.

Zusätzlich zu der Primäranalyse (time-to-event analysis), die die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Auftretens von Endpunkten (White-Spot-Läsionen) kombiniert zwischen den Gruppen vergleicht, wurde die Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten zwischen den beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) verglichen.

Die Veränderungen der Werte des modifizierten DMFS-Indexes für die beiden Gruppen wurden auf zwei Arten verglichen:

- Der Vergleich der Häufigkeit von Verschlechterungen des DS-Index (engl. Deteriorations) mittels Chi-Quadrat-Tests [27]
- Der Vergleich des gewichteten DMFS-Index zwischen Test- und Kontrollgruppe mittels t-Tests [27]

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Kovariaten zu Behandlungsbeginn (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Gebisszustand, Mundhygienegewohnheiten, Compliance und API) mit dem Auftreten von Endpunkten wurde der Chi-Quadrat-Test für die Gesamtstrichprobe (beide Zentren: Berlin und Jerusalem) herangezogen. Das heißt, dass die statistischen Tests für das Zentrum Berlin für die oben genannten Kovariaten nicht berechnet wurden.

Die Analyse der Sicherheitsbewertung des Testpräparats umfasst die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse (AEs, SAEs) sowie den möglichen Zusammenhang mit der Behandlung mittels exaktem- χ^2 -Test nach Fisher.

7.1 Die Datenanalysen

Drei Analysen wurden für die drei folgenden Patientengruppen durchgeführt:

- **Patientengruppe gemäß Protokoll (Per-Protocol (PP)-Population)**

Diese Gruppe besteht aus jedem randomisierten Studienteilnehmer, der das Test- oder Placeboprodukt bekommen hat.

Probanden mit großen Protokollverletzungen (z. B. hinsichtlich der Einschluss- und/oder Ausschlusskriterien) wurden von dieser Gruppe ausgeschlossen. Die Wirksamkeitsanalyse (PP-Analyse) wurde an dieser Population durchgeführt.

• **Patientengruppe gemäß der Behandlungsabsicht (Intent-to-Treat (ITT)-Population)**

Sie besteht aus jedem randomisierten Studienteilnehmer, der mindestens an einer Untersuchung teilnahm und demzufolge eine Dosis des Test- oder Placeboprodukts erhielt. Sie schließt alle Patienten ein, unabhängig von Protokollverletzungen und/oder vorzeitiger Studienbeendigung.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse (ITT-Analyse) basiert auf dieser Gruppe, die die Per-Protokoll-Patienten umfasst.

• **Sicherheitsdatensatz (Safety-Data-Set)**

Die Patienten der Sicherheitsanalyse umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Test- oder Placeboprodukts erhalten haben.

Diese Gruppe umfasste die Intent-to-Treat-Patienten.

7.2 Protokollverletzungen

Protokollverletzungen müssen nach ihrem Einfluss auf die statistischen Analysen differenziert werden:

- Protokollverletzungen, die die Auswertung der Wirksamkeit bzw. der Sicherheit des Testproduktes unmöglich machen:
 - Das Testprodukt wurde dem Patienten nicht ausgehändigt und demzufolge nicht benutzt
 - Der Patient wurde nicht randomisiert, da er ungeeignet für die Studie war (nach Screening)
- Protokollverletzungen, die die Auswertung der Wirksamkeit des Testproduktes nicht zulassen, aber die Auswertung der Sicherheit erlauben:
 - Das Testprodukt wurde ausgehändigt aber dessen Anwendung war mit großer Unsicherheit behaftet.

• Protokollverletzungen, die sowohl die Sicherheitsanalyse als auch die Auswertung der Wirksamkeit des Testproduktes gemäß dem Intent-to-Treat-Prinzip (ITT), jedoch nicht gemäß Per-Protocol(PP)-Prinzip, erlauben:

- Einnahme unerlaubter Medikamente über eine lange Zeit (mehr als einmal pro Tag und länger als eine Visite) (vgl. Seite 44).
- Weniger als 10 Zähne wurden beklebt (vgl. Kapitel 6.2.1, Seite 42).
- 10 Zähne wurden nicht innerhalb von 11 Wochen beklebt.
- Vorzeitige Beendigung der Studie

8 Ergebnisse

8.1 Probandenverteilung

An der vorliegenden Studie nahmen in Berlin insgesamt 159 Patienten teil. Diese Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt: 80 (50,3 %) in der Kontrollgruppe und 79 (49,7 %) in der Testgruppe.

Für die Sicherheitsanalyse wurde nur ein Patient aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen, da das Placebogel einem Patient nicht ausgehändigt wurde (Protokollverletzung 1) (Tab. 5).

Zusätzlich wurden zwei Patienten aus der Kontrollgruppe von der Studie ausgeschlossen, da das Placebogel ausgehändigt aber von den Patienten nicht benutzt wurde (Protokollverletzung 2), so dass die Daten von 156 Patienten für die Intent-to-Treat-Analyse (ITT) bzw. die primäre Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden (Tab. 5). Insgesamt sank aber die Patientenrate, die für die Wirksamkeitsanalyse (Per Protocol, PP) geeignet war, im Untersuchungszeitraum auf 79,2 % (82,3 % der Test- und 76,3 % der Kontrollgruppe) (Tab. 5).

	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 80)		Gesamt (n = 159)	
	n	%	n	%	n	%
randomisierte Patienten	79	100	80	100	159	100
Patienten der Sicherheitsanalyse	79	100	79	98,8	158	99,4
Intent-to-treat (ITT)-Patienten	79	100	77	96,3	156	98,1
Per Protocol (PP)-Patienten	65	82,3	61	76,3	126	79,2

Tabelle 5: Zahl und Prozentsatz der Patienten, die für die verschiedenen Datenanalysen auswertbar waren.

Die Gründe für das Ausschließen von 20,8 % der Patienten von der PP-Analyse sind in Tabelle 4 dargestellt. Der häufigste Grund (bei 43,3 % aller ausgeschlossenen Patienten) lag in der Einnahme von unerlaubten antibakteriell wirkenden und/oder fluoridhaltigen Präparaten über lange Zeit (mehr als einmal pro Tag für länger als eine Visite), die zu falschpositiven Ergebnisse führen könnten.

	Testgruppe (n = 14)		Kontrollgruppe (n = 16)	
	n	%	n	%
Einnahme unerlaubter Medikamente über lange Zeit	10	71,4	3	18,8
Das Testprodukt wurde nie zum Wiegen mitgebracht	2	14,3	3	18,8
Abbruchkriterium: unzureichende Kooperation	0	0	1	6,3
Abbruchkriterium: Rücknahme der Einwilligung	1	7,1	3	18,8
Mindestens 10 Zähne wurden beklebt- aber nicht innerhalb von 11 Wochen	0	0	2	12,5
Das Testprodukt wurde häuslich nie angewendet	0	0	2	12,5
Schwangerschaft	1	7,1	0	0
Umzug in eine andere Stadt	0	0	1	6,3
Sohn eines Prüfarztes	0	0	1	6,3

Tabelle 6: Gründe für das Ausschließen von Patienten aus der PP-Analyse

Der Ausschluss von 30 Patienten für die Per-Protocol-Analyse (PP-Analyse) (Tab. 6) hatte bei der Auswertung keinen erkennbaren Einfluss auf die Ergebnisse. Die Ergebnisse waren bei den Patientengruppen, die Intent-to-Treat-Analyse als auch bei jener, die nach Per-Protocol-Analyse beurteilt wurden, gleich. Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit nur die Ergebnisse der Hauptanalyse bzw. Intent-to-Treat-Analyse (ITT) dargestellt.

8.2 Daten der Basisuntersuchung

8.2.1 Probandenbeschreibung

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 159 Patienten teil. Die Daten von drei Patienten aus der Kontrollgruppe wurden, wie schon erwähnt von der Hauptanalyse (Intent-to-Treat-Analyse) ausgeschlossen, da zwei Patienten das Placebogel nie benutzt haben und einem Patient das Placebogel nicht ausgehändigt wurde (Protokollverletzungen 1 und 2), so dass primär die Daten von 79 und 77 Patienten in der Test- bzw. Kontrollgruppe ausgewertet wurden. Der Alters-Medianwert aller Patienten zum Zeitpunkt der Bracketplatzierung betrug 14,0 Jahre, wobei der jüngste Studienteilnehmer 10 und der älteste 53 Jahre alt war. Das Alter von 50 % der Probanden lag zwischen 13 und 18 Jahren (Interquartilbereich) (Tab. 7).

	Testgruppe (n = 79)	Kontrollgruppe (n = 77)	Gesamt (n = 156)
Mittelwert	18	16	17
Standardabweichung	8	7	8
Minimum	11	10	10
25er Perzentil	13	13	13
Median	14	14	14
75er Perzentil	20	16	18
Maximum	53	53	53

Tabelle 7: Altersverteilung des Probandengutes zu Beginn der Studie

76 Patienten waren weiblich, 80 Patienten waren männlich (Tab. 8). In der Testgruppe waren mehr männliche Patienten als in der Kontrollgruppe. Entsprechend überwogen die weiblichen Patienten in der Kontrollgruppe.

Geschlecht	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
männlich	45	57,0	35	45,5	80	51,3
weiblich	34	43,0	42	54,5	76	48,7

Tabelle 8: Geschlechtsverteilung des Probandengutes zu Beginn der Studie

Das Patientengut bestand hauptsächlich aus kaukasischen Patienten (80,1 %; n = 125). 16 Patienten beziehungsweise 12 Patienten waren orientalischer, bzw. asiatischer Herkunft und 3 Probanden waren dunkelhäutig (Tab. 9).

Ethnische Herkunft	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
Kaukasien	61	77,2	64	83	125	80,1
Orient	8	10,1	8	10,4	16	10,3
Asien	8	10,1	4	5,2	12	7,7
Dunkelhäutig	2	2,5	1	1,3	3	1,9

Tabelle 9: Ethnische Herkunft der Probanden; Verteilung zu Beginn der Studie

Die medizinische Anamnese zeigte, dass 40,4 % aller Studienteilnehmer unterschiedliche Erkrankungen hatten (Tab. 10). Die Mehrzahl dieser Patienten litt an Allergien (35,6 %). 8,0 % respektive 6,9 % aller Probanden hatten Asthma- bzw. Migräne. Seltener waren Neurodermitis, Rückenschmerzen und Schilddrüsenerkrankungen.

Allgemeinerkrankung	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
ja	33	41,8	30	39,0	63	40,4
nein	46	58,2	47	61,0	93	59,6

Tabelle 10: Krankengeschichte der Probanden

Begleitmedikamente wurden in den letzten 30 Tagen vor Beginn der Studie von 20,5 % der Studienteilnehmer (22,8 % der Test- und 18,2 % der Kontrollgruppe) eingenommen. Der orale Gesundheitszustand aller Probanden in der Kontroll- und Testgruppe war unauffällig.

8.2.2 Modifizierter DMFS-Index

Zu Beginn ihrer kieferorthopädischen Behandlung zeigten 40,4 % aller Patienten keine kariösen Läsionen (DS = 0) (Tab. 11). 60,3 % der Patienten wiesen gefüllte Zähne auf. Die Hälfte der Patienten wies mindestens eine D2-Läsion auf. Bei 30,1 % der Probanden waren D1-Läsionen erkennbar und bei 6,4 % sowie 0,6 % der Patienten wurden Kavitationen diagnostiziert (D3, D4). Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden,

wurden nicht angelegte Zähne sowie aus kieferorthopädischen Gründen extrahierte Zähne in dem M-Wert nicht erfasst. Zu Studienbeginn lagen zwischen den Probanden der Test- und Kontrollgruppe keine relevante Unterschiede im Kariesstatus vor (Tab. 11). Hier ist anzumerken, dass ein Patient mehrere Läsionstypen aufweisen konnte und die Gesamtzahl folglich $> 100\%$ ist.

Patienten	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
ohne D-Befund	34	43,0	29	37,7	63	40,4
≥ 1 D1-Läsion	24	30,4	23	29,9	47	30,1
≥ 1 D2-Läsion	38	48,1	42	54,5	80	51,3
≥ 1 D3-Läsion	5	6,3	5	6,5	10	6,4
≥ 1 D4-Läsion	1	1,3	0	0,0	1	0,6
≥ 1 fehlender Zahn	0	0,0	0	0,0	0	0,0
≥ 1 gefüllter Zahn	47	59,5	47	61,0	94	60,3

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse des modifizierten DMFS-Index zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Die Abbildungen 9 bis 12 in Form von Box-Whisker-Plots zeigen, wie viele Läsionen vom Typ D1 bis D4 und Füllungen bei den Patienten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung vorlagen. Die 47 Studienteilnehmer mit D1-Läsionen (vgl. Tabelle 11) hatten zu Behandlungsbeginn im Median zwei D1-Läsionen (Abb. 9).

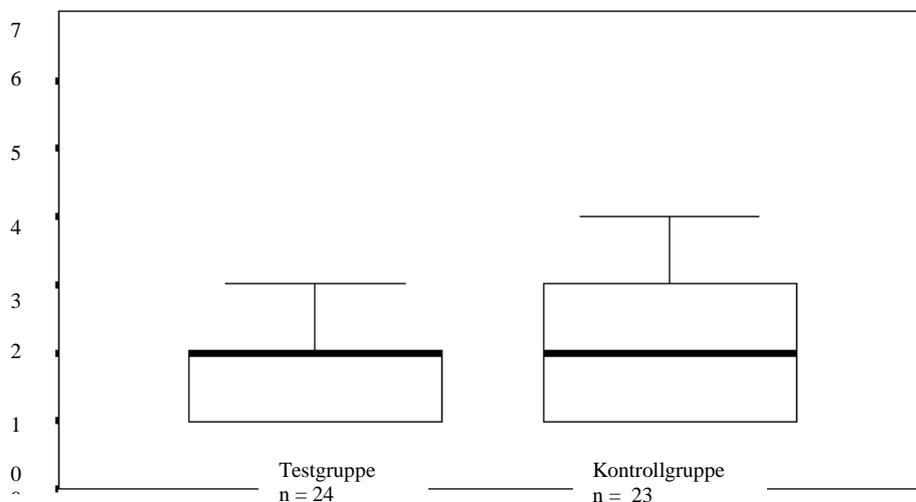


Abbildung 9: Der Anzahl der D1-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D1-Läsion aufwiesen.

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung wurden bei den 80 Patienten mit mindestens einer D2-Läsion im Median drei D2-Läsionen diagnostiziert; 2,5 D2-Läsionen in der Testgruppe und 3 in der Kontrollgruppe (Abb. 10).

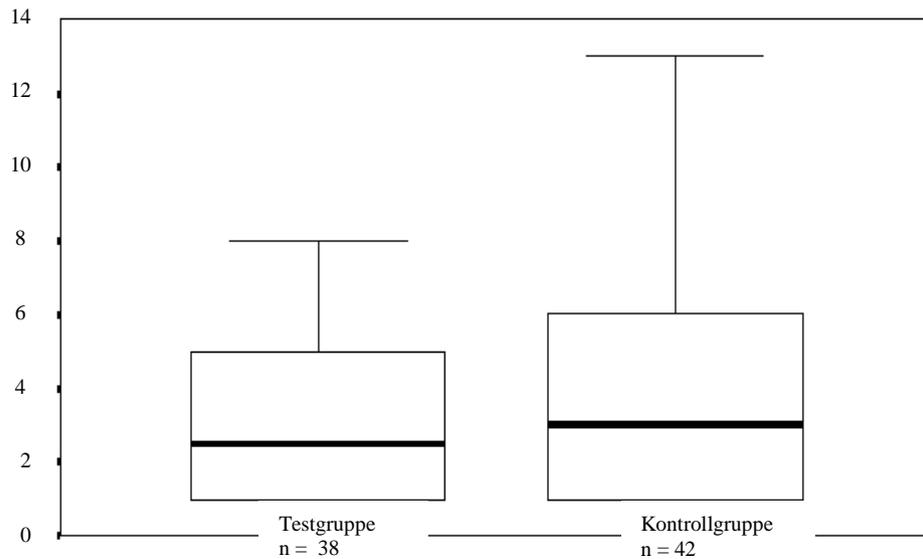


Abbildung 10: Anzahl der D2-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D2-Läsion aufwiesen.

Die Anzahl der D3-Läsionen lag bei den 10 Probanden, die bei der Basisuntersuchung solche Läsionen aufwiesen, zwischen ein und zwei pro Patient in beiden Gruppen (Abb. 11).

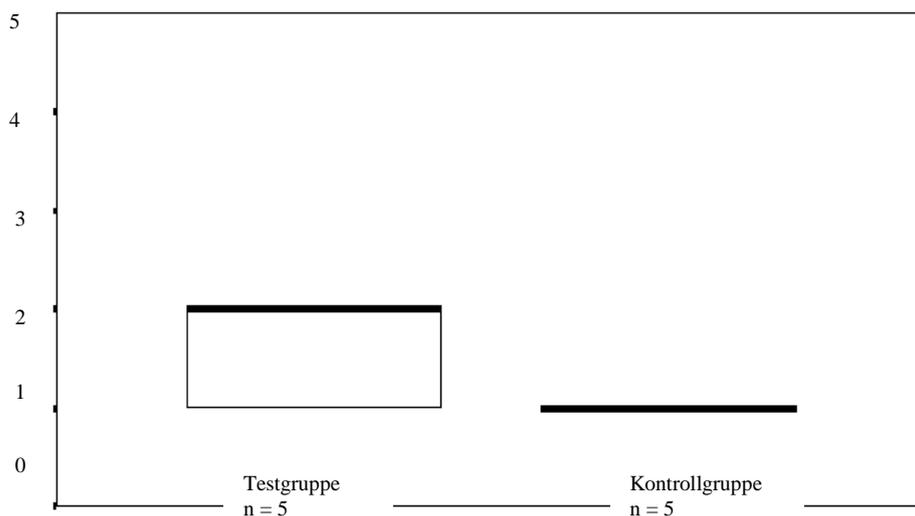


Abbildung 11: Anzahl der D3-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D3-Läsion aufwiesen.

Nur ein Patient wies zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung D4-Läsionen auf. Es handelte sich um einen Patienten der Testgruppe, bei dem zwei D4-Läsionen vorlagen. Abbildung 12 zeigt, dass bei den 94 Patienten, die mindestens 1 Füllung hatten, deren durchschnittliche Zahl 6,5 betrug. Es muss jedoch erwähnt werden, dass okklusale Fissurenversiegelungen bei den Probanden zu den Füllungen gezählt wurden.

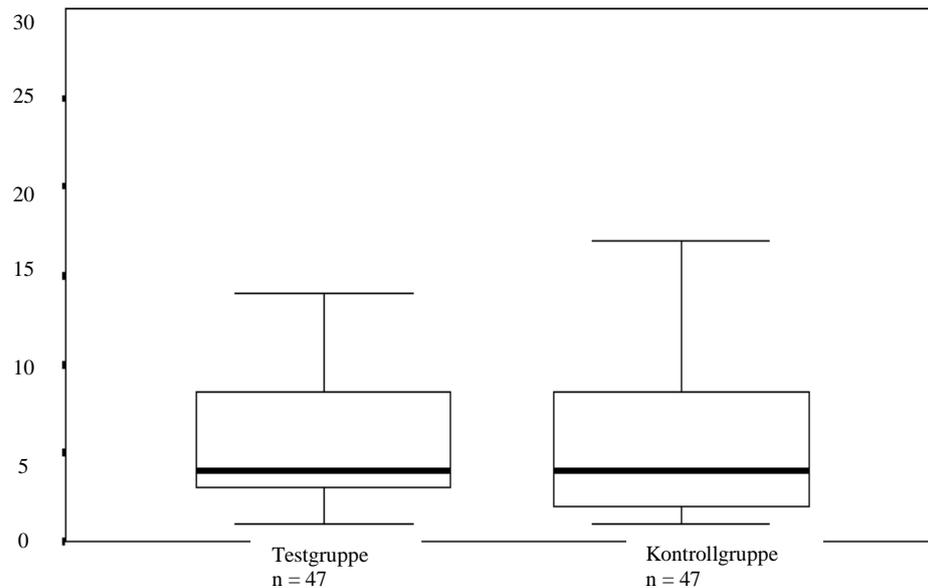


Abbildung 12: Anzahl der gefüllten Flächen pro Patient bei jenen Patienten, die mindestens eine Füllung hatten.

8.2.3 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Der Plaquebefall des Approximalraums aller Studienteilnehmer lag zu Studienbeginn mit einem Median-Wert von 58,0 % in der Kategorie „mäßige Mundhygiene“. 50 % aller Patienten (Interquartilbereich) wiesen API-Index-Werte zwischen 40 % und 70 % auf (Tab. 12).

	Testgruppe (n = 77)	Kontrollgruppe (n = 77)	Gesamt (n = 154)
Mittelwert	57,2 %	56,1 %	56,6 %
Standardabweichung	20,7 %	21,3 %	20,9 %
Minimum	8,0 %	20,0 %	8,0 %
25er Perzentil	42,0 %	36,0 %	40,0 %
Median	58,0 %	55,0 %	58,0 %
75er Perzentil	70,0 %	70,0 %	70,0 %
Maximum	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 12: Approximalraum-Plaque-Index zu Studienbeginn.

8.2.4 Mundhygienegewohnheiten

Das Mundhygieneverhalten der 156 in die Studie inkludierten Patienten wurde zu Studienbeginn und bei den folgenden Untersuchungen erfasst. Dazu wurden die Probanden von den Prüffärzten interviewt und beantwortete 7 Fragen (vgl. Abb. 7, Seite 55). Zu Beginn der Studie putzte die Mehrzahl der Patienten (87,2 %) zweimal täglich ihre Zähne mit fluoridhaltiger Zahnpasta. Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Putzverhaltens nicht (Tab. 13 und 14).

Häufigkeit des Zähneputzens	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	0	0	0	0	0	0
weniger als einmal täglich	2	2,5	0	0	2	1,3
einmal täglich	2	2,5	4	5,2	6	3,8
zweimal täglich	68	86,1	68	88,3	136	87,2
mehr als zweimal täglich	7	8,9	5	6,5	12	7,7

Tabelle 13: Häufigkeit des Zähneputzens zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung

Häufigkeit der Anwendung einer Fluoridzahnpasta	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	0	0	1	1,3	1	0,6
weniger als einmal täglich	2	2,5	1	1,3	3	1,9
einmal täglich	2	2,5	4	5,2	6	3,8
zweimal täglich	68	86,1	68	88,3	136	87,2
mehr als zweimal täglich	7	8,9	3	3,9	10	6,4

Tabelle 14: Häufigkeit der Anwendung einer Fluoridzahnpasta zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Die Hälfte (51,3 %) der Probanden gab an, Zahnseide niemals zu verwenden. Das Gleiche gilt für die Anwendung einer Interdentalbürste (Tab. 15 und 16)

Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Zahnseide	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	37	46,8	43	55,8	80	51,3
einmal wöchentlich	15	19,0	11	14,3	26	16,7
manchmal	13	16,5	6	7,8	19	12,2
oft	4	5,1	8	10,4	12	7,7
täglich	10	12,7	8	10,4	18	11,5
mehr als einmal täglich	0	0,0	1	1,3	1	0,6

Tabelle 15: Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Zahnseide zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Bürstchen	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	37	46,8	43	55,8	80	51,3
einmal wöchentlich	15	19,0	11	14,3	26	16,7
manchmal	13	16,5	6	7,8	19	12,2
oft	4	5,1	8	10,4	12	7,7
täglich	10	12,7	8	10,4	18	11,5
mehr als einmal täglich	0	0,0	1	1,3	1	0,6

Tabelle 16: Häufigkeit der Anwendung einer Interdentalbürste zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Zu Studienbeginn verwendeten ein 22,8 % der Testgruppe und 13 % der Kontrollgruppe Mundspüllösungen (Tab. 17). Von den 28 Patienten, die eine Spüllösung verwendeten, haben zwölf bzw. neun Patienten mit „Listerine“ respektive „Meridol“ gespült.

Häufigkeit der Anwendung einer Spüllösung	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 79)		Gesamt (n = 79)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	60	75,9	67	87,0	127	81,4
weniger als einmal täglich	10	12,7	2	2,6	12	7,7
einmal täglich	5	6,3	5	6,5	10	6,4
zweimal täglich	3	3,8	2	2,6	5	3,2
mehr als zweimal täglich	0	0,0	1	1,3	1	0,6
Angabe fehlt	1	1,3	0	0,0	1	0,6

Tabelle 17: Häufigkeit der Anwendung einer Spüllösung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Fluoridspüllösungen wurden von 14 Patienten verwendet (Tab. 18), eine Chlorhexidin-Spüllösung nur von einem Patienten (Tab. 19).

Fluorid	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
ja	10	55,6	4	40,0	14	50,0
nein	6	33,3	6	60,0	12	42,9
Angabe fehlt	2	11,1	0	0,0	2	7,1

Tabelle 18: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, mit einer Fluoridlösung zu spülen.

Chlorhexidin	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
ja	1	5,6	0	0,0	1	3,6
nein	15	83,3	10	100	25	89,3
Angabe fehlt	2	11,1	0	0,0	2	7,1

Tabelle 19: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, mit einer Chlorhexidinlösung zu spülen.

27,9 % bzw. 22,1 % der Probanden aus der Test- bzw. Kontrollgruppe putzten ab und zu mit einem Fluoridgel (Tab. 20).

Häufigkeit der Anwendung von Fluoridgel	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	54	68,4	59	76,6	113	72,4
weniger als einmal wöchentlich	21	26,6	16	20,8	37	23,7
mehr als zweimal wöchentlich	1	1,3	1	1,3	2	1,3
fehlende Angabe	3	3,8	1	1,3	4	2,6

Tabelle 20: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, ein Fluoridgel zu verwenden.

Eine Zungenreinigung wurde laut Befragung von 25 % der Studienteilnehmer durchgeführt (Tab. 21).

Häufigkeit der Zungenreinigung	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
niemals	61	77,2	56	72,7	117	75,0
einmal wöchentlich	4	5,1	9	11,7	13	08,3
manchmal	1	1,3	0	0	1	0,6
oft	3	3,8	3	3,9	6	3,8
täglich	8	10,1	7	9,1	15	9,6
mehr als einmal täglich	2	2,5	2	2,6	4	2,6

Tabelle 21: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, eine Zungenreinigung durchzuführen.

8.2.5 Bissflügelaufnahmen

Bei 18 Patienten (11,5 %) wurden keine Bissflügelaufnahmen angefertigt; 6 (7,6 %) aus der Testgruppe und 12 (15,6 %) aus der Kontrollgruppe (Tab. 22). Der Hauptgrund dafür war, dass einige Patienten zu Beginn der Behandlung ein lückiges Gebiss hatten, so dass die Approximalräume einsehbar waren. Wegen der Strahlenbelastung lehnten einige Eltern das Röntgen ihrer Kinder ab. Diese Kinder wurden aber von der Studie nicht ausgeschlossen.

Wurden Bissflügelaufnahmen angefertigt?	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)		Gesamt (n = 156)	
	n	%	n	%	n	%
ja	73	92,4	65	84,4	138	88,5
nein	6	07,6	12	15,6	18	11,5

Tabelle 22: Angaben zur Zahl und zum Prozentsatz der Patienten, bei denen im Rahmen der Basisuntersuchung Bissflügelaufnahmen angefertigt wurden.

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchung zusammengefasst. Bei 42,0 % der Patienten (n = 138) wurde den Approximalflächen im Röntgenbild der Grad R zugeordnet. Am häufigsten wurde eine Radioluzenz im Schmelz (R1, R2) diagnostiziert. Bei 80 Patienten wurden keine Kariesläsionen beobachtet. Manche Patienten zeigten mehrere R-Läsionstypen.

	Testgruppe (n = 73)		Kontrollgruppe (n = 65)		Gesamt (n = 138)	
	n	%	n	%	n	%
kein Befund	40	54,7	40	61,5	80	57,9
R1-Läsionen	31	39,2	16	20,8	47	30,1
R2-Läsionen	14	17,7	12	15,6	26	16,7
R3-Läsionen	7	8,9	7	9,1	14	9,0
R4-Läsionen	0	0,0	1	1,3	1	0,6

Tabelle 23: Ergebnisse der Röntgenbefunde.

Die Abbildungen 13 bis 15 zeigen als Box-Whisker-Plots die Häufigkeitsverteilung der R1-, R2- und R3-Läsionen in der Test- und Kontrollgruppe.

Abbildung 13 zeigt die Häufigkeit der R1-Läsionen bei den 47 Patienten mit R1 Läsionen in der Test- und Kontrollgruppe (Median: 1).

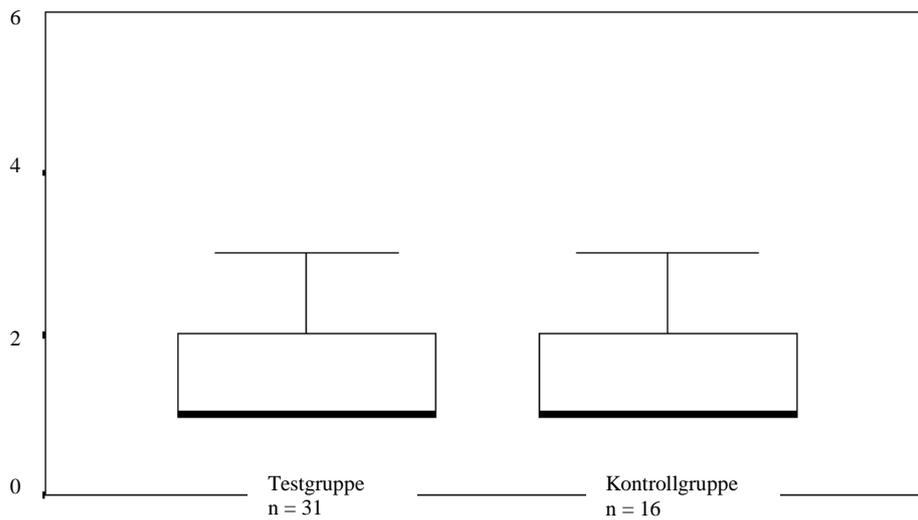


Abbildung 13: Anzahl der R1-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Bei den 26 Probanden mit R2-Läsionen lag die Häufigkeit in beiden Gruppen im Median bei 1 (Abb. 14).

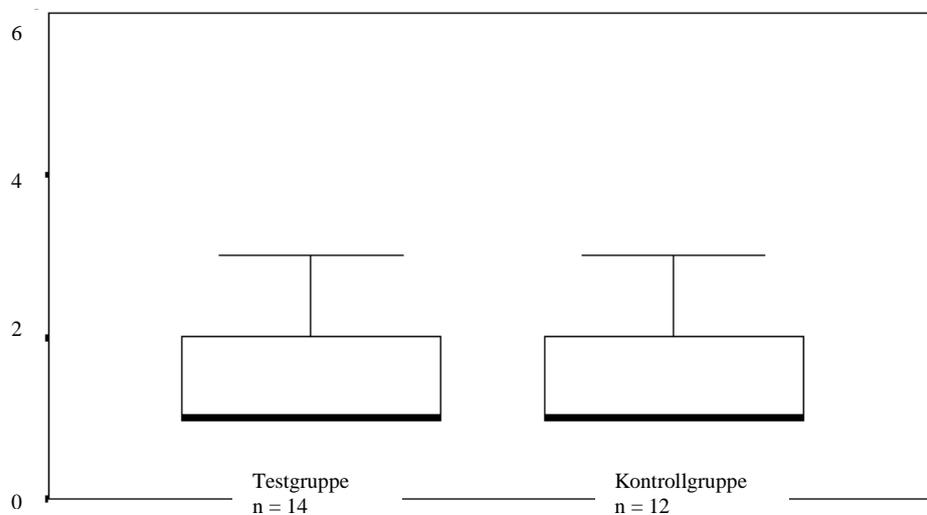


Abbildung 14: Anzahl der R2-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

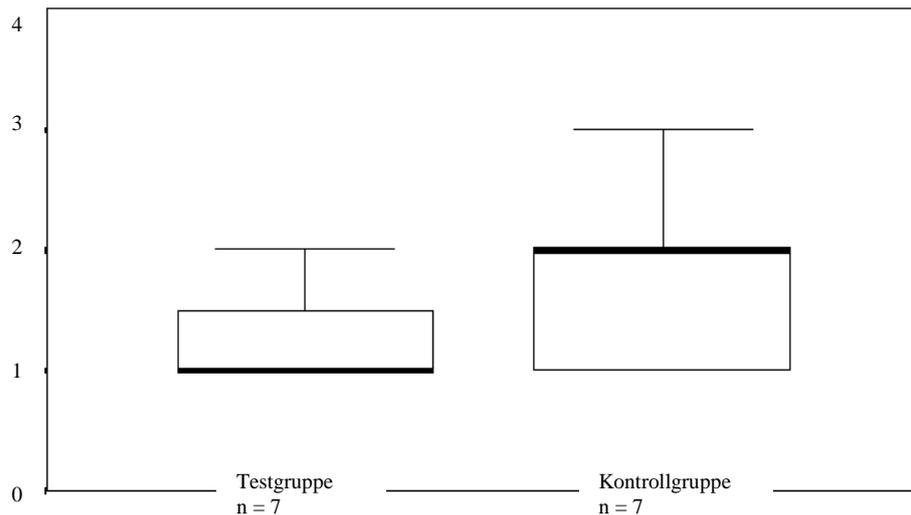


Abbildung 15: Anzahl der R3-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.

Nur ein Patient (Kontrollgruppe) hatte bei der Basisuntersuchung eine R4-Läsion.

8.3 Daten im Behandlungsverlauf

8.3.1 Endpunkte basierend auf den Patienten

8.3.1.1 Auftreten von Endpunkten

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der Patienten in der Test- und Kontrollgruppe, die im Verlauf der Studie ≥ 1 Endpunkt erreicht haben. Von den 156 Patienten, die in die Studie inkludiert wurden, erreichten 66 (42,3 %) mindestens einen Endpunkt, 43,0 % in der Testgruppe und 41,6 % in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,91$).

Das 95 % Vertrauensintervall für das Auftreten von Endpunkten lag in der Testgruppe zwischen 34 und 50 % und in der Kontrollgruppe zwischen 35 und 51 %.

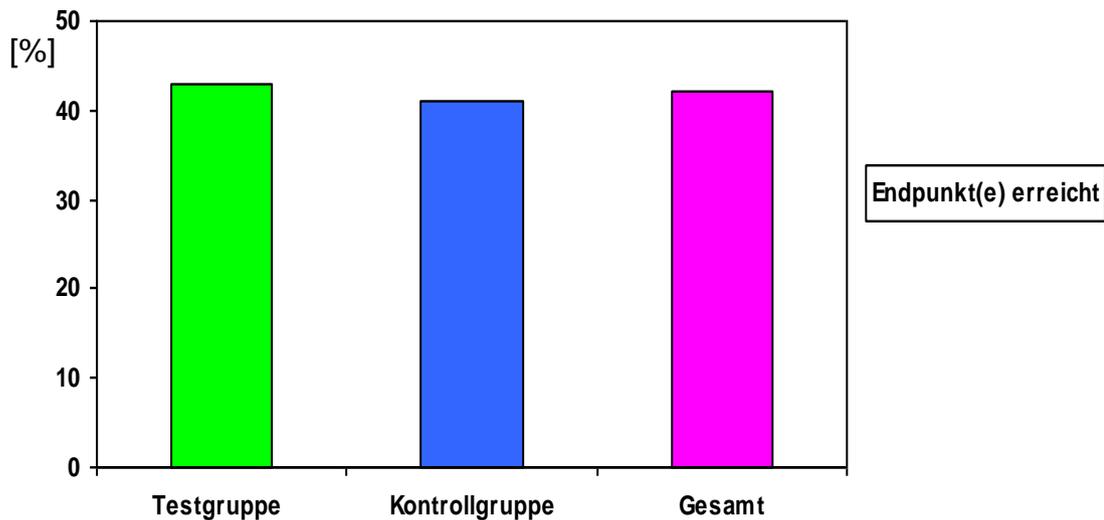


Abbildung 16: Häufigkeit in Prozent, mit der die Patienten in der Test- und Kontrollgruppe mindestens einen Endpunkt erreicht haben.

8.3.1.1.1 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, und ethnischer Herkunft

Von den 156 Studienteilnehmern waren 81 Patienten jünger als 14 Jahre und 75 Patienten waren ≥ 14 Jahre alt. Das Alter zeigt keinen großen Einfluss auf die Zunahme der White-Spot-Läsionen (Endpunkte) bei der Test- und Kontrollgruppe (Abb. 17). Fast 47 % aller Kinder (< 14 Jahre) entwickelten Kariesläsionen, während es bei den Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 14 Jahre) der beiden Gruppen nur 37,3 % waren.

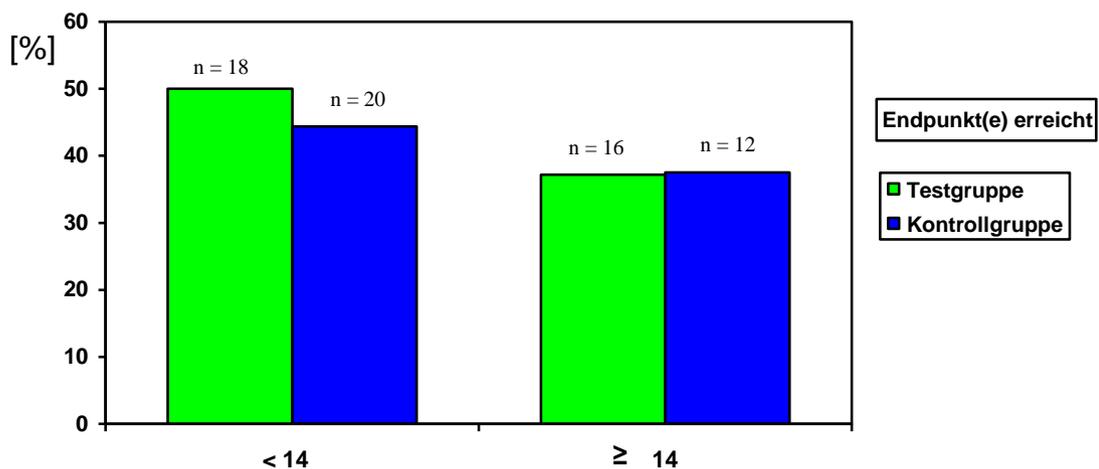


Abbildung 17: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Patientenalter differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.

Die Abbildung 18 zeigt, dass bei 48,8 % ($n = 39$) der 80 männlichen Patienten (Testgruppe: 45, Kontrollgruppe: 35) mindestens ein Endpunkt aufgetreten ist. Bei den 76 weiblichen Patienten (Testgruppe: 34, Kontrollgruppe: 42) waren nur 35,5 % ($n = 27$) mit Karieszunahme zu beobachten. Relevante Unterschiede zwischen der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Geschlecht lagen nicht vor (Abb. 18).

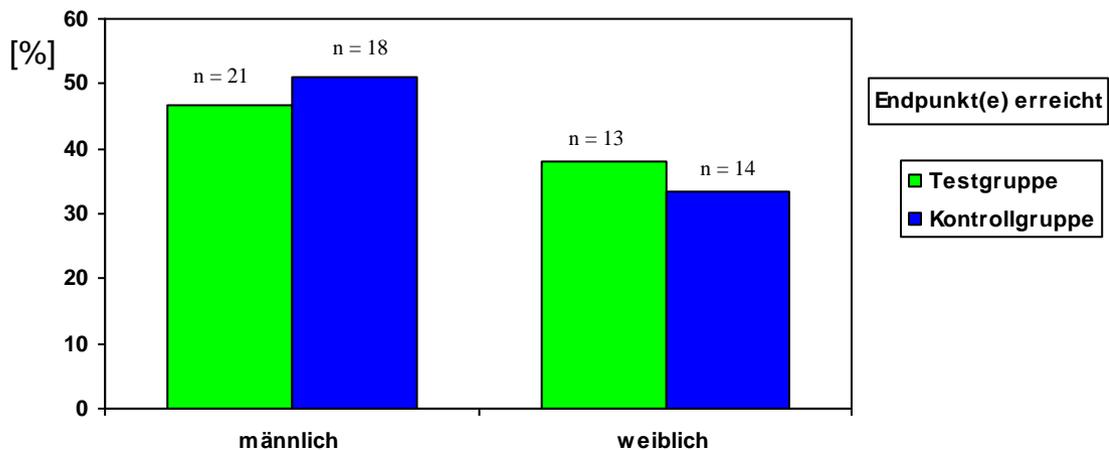


Abbildung 18: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Geschlecht differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.

Abbildung 19 zeigt, dass die ethnische Herkunft der Patienten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hatte. Von den nicht kaukasischen Patienten haben nur 27,8 % in der Testgruppe aber 69,2 % in der Kontrollgruppe mindestens einen Endpunkt erreicht.

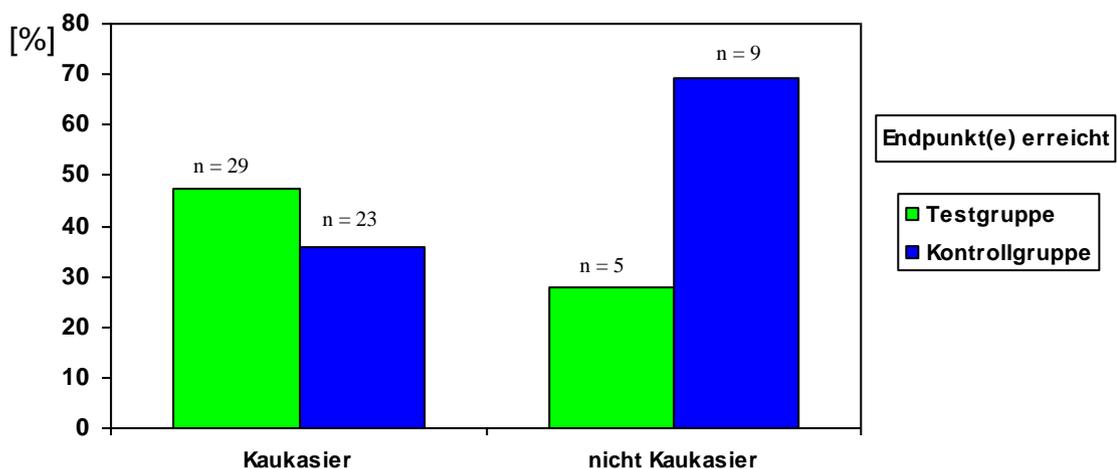


Abbildung 19: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.

8.3.1.1.2 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von D-Kategorien bei Studienbeginn

Die Probanden in der Test- sowie in der Kontrollgruppe, die bei der Basisuntersuchung ohne kariöse bzw. initialkariöse Läsionen waren ($n = 63$), unterschieden sich bezüglich der Karieszunahme (Erreichen eines Endpunktes) stark voneinander (Testgruppe: 41,2 %, Kontrollgruppe: 27,6 %). Zwischen den beiden Gruppen, die bei der Basisuntersuchung bereits kariöse Läsionen (D1-D4) aufwiesen, war der Unterschied gering (Testgruppe: 44,4 %, Kontrollgruppe: 50 %) (Abb. 20).

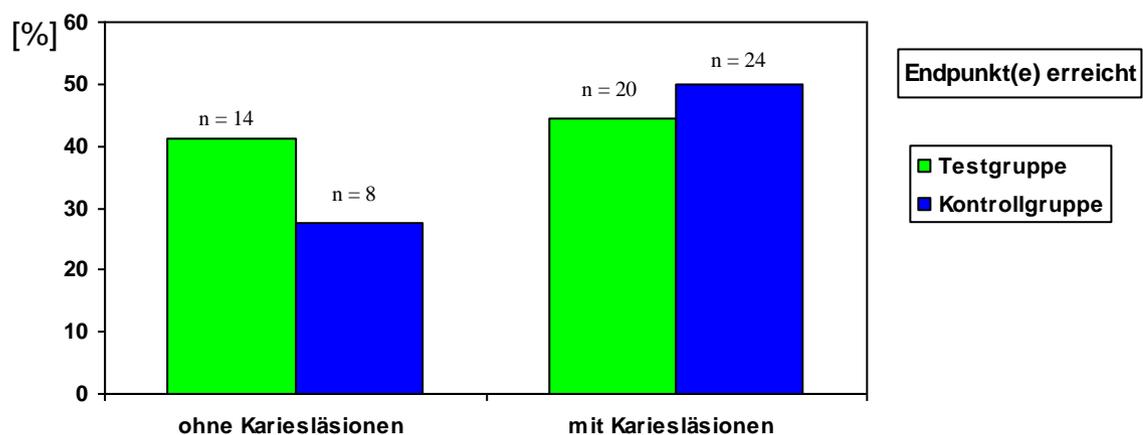


Abbildung 20: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Gebisszustand (Patienten mit Zähnen der Kategorien D1-D4 vs Patienten ohne D1-D4 Läsionen) bei Studienbeginn differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.1.1.3 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Karieszustand bei Studienbeginn

In Kapitel 7.3.1.1.2 wurde eine Schwarz-Weiß-Differenzierung der Karies vorgenommen: keine Karies versus irgendein Ausprägungsgrad von Karies. In diesem Abschnitt wird dem Unterschied Rechnung gezollt, dass das Kariesrisiko bei Patienten mit einer initialkariösen Läsion anders zu bewerten ist als bei einem Patienten mit 5 Kavitäten. Dazu erfolgt eine Einteilung in wenig, mäßig, viel Karies anhand des gewichteten Kariesinkrements (vgl. Seite 51). Die Ergebnisse zeigen keine ausgeprägten Unterschiede bezüglich der Karieszunahme (Erreichen eines Endpunktes) zwischen der Test- und Kontrollgruppe, die zu Studienbeginn wenig Karies (T: 44,4 %, K: 50 %) oder viel

Karies (T: 57,1 %, K: 52,6 %) aufwiesen. Etwas größere aber nicht relevante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Endpunkten lagen aber zwischen der Test- und Kontrollgruppe ohne Karies (T: 41,2 %, K: 27,6 %) sowie mäßiger Karies (Testgruppe: 36,4 %, Kontrollgruppe: 46,2 %) vor (Abb. 21).

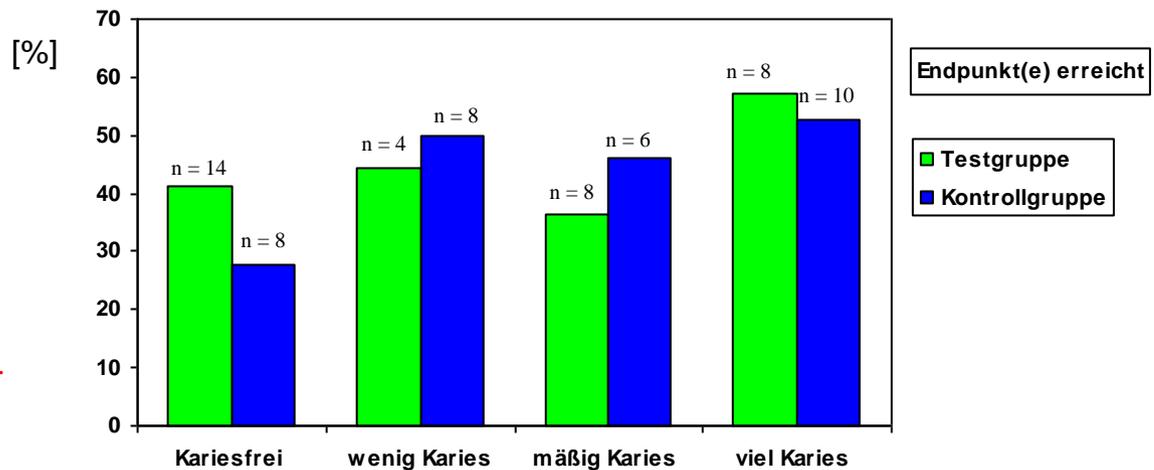


Abbildung 21: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Kariesstatus bei Studienbeginn differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.1.1.4 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom API-Index bei Studienbeginn

Alle Patienten wurden in drei Kategorien eingeteilt:

- $API \leq 38$ % = Patienten mit „guter“ Mundhygiene
- $API 38,1-63,9$ % = Patienten mit „mäßiger“ Mundhygiene
- $API \geq 64$ % = Patienten mit „schlechter“ Mundhygiene

Die vorstehende API-Kategorisierung wurden anhand der 25er und 75er Perzentile bestimmt. Das untere Quartil hatte einen API von ≤ 38 , die mittleren zwei Quartile der Patienten hatten einen API zwischen 38,1 % und 63,9 %. Das obere Quartil der Patienten hatte einen API von ≥ 64 . Abbildung 22 zeigt, dass Mundhygiene negativ mit dem Erreichen eines Endpunktes korreliert ist. Allerdings sind die Unterschiede zwischen den Patienten der Test- und Kontrollgruppe gering. Nur 38 aller Probanden (156) zeigten zu Beginn der Studie eine gute Mundhygiene ($API \leq 38$). Dennoch sind bei 34,2 % (n = 13) der Patienten mit anfänglich guter Mundhygiene Endpunkte aufgetreten; 6 Patienten aus der Testgruppe und 7 aus der Kontrollgruppe. Ein ähnlicher Wert

(33,9 %) wurde bei den Patienten mit mäßiger Mundhygiene beobachtet. Der Zusammenhang zwischen schlechter Mundhygiene und dem Erreichen eines Endpunktes ist offensichtlich, da 56 % der 57 Patienten mit schlechter Zahnpflege mindestens einen Endpunkt erreicht haben.

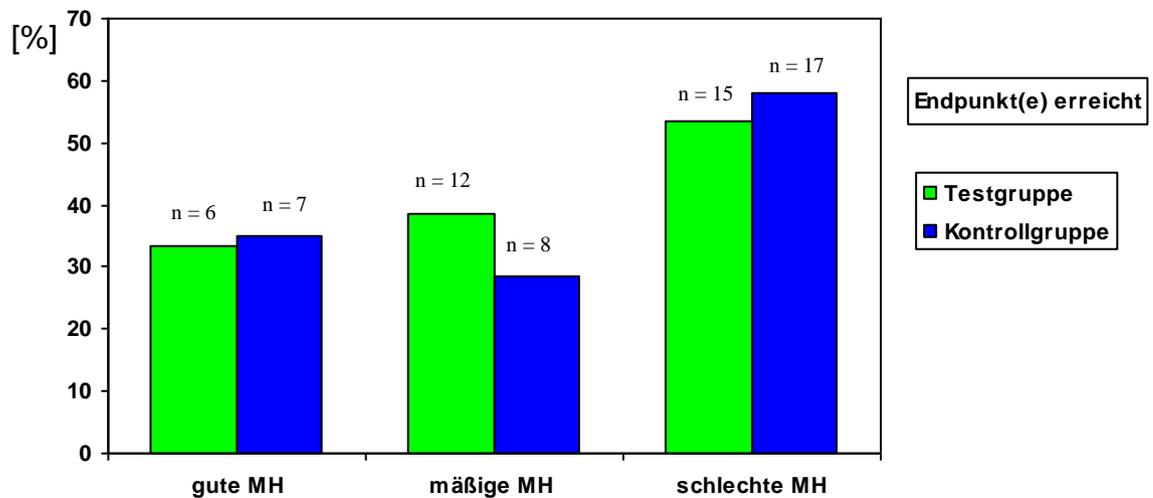


Abbildung 22: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom API-Index differenziert nach Untersuchungsgruppen (MH: Mundhygiene); n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.1.2 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von der Compliance über den Studienzeitraum

Die verwendete Produktmenge wurde pro Patient über den Studienzeitraum gemittelt (siehe Kapitel 5.6.5, Seite 56). Dadurch erhält man für jeden Patienten für die gesamte Studie einen „Verbrauchswert“. Dieser Wert wurde ebenfalls auf der Basis von Quartilen kategorisiert. Die Patientencompliance wurde in 3 Kategorien eingeteilt:

- schlechte Mitarbeit = geringer Verbrauch des Gels (0-5,39 g) (unteres Quartil)
- mäßige Mitarbeit = mäßiger Verbrauch des Gels (5,4-9,69 g) (mittlere Quartil)
- gute Mitarbeit = hoher Verbrauch des Gels ($\geq 9,7$ g) (oberes Quartil)

Abbildung 23 zeigt keine Korrelation zwischen dem Gelverbrauch und dem Auftreten von Kariesläsionen. So zeigten nur 24 Patienten der Testgruppe eine gute Mitarbeit. Davon erreichten 45,8 % während ihrer kieferorthopädischen Behandlung einen Endpunkt. Ein ausgeprägter Unterschied (20 %) zwischen den beiden Gruppen

bezüglich des Karieszuwachses war bei den Patienten mit geringem sowie mit mäßigem Gelverbrauch zu sehen, allerdings ist der absolute Unterschied relativ gering

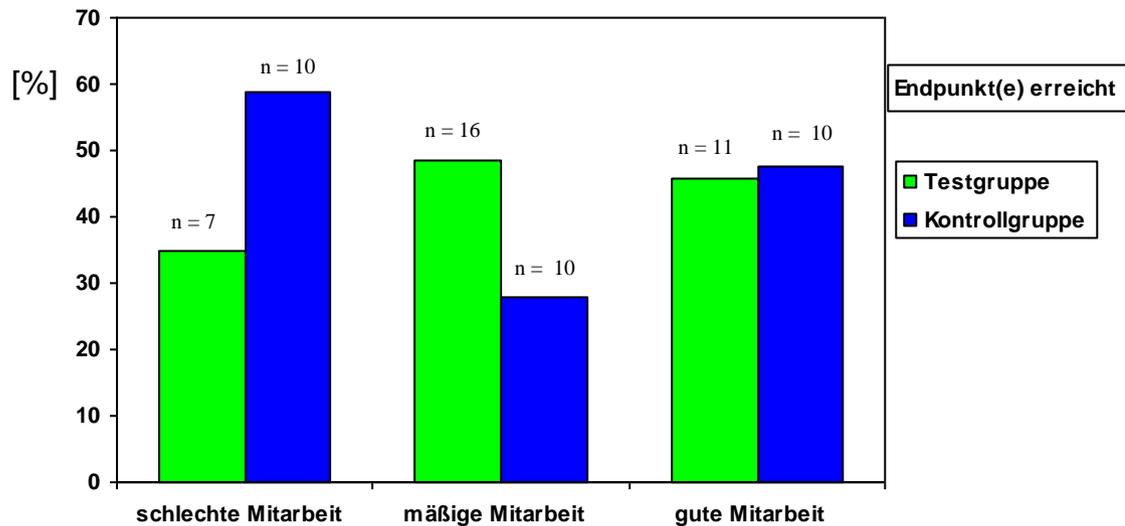


Abbildung 23: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von der Patientencompliance (Gelverbrauch) differenziert nach Untersuchungsgruppen; n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.1.3 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von Mundhygienegewohnheiten über den Studienzeitraum

Die Patienten wurden in drei Kategorien eingeteilt, nachdem ihre Antworten bei jedem Termin anhand ihrer praktizierten Mundhygiene über alle Visiten gewichtet wurden (vgl. Seite 54). So erhält jeder Patient einen „Mundhygienewert“ für die gesamte Studie. Auf der Basis dieser Daten wurden Quartile gebildet und die Mundhygiene wie folgt kategorisiert:

1. Unterstes Quartil (Werte: 5 bis 9,5): Patienten mit schlechten Mundhygienegewohnheiten
2. Mittlere Quartile (Werte: 9,6 bis 11,5): Patienten mit mäßigen Mundhygienegewohnheiten
3. Oberstes Quartil (Werte: 11,6 bis 25): Patienten mit guten Mundhygienegewohnheiten

58 der 156 Studienteilnehmer zeigten gute Mundhygienegewohnheiten. Bei 37,9 % dieser Patienten sind Endpunkte aufgetreten, wobei weniger Patienten in der Kontrollgruppe Endpunkte erreichten als in der Testgruppe (T: 40 % versus K: 22,9 %).

Die Probanden der Test- und Kontrollgruppe, die mäßige Mundhygienegewohnheiten aufwiesen, unterschieden sich bezüglich des Auftretens von Endpunkten über die gesamte Studie fast nicht voneinander. Bei schlechten Mundhygienegewohnheiten sind mehr Endpunkte in der Kontrollgruppe aufgetreten als in der Testgruppe (Abb. 24).

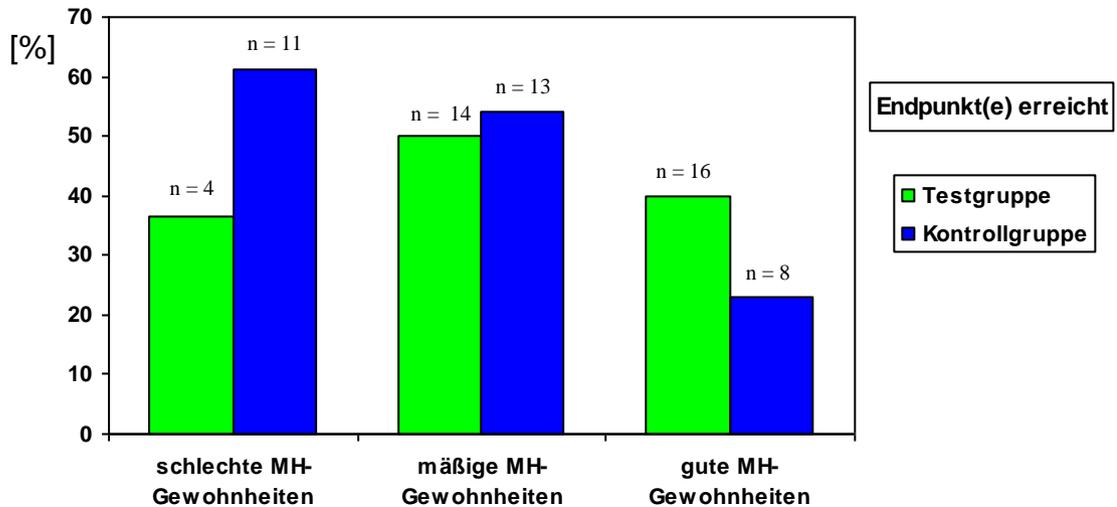


Abbildung 24: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den Mundhygienegewohnheiten (MH-Gewohnheiten); n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.1.4 Anzahl der erreichten Endpunkte pro Patient

Von den insgesamt 66 Studienteilnehmern, die ≥ 1 Endpunkt erreicht haben, wurde bei zwei Dritteln (n = 44) nur ein Endpunkt nachgewiesen (Abb. 25).

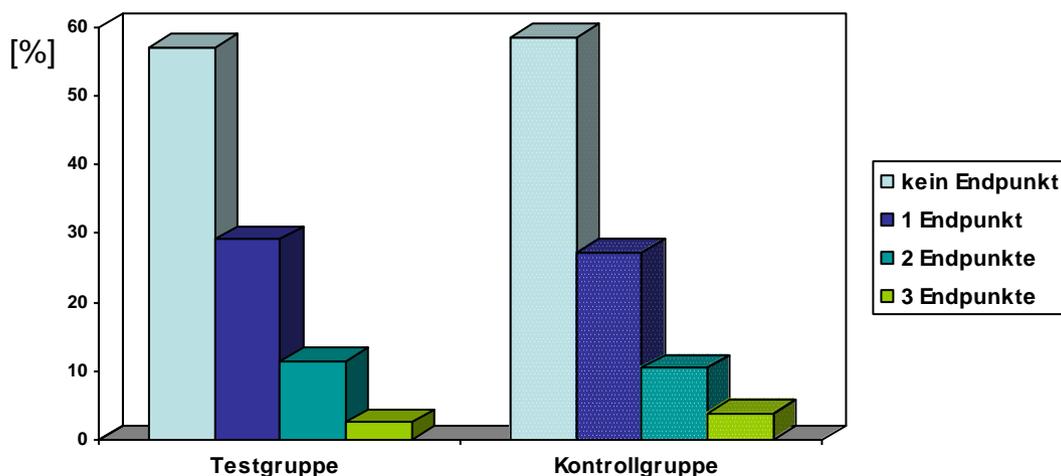


Abbildung 25: Anzahl der Patienten in Prozent, bei denen in der Test- und Kontrollgruppe 0 bis 3 Endpunkte erreicht wurden.

Auftreten von zwei Endpunkten gleichzeitig, die sich auf die gleiche Läsion beziehen, ist nicht auszuschließen.

8.3.1.5 Art der erreichten Endpunkte pro Patient

Abbildung 26 fasst zusammen, wie häufig die verschiedenen Endpunkte in der Test- und Kontrollgruppe erreicht wurden. 62,1 % der Endpunkt-Patienten wiesen eine neue White-Spot-Läsion auf, die in irgendeiner Richtung mehr als 2 mm betrug.

Die Patienten konnten gleichzeitig mehrere Endpunkte erreichen, deshalb wird eine Summe von mehr als 100 % erreicht.

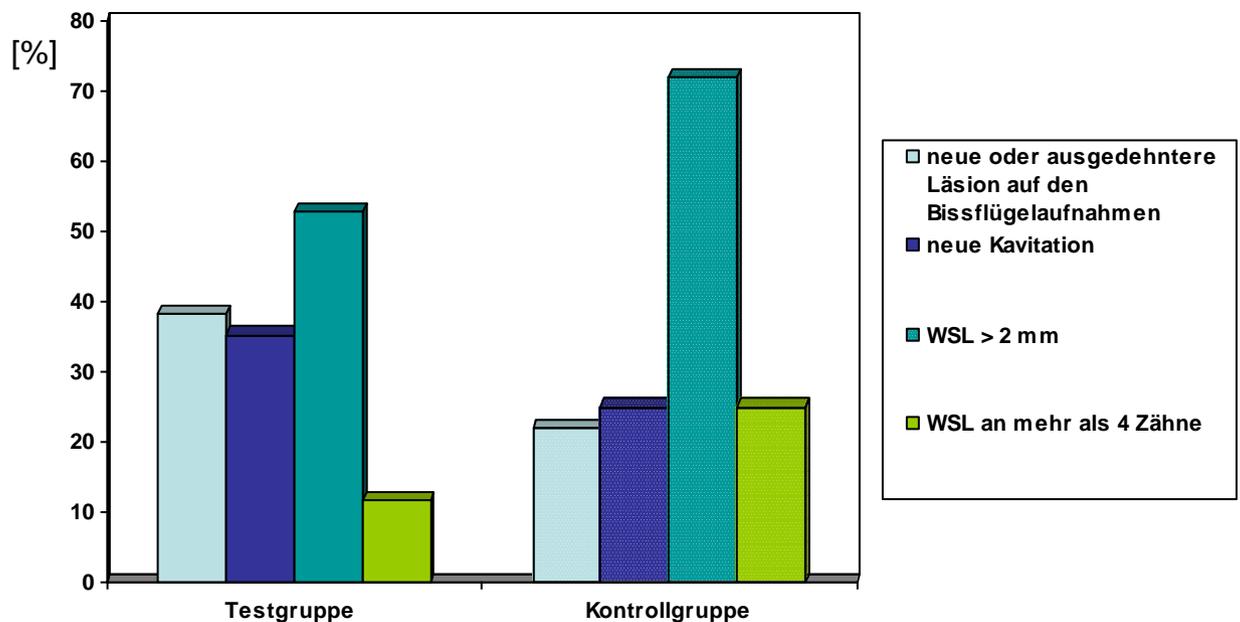


Abbildung 26: Balkendiagramm der Häufigkeit in Prozent, mit der die verschiedenen Endpunkte in der Test- und Kontrollgruppe erreicht wurden.

8.3.1.6 Auftreten von Endpunkten bei den Patienten über den Studienzeitraum

Zirka 50 % der gesamten Endpunkt-Patienten haben die Endpunkte bereits innerhalb des ersten Jahres erreicht. Die Ergebnisse zeigen keinen ausgeprägten Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe. Allerdings zeigten die Patienten in der Testgruppe in den ersten Monaten (< 1 Jahr) weniger Karieszuwachs als in der Kontrollgruppe (Abb. 27).

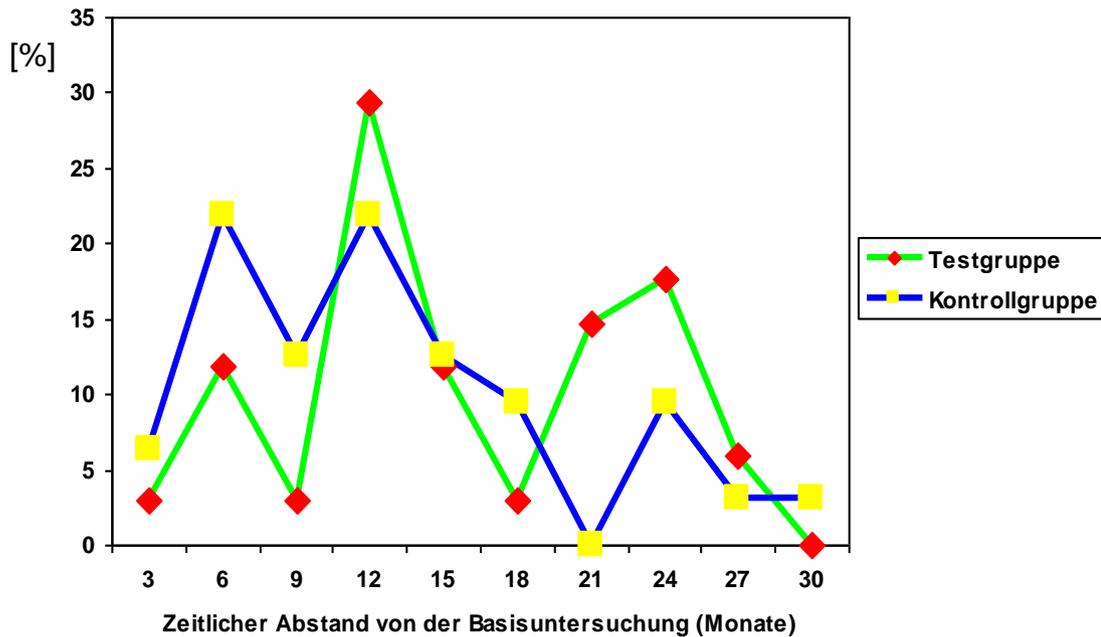


Abbildung 27: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten in Prozent bei den Patienten der Studiengruppen in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Basisuntersuchung.

8.3.1.7 Time-to-event-Analyse

Die Arbeitshypothese bezüglich der Endpunkte wurde mittels Ereignis-Zeit-Analyse (engl. survival analysis, time-to-event analysis) überprüft.

Die resultierenden Überlebensfunktionen wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und mittels des Log-Rank-Tests zwischen den Gruppen verglichen.

Abbildung 28 zeigt die Überlebensfunktionen für das Auftreten der Endpunkte in dem 30-monatigen Studienzeitraum für die Test- und Kontrollgruppe. Die Kurven der beiden Gruppen liegen dicht beieinander mit Vorteilen für die Testgruppe im Zeitraum zwischen 3 und 9 Monaten. Gleichwohl wurde die Arbeitshypothese, dass durch die Anwendung des elmex® gelée das Auftreten von White-Spot-Läsionen bzw. Endpunkten in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden kann, bzw. die Karies erst später auftritt als in der Kontrollgruppe, nicht bestätigt, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Studienzeitraum nachgewiesen wurde (Log-Rank-Test, $p = 0,91$).

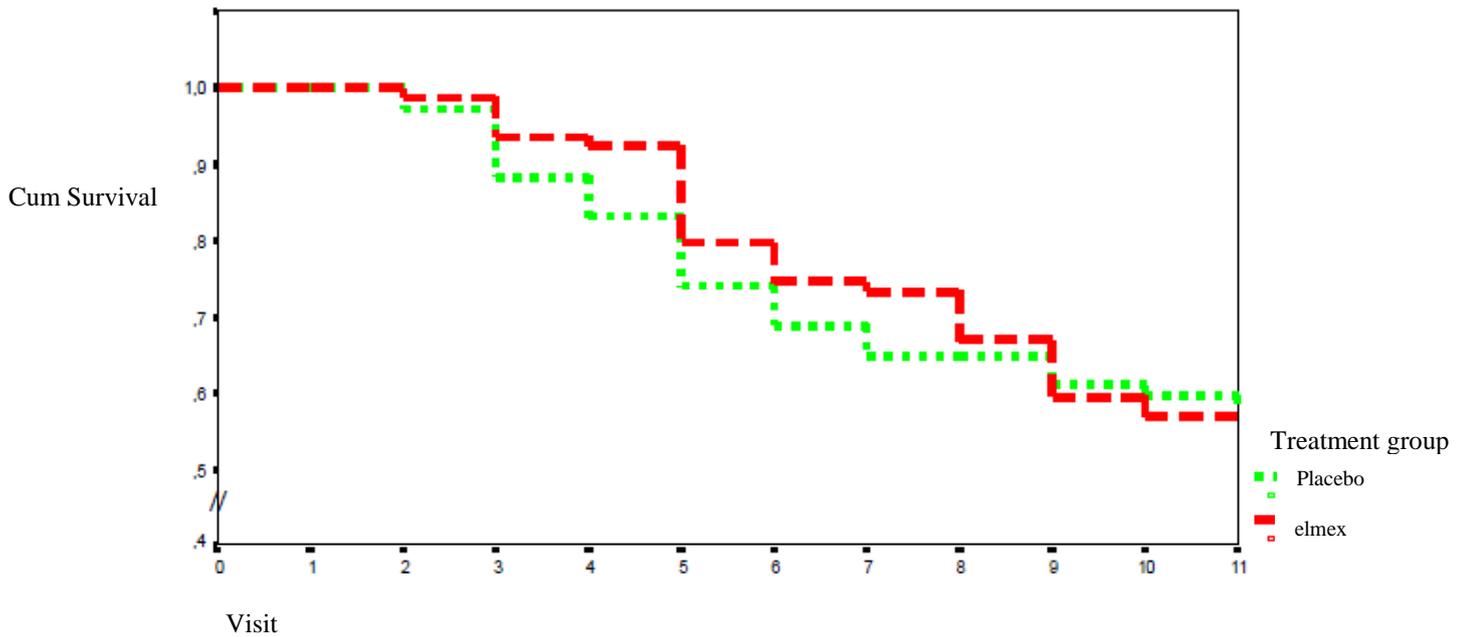


Abbildung 28: Die Überlebensfunktionen für die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Endpunktes im Studienzeitraum in beiden Gruppen.

Tabelle 24 zeigt die durchschnittliche Überlebenszeit (survival time) während des 30-monatigen Beobachtungszeitraums. Die durchschnittliche Überlebenszeit (Zeit bis eine Läsion entstand) betrug 24 Monate. Das 95 % Vertrauensintervall (Intervall, in dem mit 95%iger Wahrscheinlichkeit der Wert für die durchschnittliche Überlebenszeit liegt) liegt zwischen 24 und 27 Monaten.

	Testgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert [Monate]	24	24
Standardfehler [Monate]	0	0
95 % Konfidenzintervall [Monate]	24-27	24-27

Tabelle 24: Überlebenszeit während der Studiendauer in der Test- und Kontrollgruppe.

8.3.2 Endpunkte basierend auf den Zähnen

8.3.2.1 Auftreten von Endpunkten

Von jedem Patienten wurden 28 Zähne untersucht, so dass von den 156 Studienteilnehmer, 4368 Zähne ausgewertet wurden. Bei 2,9 % der 2212 Zähne in der Testgruppe

und 4,0 % der 2156 Zähne in der Kontrollgruppe sind Endpunkte aufgetreten (Abb. 29). Somit zeigten die Zähne der Testgruppe 30 % weniger Endpunkte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

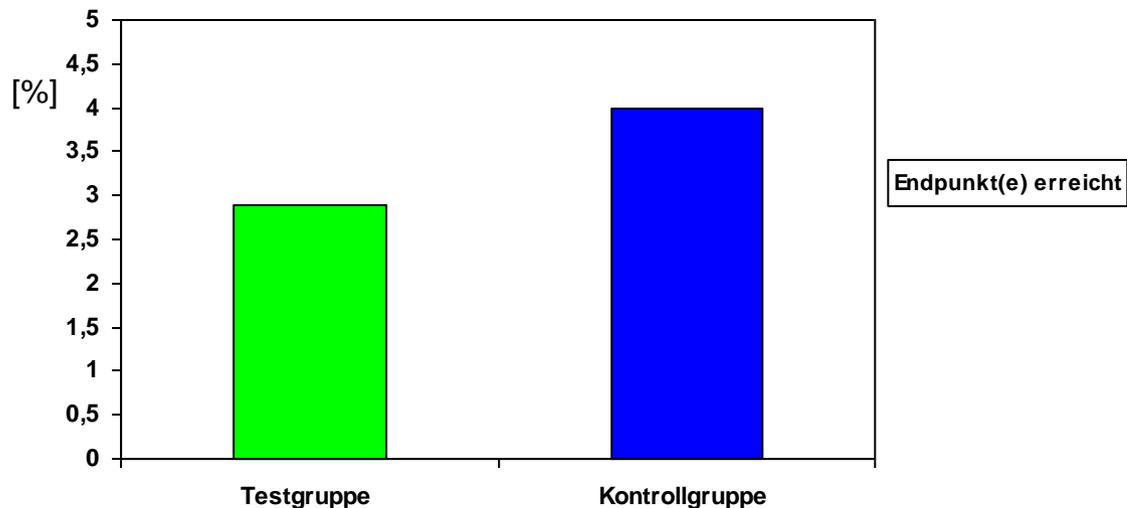


Abbildung 29: Häufigkeit in Prozent, mit der die Zähne in den Untersuchungsgruppen mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.2.1.1 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von Zahnposition

Das Auftreten von Endpunkten an Oberkieferzähnen lag in der Testgruppe bei 3,3 % und in der Kontrollgruppe bei 4,4 %. An unteren Zähnen kam es in der Testgruppe bei 2,4 % der Zähne zu neuen kariösen Läsionen oder einer Vergrößerung bestehender Läsionen gegenüber 3,7 % in der Kontrollgruppe bei (Abb. 30).

Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Endpunkten zwischen dem Oberkiefer und dem Unterkiefer aller Probanden war nicht groß (3,8 % versus 3,1 %).

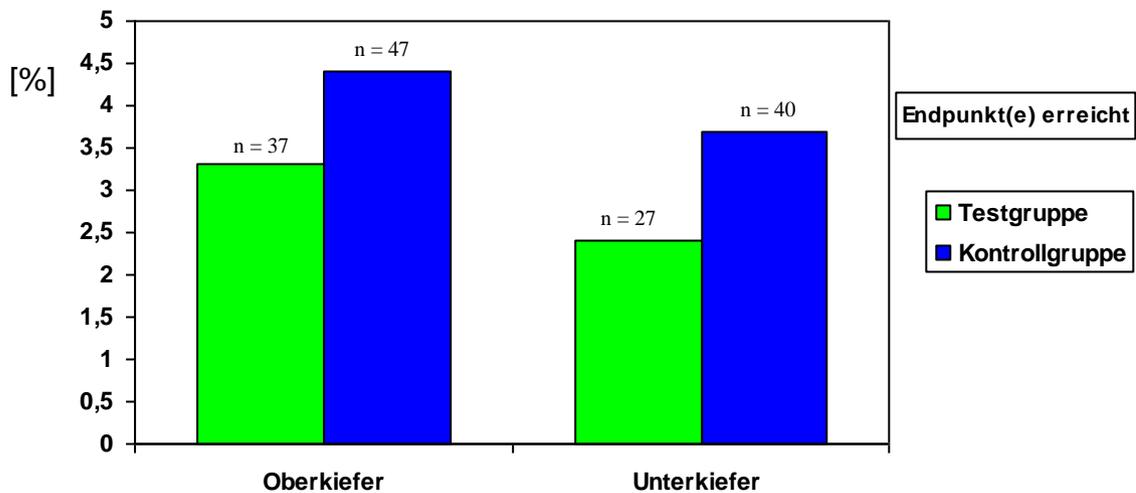


Abbildung 30: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe im Ober- und Unterkiefer; n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

In der Testgruppe entstanden Endpunkte bei 2,2 % der Eckzähne, bei 1,1 % der Schneidezähne, bei 4,1 % der Molaren und bei 3,8 % der Prämolaren.

In der Kontrollgruppe entwickelten 3,6 % der Eckzähne, 5,4 % der Schneidezähne, 2,6 % der Molaren und 4,4 % der Prämolaren (initial) kariöse Läsionen (Abb. 31).

Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Endpunkten zwischen den beiden Gruppen war besonders bei den Schneidezähnen ausgeprägt. So wurden bei 5,4 % der Schneidezähne in der Kontrollgruppe Kariesläsionen festgestellt gegenüber 1,1 % der Schneidezähne in der Testgruppe (Abb. 31).

Die Prämolaren zeigten bei allen Patienten mehr Kariesläsionen (4,1 %) als die anderen Zahntypen (Eckzähne: 2,9 %, Schneidezähne: 3,2 %, Molaren: 3,4 %).

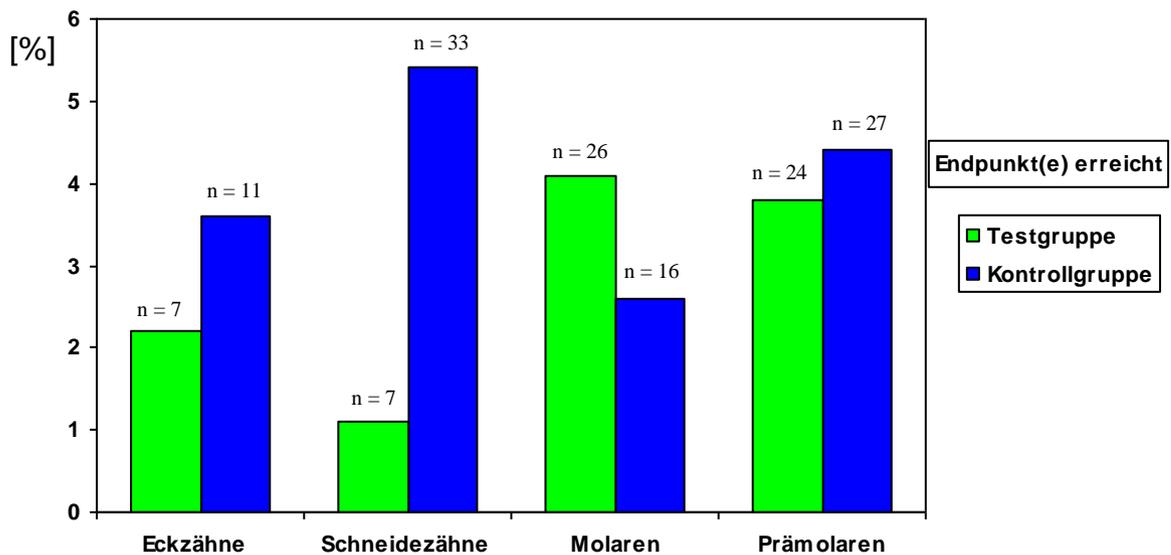


Abbildung 31: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Zahntyp; n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.2.1.2 Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Karieszustand bei Studienbeginn

Eine Einteilung in wenig, mäßig und viel Karies erfolgte anhand des gewichteten Kariesinkrements (vgl. Kap. 6.6.2, Seite 51). Das Auftreten von Endpunkten lag bei den anfänglich Kariesfreien in der Testgruppe bei 2,6 %. In der Testgruppe mit wenig, mäßig und viel Karies waren die Werte 2 % und 2,3 % sowie 5,1 %.

In der Kontrollgruppe lag die Karieszunahme bei den anfänglich kariesfreien Patienten bei 2,3 %. Bei Patienten mit wenig, mäßig und viel Karies lag der Karieszuwachs bei 5,8 % und 4,1 % sowie 5,1 %.

Bei Patienten mit anfänglich wenigen Kariesläsionen sind in der elmex-Gruppe 60 % weniger kariöse Läsionen entstanden als in der Placebogruppe (elmex gelée: 2 %, Placebo: 5,8 %) (Abb. 32). Weiterhin wiesen die Zähne von Patienten mit mäßig viel Karies zu Beginn der Studie mit 4,1 % erkrankten Zähnen in der Placebo-Gruppe mehr als doppelt soviel Endpunkte auf wie die elmex gelée-Gruppe (2,3 %).

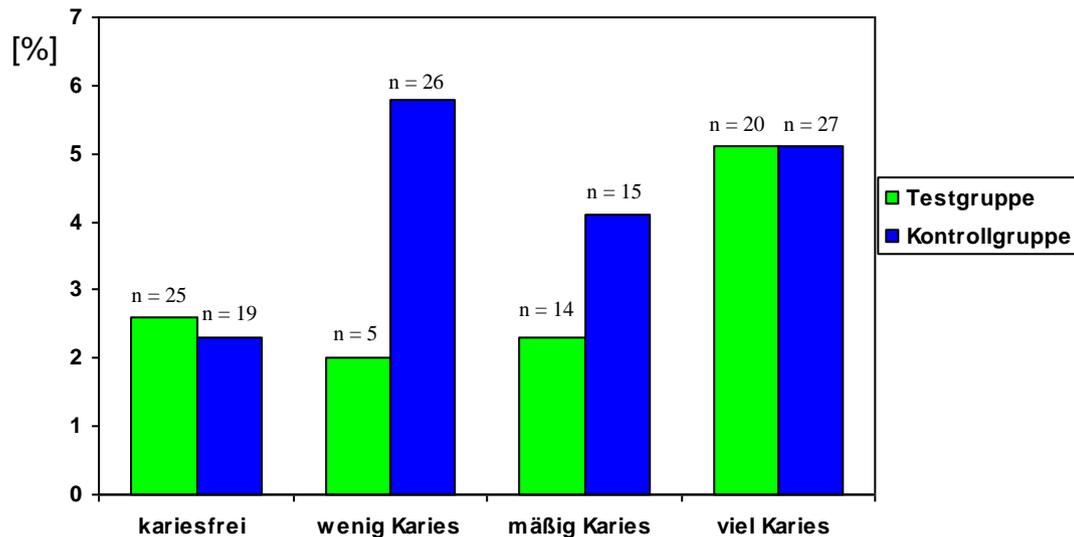


Abbildung 32: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Kariesbefund zu Studienbeginn; n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.2.2 Anzahl der erreichten Endpunkte

Bei den insgesamt 151 Zähne, die ≥ 1 Endpunkt aufwiesen, wurde 193 Endpunkte nachgewiesen. Nur ein Zahn in jeder Gruppe wies drei Endpunkte auf (Testgruppe: 1,6 %, Kontrollgruppe: 1,1 %) (Abb. 33). Die Zähne der Testgruppe zeigten häufiger nur einen Endpunkt und seltener 2 Endpunkte als in der Kontrollgruppe.

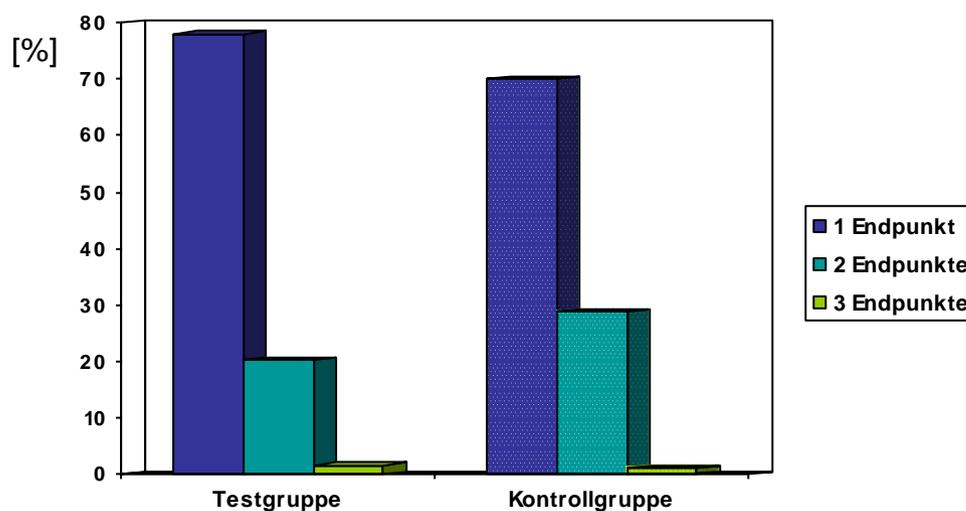


Abbildung 33: Anteil der Zähne in Prozent, bei denen in der Test- und Kontrollgruppe 1 bis 3 Endpunkte erreicht wurden.

8.3.2.2.1 Anzahl der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Ober-, Unterkiefer

Bei den 84 Oberkieferzähnen und 67 Unterkieferzähnen, die während der Studie ≥ 1 Endpunkt aufwiesen, handelte es sich zumeist sowohl in der Testgruppe als auch der Kontrollgruppe nur um 1 Läsion (Abb. 34). Zwei Endpunkte pro Zahn traten in der Kontrollgruppe häufiger auf als in der Testgruppe.

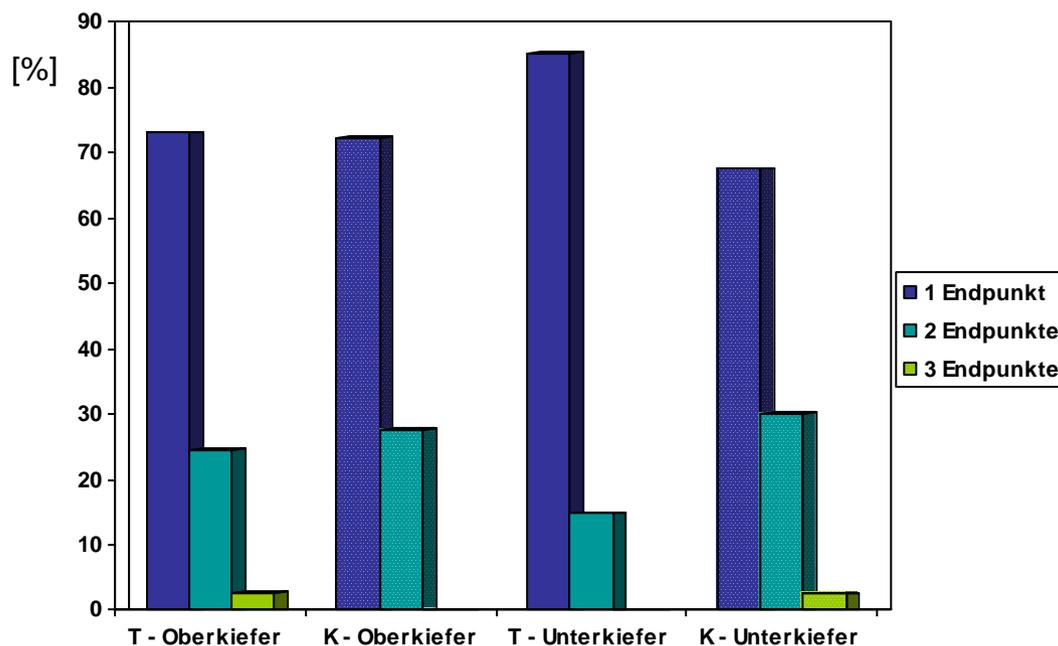


Abbildung 34: Zahl der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Kiefer in der Test- (T) und Kontrollgruppe (K).

Das Auftreten von 3 Endpunkten gleichzeitig wurde nur bei einem Molaren in der Kontrollgruppe und einem Prämolaren in der Testgruppe nachgewiesen. Die Schneidezähne der Testgruppe wiesen im Gegensatz zu den anderen Zahngruppen stets nur einen Endpunkt auf. Die Eckzähne in beiden Gruppen wiesen am häufigsten 2 Endpunkte auf.

8.3.2.2.2 Anzahl der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Karieszustand bei Studienbeginn

Abbildung 35 zeigt, dass fast 30 % (n =14) der Zähne, die \geq Endpunkt erreichten, aus Gebissen mit initial viel Karies in der Test- und der Placebogruppe zwei Endpunkte aufwiesen. Ein noch höhere Anteil für das gleichzeitige Vorliegen von 2 Endpunkten an einem Zahn wurden aber bei Patienten ohne Karies zu Beginn (36,8 %) sowie mit mäßig viel Karies (47,7 %) in der Kontrollgruppe nachgewiesen. Die Zähne von Patienten mit wenig Karies zu Beginn der Studie wiesen am seltensten 2 Endpunkte auf. Deutliche Vorteile (weniger Mehrfach-Endpunkte) für die elmex gelée-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe wurden bei den initial kariesfreien Patienten sowie bei den Patienten mit anfänglich mäßiger Karies festgestellt.

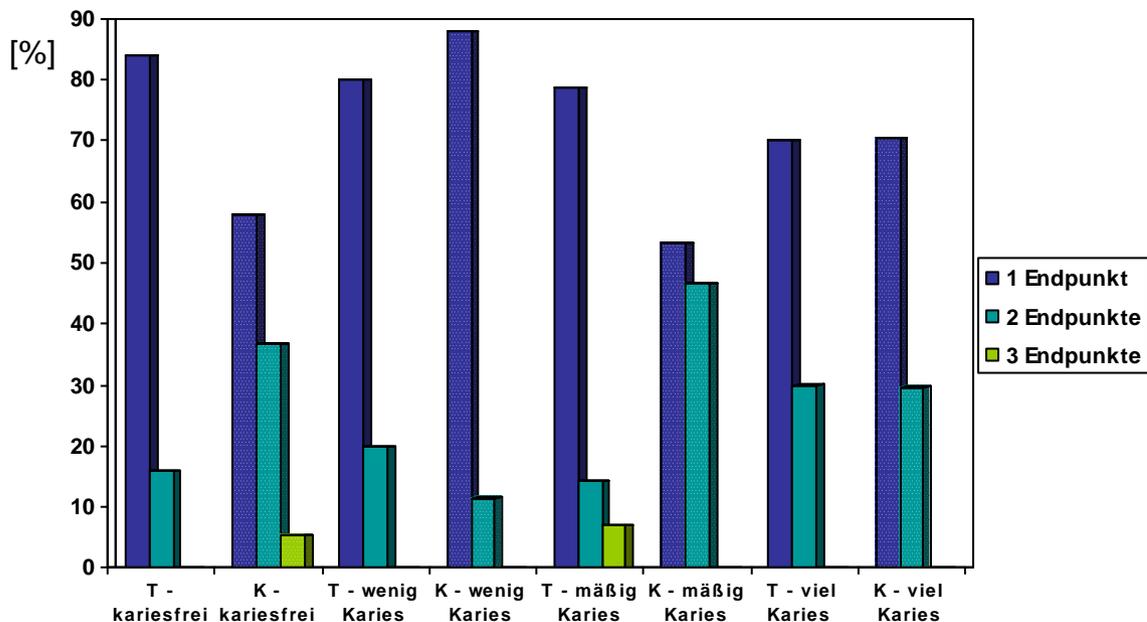


Abbildung 35: Anzahl der erreichten Endpunkte pro Zahn in Abhängigkeit vom Kariesbefund zu Studienbeginn in der Test-(T) und Kontrollgruppe (K).

8.3.2.3 Art der erreichten Endpunkte

Hier sind Mehrfachangaben möglich, da ein Zahn mehrere Endpunktarten aufweisen konnte. 52,3 % der Endpunkt-Zähne wiesen eine neue White-Spot-Läsion auf, die in irgendeiner Richtung mehr als 2 mm betrug (Abb. 36). Nur 12 Zähne in der Testgruppe sowie 9 Zähne in der Kontrollgruppe wiesen Kavitationen auf. Das Auftreten von zwei Endpunktarten könnte sich auf die gleiche Läsion beziehen, wie zum Beispiel bei der klinisch entdeckten Kavitation, die sich auch auf dem Röntgenbild zeigt.

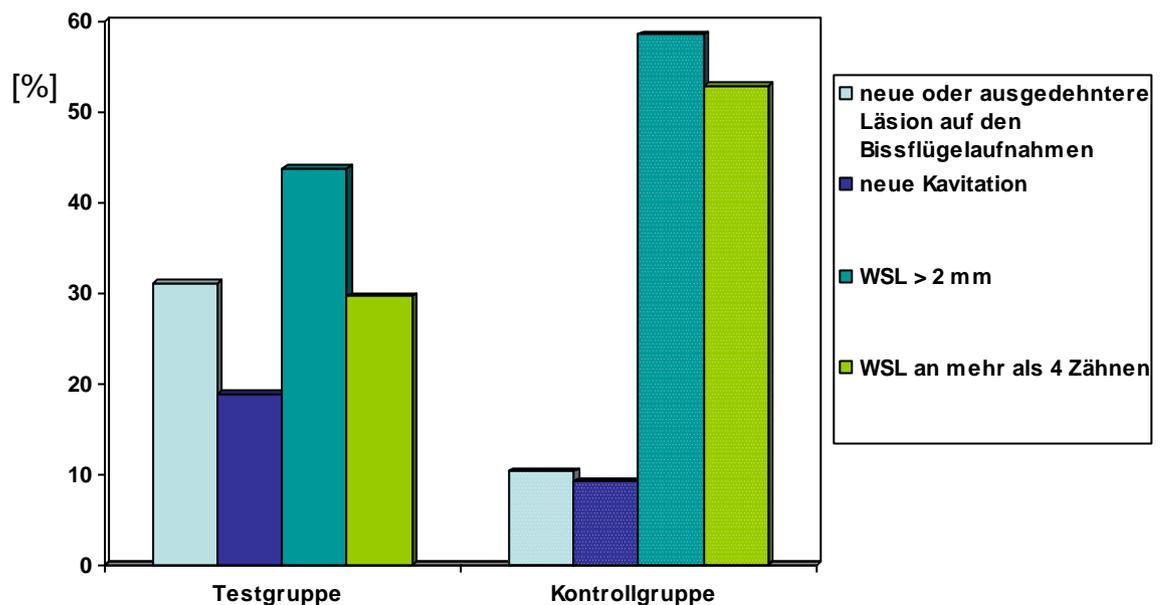


Abbildung 36: Häufigkeit, mit der die verschiedenen Endpunkte bei den Test- und Kontrollzähnen erreicht wurden.

8.3.2.3.1 Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit von der Zahnposition

Abbildung 37 zeigt, wie häufig in der Test- und Kontrollgruppe die verschiedenen Endpunkte im Ober- bzw. im Unterkiefer aufgetreten sind. Die prozentuale Verteilung der Endpunktarten war im Ober- und Unterkiefer ähnlich. Dies gilt auch für die Kontrollgruppe. Allerdings war in der Testgruppe der Anteil der auf den Bissflügelaufnahmen neu entstandenen oder ausgedehnteren Läsionen sowie der Anteil neuer Kavitationen größer als in der Testgruppe.

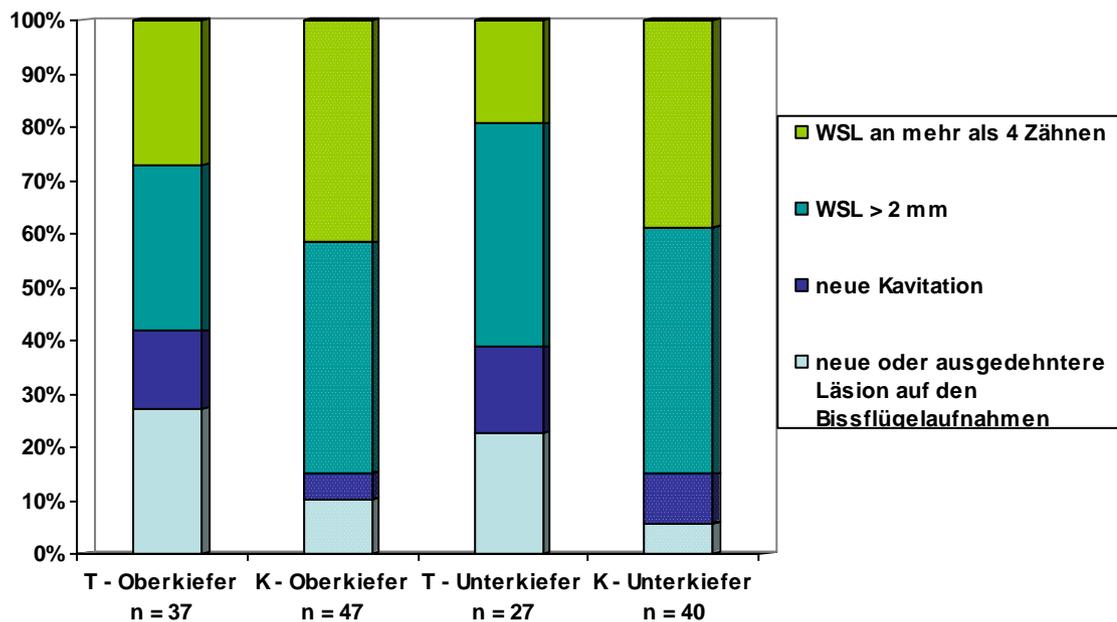


Abbildung 37: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit von der Lokalisation der befundenen Zähne im Ober- bzw. Unterkiefer der Test-(T) und Kontrollgruppe (K); n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

Die Verteilung der verschiedenen Endpunkte in Bezug auf die Zahntypen zeigt Abbildung 38. Kavitationen sind am häufigsten bei den Molaren aufgetreten (n = 13). Bei den 18 Eckzähnen waren nur ein Zahn mit einer Kavitation (5,6 %) sowie zwei Zähne mit einer Verschlechterung des Röntgenbefundes (11,1 %) zu verzeichnen.

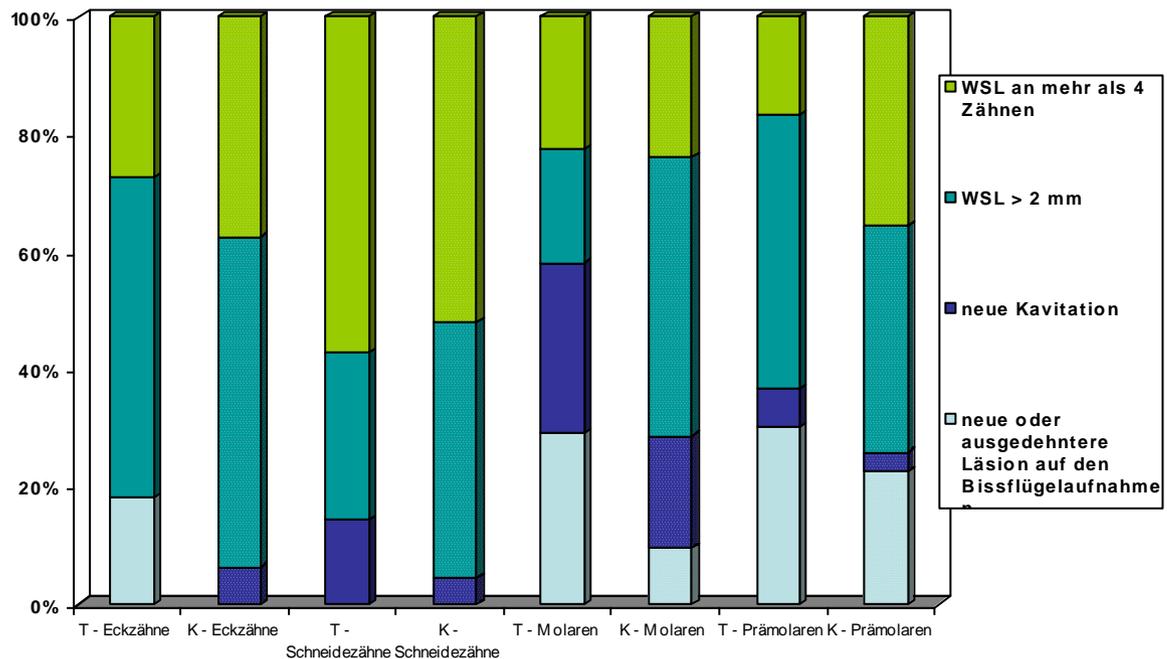


Abbildung 38: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit von den Zahntypen der Test-(T) und Kontrollgruppe (K). WSL = White-Spot-Läsion. n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.

8.3.2.3.2 Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Kariesbefund bei Studienbeginn

Das Auftreten von Kavitationen bei den Patienten war unabhängig von deren Kariesbefund (kategorisiert in keine, wenig, mäßig und viel Karies) zu Behandlungsbeginn. Wenngleich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen ist kein Muster erkennbar, das in Zusammenhang mit der Anwendung von elmex® gelée oder der initialen Kariesprävalenz steht.

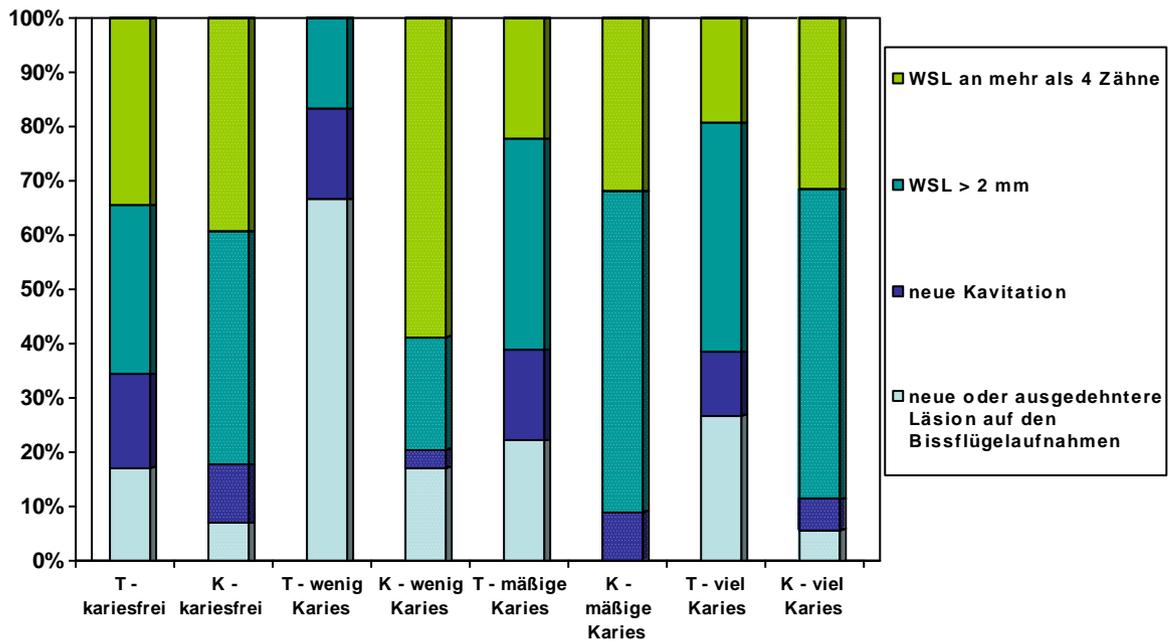


Abbildung 39: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Kariesbefund der Zähne in der Test-(T) und Kontrollgruppe (K).

8.3.2.4 Auftreten von Endpunkten bei den Zähnen über den Studienzeitraum

Viele (Risiko-)Patienten waren nach 12 Monaten bereits von der Studie ausgeschlossen, so dass das Risiko für das Auftreten von Endpunkten kleiner wurde. Abbildung 40 zeigt, dass zirka 57 % der Endpunkt-Zähne (n = 151) der beiden Gruppen (T: 59,3 %, K: 56,3 %) innerhalb von 12 Monaten aufgetreten sind. Bei den Zähnen der Testgruppe nahmen die Demineralisationen bei der vierten Visite (nach 1 Jahr) sprunghaft zu .

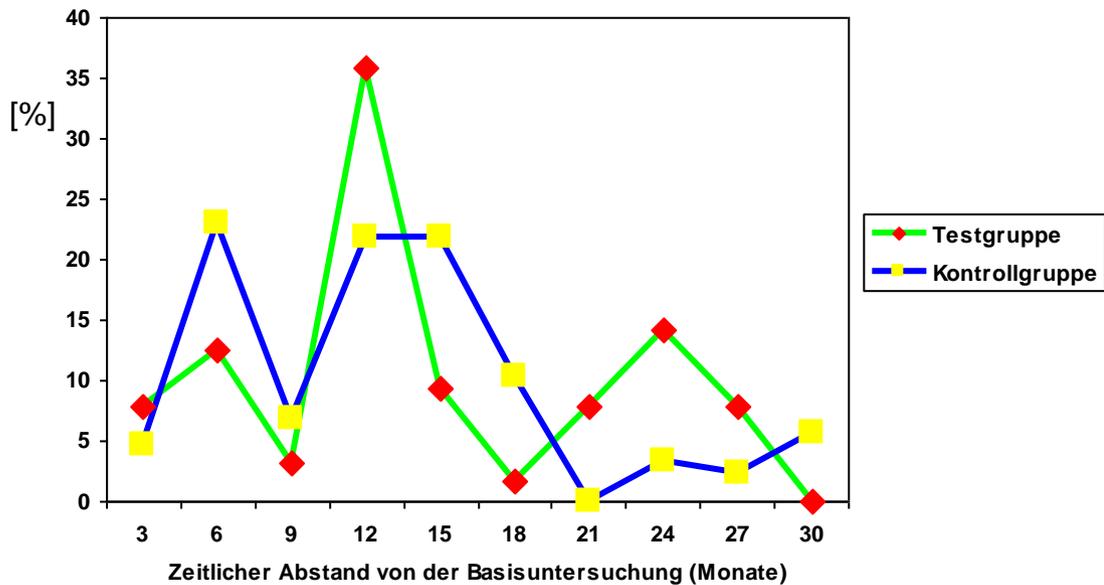


Abbildung 40: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten bei den Zähnen der Studiengruppen über den Studienzeitraum bezogen auf die Zahl aller Zähne, die im Studienverlauf einen Endpunkt erreicht haben. Angabe in Prozent

8.3.2.4.1 Auftreten von Endpunkten über den Studienzeitraum in Abhängigkeit vom Karieszustand zu Studienbeginn

In den ersten drei Monaten sind fast nur bei 17 % der Zähne der Patienten mit viel Karies zu Behandlungsbeginn ($n = 47$) Endpunkte aufgetreten. Bei den Patienten mit anfänglich wenig Karies wiesen die Zähne erst nach 12 Monaten Kariesläsionen auf .

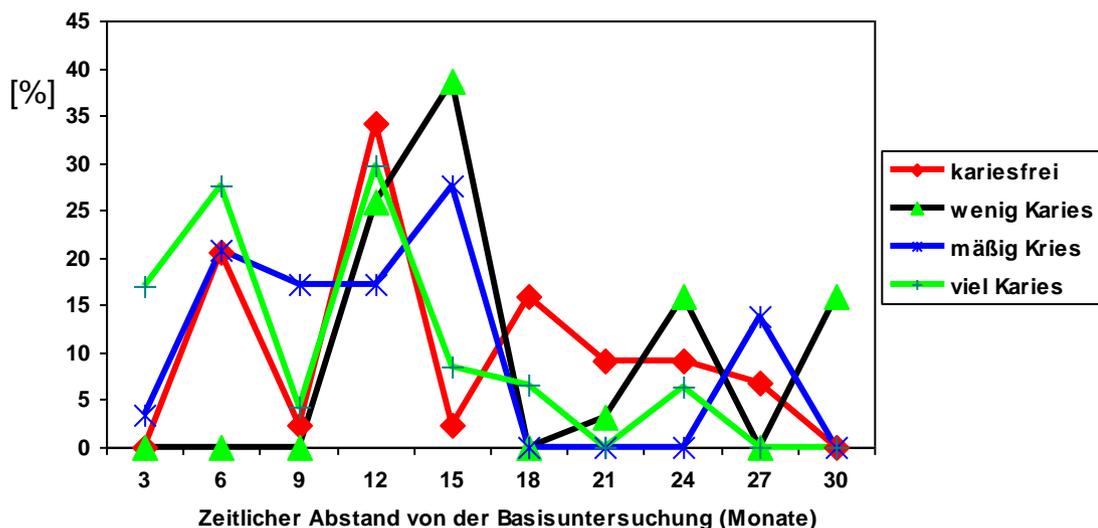


Abbildung 41: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten in Abhängigkeit von dem Karieszustand der Patienten in den Studiengruppen über den Studienzeitraum. bezogen auf die Zahl aller Zähne, die im Studienverlauf einen Endpunkt erreicht haben.

8.3.3 Kariesinkrement

8.3.3.1 Gewichteter DS-Index

Die Läsionen D1 bis D4 wurden in diesem Index unterschiedlich gewichtet. So wurde die D2-Läsionen mit 2 multipliziert, D3-Läsionen mit 3 und D4-Läsionen mit 4. Danach wurde die Summe aller gewichteten Läsionen ins Verhältnis zur Anzahl aller befundeten Zähne gesetzt, indem der Summenwert durch die Zahl der Zähne dividiert wurde. Eine Zunahme kariöser Läsionen konnte weder in der Placebo- noch in der Testgruppe vermieden werden. So erhöhte sich der DS-Index zwischen der Basisuntersuchung und der Abschlussuntersuchung in der Testgruppe im Mittel von 4,9 auf 6,5 (Median: von 2 auf 4) und in der Kontrollgruppe von 5,8 auf 8,1 (Median: von 2 auf 4) (Tab. 25).

	Basisuntersuchung	Abschlussuntersuchung
Testgruppe (n = 79)		
Mittelwert	4,9	6,5
Standardabweichung	7,2	7,9
Minimum	0	0
25er Perzentil	0	1
Median	2	4
75er Perzentil	7	8
Maximum	32	43
Kontrollgruppe (n = 80)		
Mittelwert	5,8	8,1
Standardabweichung	8,6	9,7
Minimum	0	0
25er Perzentil	0	1
Median	2	4
75er Perzentil	10	12
Maximum	40	46

Tabelle 25: Ergebnisse der beschreibenden Statistik der DS-Werte vom Zeitpunkt der Basis- und Abschlussuntersuchung

8.3.3.2 Verschlechterungen des DS-Index

Die Anzahl der Verschlechterungen des DS-Index in der Test- bzw. Kontrollgruppe wurde durch die Gesamtzahl der Zähne in der entsprechenden Gruppe dividiert. Abbildung 42 zeigt, dass der Unterschied zwischen der Test-(n = 45) und der Kontrollgruppe (n = 42) bezüglich des Auftretens von DS-Index-Verschlechterungen nicht signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,761$).

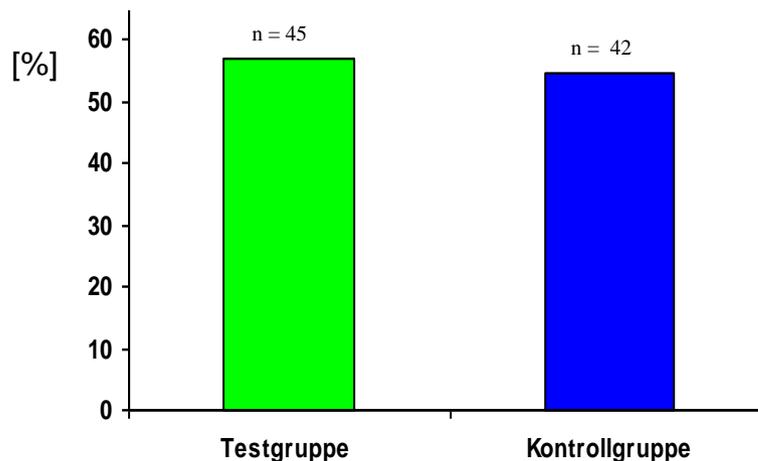


Abbildung 42: Verschlechterungen des DS-Index zwischen Anfangs- und Schlussbefund aller Patienten.

8.3.4 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Der Plaquebefall des Approximalraumes beider Studiengruppen ist in Abbildung 43 dargestellt. Für die Gesamtgruppe der Studienteilnehmer wurde zu Beginn eine „mäßige“ Mundhygienesituation erhoben (vgl. Kapitel 8.2.3, Seite 69).

Im Studienverlauf blieb der Approximalraum-Plaque-Index (API) fast auf dem gleichen Niveau. Ausnahme waren der zweite und dritte Untersuchungstermin (nach 6 sowie 9 Monaten), wo der API stieg und in der Kategorie „unzureichende Mundhygiene“ lag. Nach weiteren drei Monaten sank der API leicht und erreichte nach 24 Monaten seine niedrigsten Werte, die jedoch immer noch nur eine mäßige Mundhygiene repräsentieren. Nach 24 und 27 Monaten kam es zu einem erneuten Anstieg. Zwischen den Patienten

der Test- und Kontrollgruppe lagen im gesamten Studienzeitraum keine klinisch relevanten API-Unterschiede.

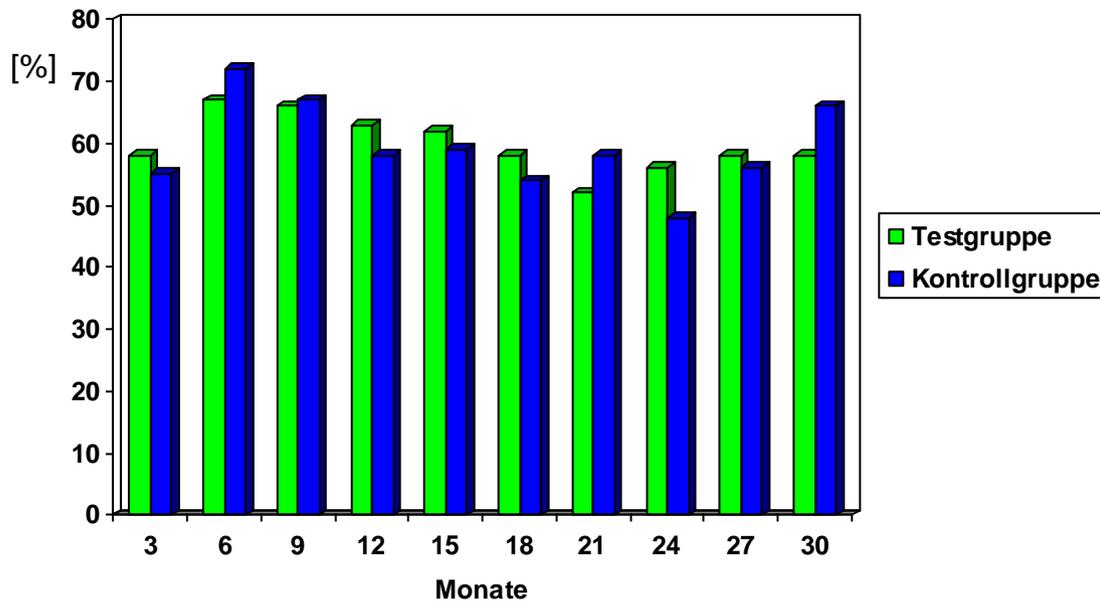


Abbildung 43: Verlauf des API-Indexes der Untersuchungsgruppen im Studienzeitraum.

8.3.5 Mundhygienegewohnheiten der Probanden

Die Abbildungen 44 bis 47 zeigen die Mundhygienegewohnheiten der Probanden im Verlauf der Studie. Veränderungen der Mundhygienegewohnheiten sind schwer beurteilbar, da die Angaben im Studienverlauf auf einer zunehmend kleiner werdenden Teilmenge der initial Befragten beruhen. Die Mehrzahl der Probanden putzten zweimal täglich ihre Zähne. Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Putzverhaltens nicht augenfällig.

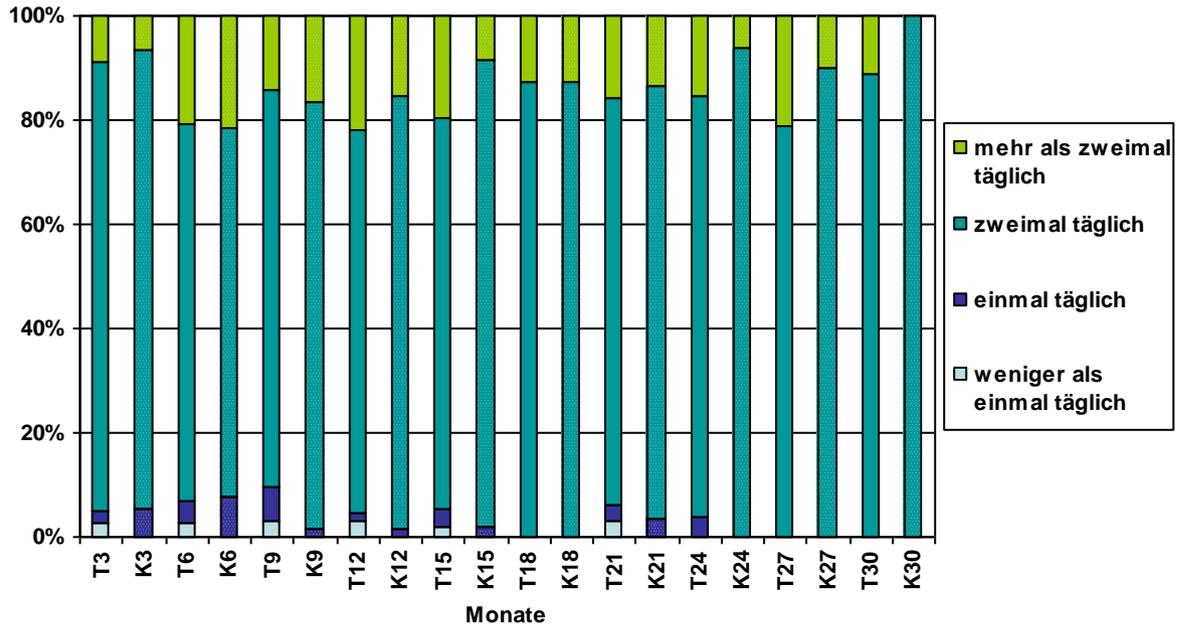


Abbildung 44: Häufigkeit des Zähneputzens der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.

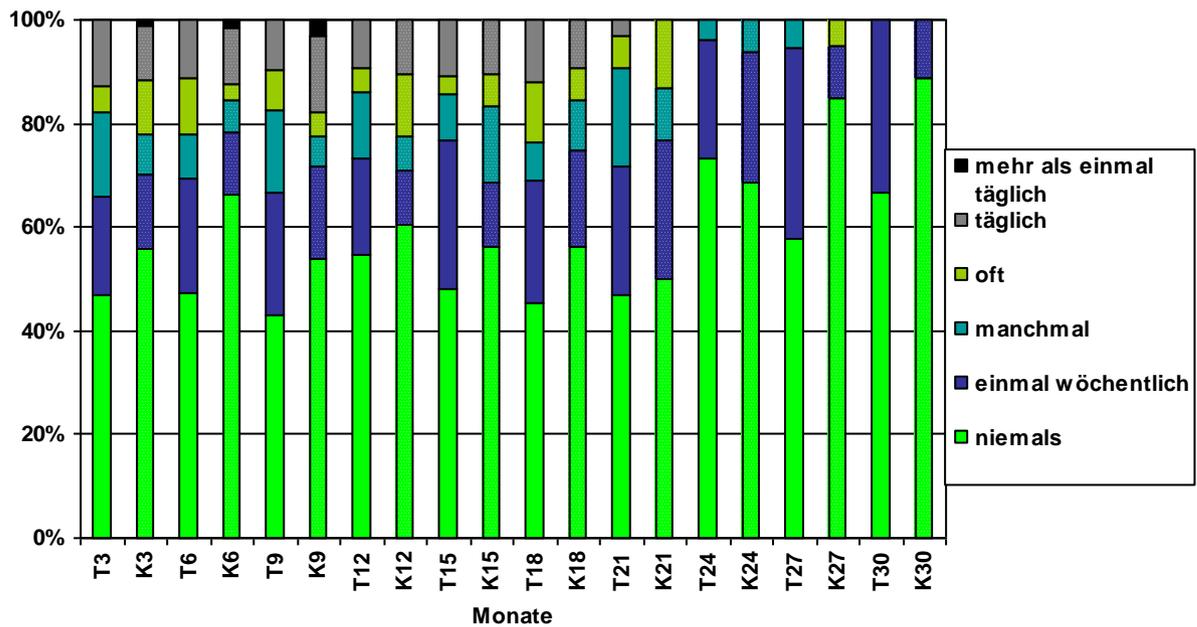


Abbildung 45: Häufigkeit der Interdentalreinigung mit Zahnseide der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.

Zu Studienbeginn gab die Hälfte der Probanden an, keine Zahnseide zu verwenden. Im Studienverlauf haben immer weniger Patienten Zahnseide benutzt (Abb. 46). Das gilt aber nicht für die Anwendung der Interdentalbürste (Abb. 47).

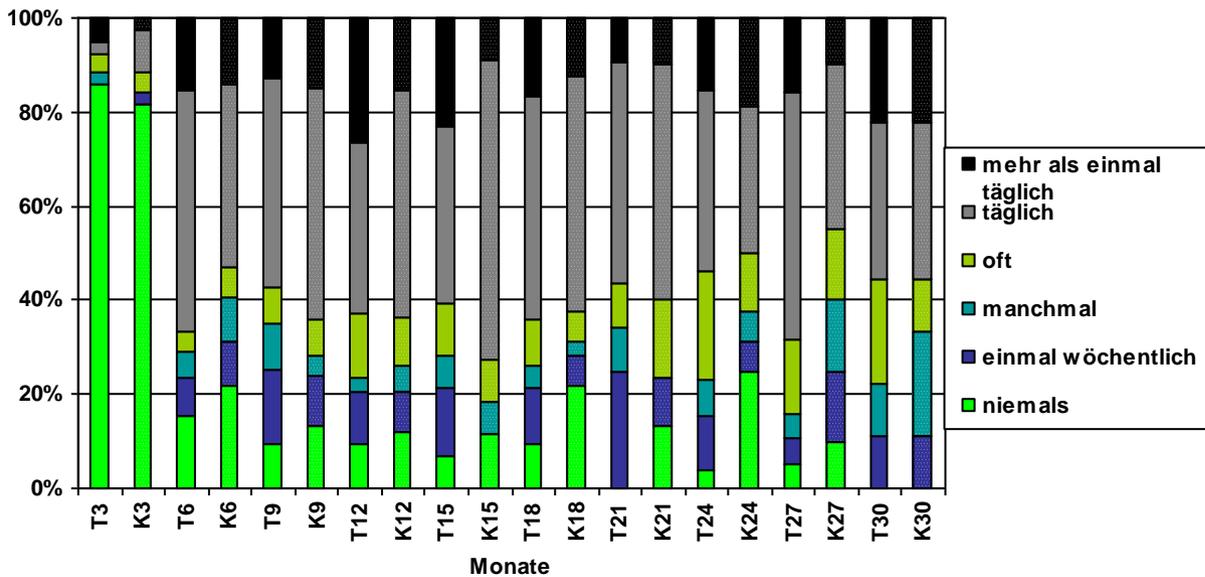


Abbildung 46: Häufigkeit der Interdentalreinigung mittels Interdentalbürste der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.

Zu Beginn der Studie haben 84 % der Probanden niemals mit einer Interdentalbürste ihre Zähne gereinigt bis sie im Rahmen der drei quartalsweisen Kontrolltermine von den Behandlern Einbüschelbürsten erhielten. Im weiteren Verlauf der Studie verwendeten nur wenige Patienten nie eine Interdentalbürste (Abb. 50). Allerdings wurden die Anweisungen zu deren täglicher Anwendung laut Angaben der Patienten nur von etwa jedem zweiten Patienten befolgt. Obwohl die Patienten Zungenreiniger erhielten, wurden diese von vielen Probanden (50-80 %) niemals verwendet.

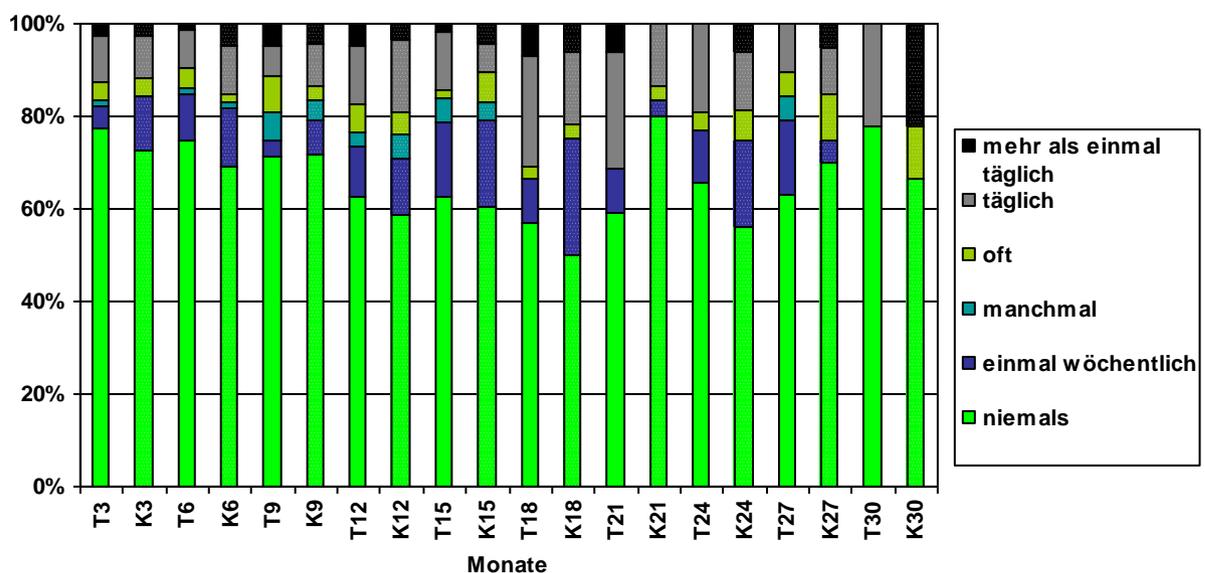


Abbildung 47: Häufigkeit der Zungenreinigung der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.

Obwohl die Patienten während der Studie keine Mundspüllösung verwenden durften, haben einige in den beiden Gruppen mit einer Spüllösung in den ersten Monaten ab und zu gespült. Die wiederholte Anwendung von Mundspüllösung zählte als Protokollveletzung, die sowohl die Sicherheitsanalyse als auch die Auswertung der Wirksamkeit des Testproduktes gemäß dem Intent-to-Treat-Prinzip (ITT), jedoch nicht gemäß Per-Protocol(PP)-Prinzip, erlaubt (vgl. Seite 62).

Die gewichteten Mundhygienegewohnheiten (vgl. 6.6.4, Seiten 53 und 54) wurden bestimmt, um die verschiedenen Mundhygienemaßnahmen in einer Kenngröße zusammenzufassen. Für jeden Patienten wurde eine „Mundhygienegewohnheit“ bestimmt nachdem seine Antworten zur Mundpflege pro Visite gewichtet und diese Daten über alle Visiten gemittelt wurden. Die Summe aller gewichteten Angaben wurde für jede Gruppe ins Verhältnis zur Patientenzahl bei jeder Visite gesetzt und miteinander verglichen, da die Patientenzahl im Verlauf der Studie abnahm. Abbildung 48 zeigt keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezüglich der gewichteten Mundpflegegewohnheiten über die gesamte Studie. Der Medianwert dieser Gewichtung lag über den Studienzeitraum mit Ausnahme der ersten Visite bei 11. Dies bedeutet, dass die Mundhygienegewohnheiten aller Patienten in der Kategorie „mäßig“ lagen.

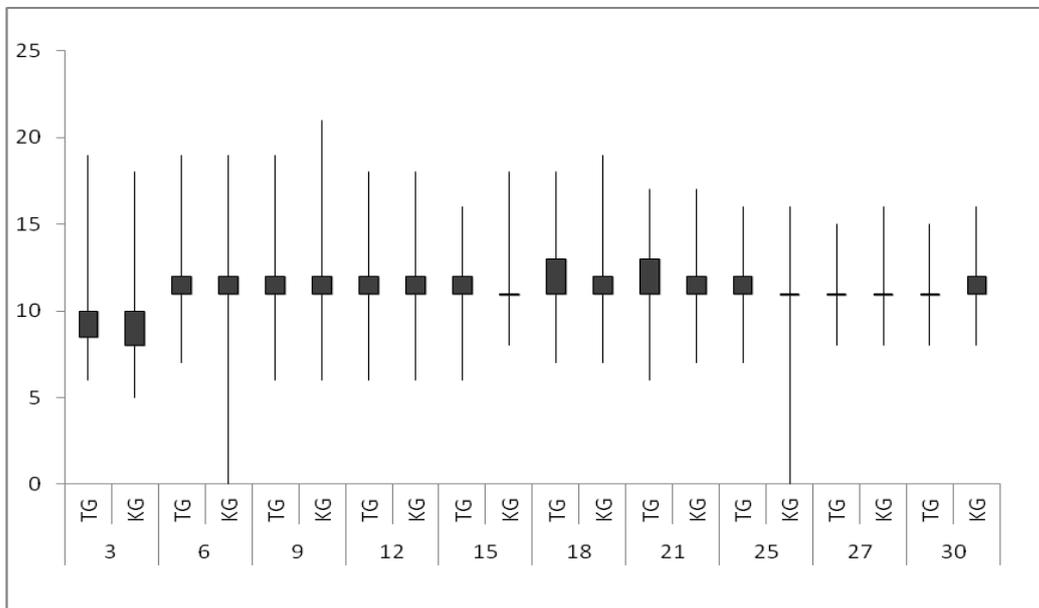


Abbildung 48: Die gewichteten Mundhygienegewohnheiten in der Test (TG)- und Kontrollgruppe (KG) über den Studienzeitraum. Darstellung als Boxplot-Diagramm.

8.3.6 Bissflügelaufnahmen

Aufgrund des Ausscheidens von Patienten während der Studiendauer wurde bei einem Drittel der Probanden keine zweite röntgenologische Untersuchung durchgeführt. Bei nur zirka 20 % aller Probanden wurden während der Studiendauer dreimal Bissflügelaufnahmen angefertigt.

	Testgruppe (n = 34)		Kontrollgruppe (n = 32)		Gesamt (n = 66)	
	n	%	n	%	n	%
Patienten mit neuen oder ausgedehnteren Läsionen (R1-R4)	13	38,2	7	21,9	20	30,3

Tabelle 26: Neue oder ausgedehntere Läsionen bei mindestens einer Approximalfläche auf den Bissflügelaufnahmen bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten, die während der Studiendauer einen Endpunkt erreicht haben.

Das Entstehen von approximaler Karies konnte in beiden Studiengruppen nicht vollständig vermieden werden, so dass in der Testgruppe 13 und in der Kontrollgruppe 7 Patienten über den Studienzeitraum radiologisch mindestens eine neue oder ausgedehntere Läsion aufwiesen (Tab. 26). Am häufigsten wurde bei Visite 5 (nach 12 Monaten) eine R1-Läsion diagnostiziert. Das Auftreten von R2- und R3-Läsionen wurde bei allen geröntgten Patienten nur selten festgestellt (Abb. 49). Nach 24 Monaten (9. Visite) wurden die Schmelzläsionen (R1, R2) am häufigsten befundet. Im Studienverlauf wurde nur eine R4-Läsion nachgewiesen (Abb. 49).

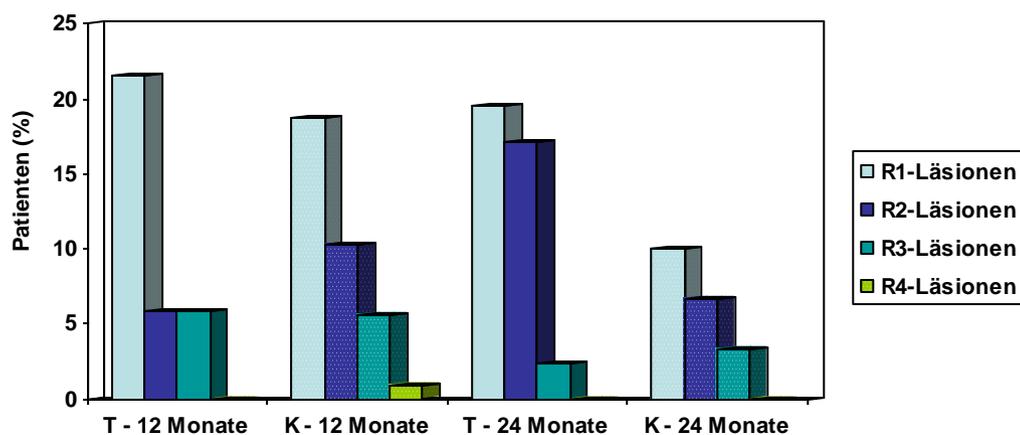


Abbildung 49: Häufigkeit des Auftretens von R-Läsionen bei der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) nach 12 und 24 Monaten. Die Angaben beruhen auf den 34 bzw. 32 Patienten, von denen mehrfach Bissflügelaufnahmen angefertigt wurden (vgl. Tab. 26).

8.3.7 Patientencompliance

Die binnen drei Monaten verwendete Gelmenge sollte zirka 6 g betragen (0,5 g wöchentlich). Die Ergebnisse zeigen, dass der Median der verwendeten Produktmenge in der Testgruppen 6,4 g (SD: 4,9 g) und in der Kontrollgruppe 7,2 g (SD: 4,9 g) betrug. Sowohl es in der Test- als auch in der Kontrollgruppe gab es Patienten, die das Gel gelegentlich nicht benutzten (Minimalwert: 0,0 g). Die Auswertung der Gewichtsänderung der Tuben erfolgte erst zu Studienende, so dass kein Studienabbruch wegen mangelndes Gelverbrauchs erfolgte (vgl. Tab. 6, Seite 64).

Ferner wurden die Tuben von manchen Patienten wiederholt nicht zum Wiegen mitgebracht und daheim vergessen. Einige Patienten (besonders in der Testgruppe) haben die Tube während der Studie einmal verloren und bekamen eine neue Tube bei dem folgenden Termin. Tabelle 27 zeigt, dass nur 29,8 % aller Patienten eine gute Compliance (vgl. 8.3.1.2, Seite 81) bei der Anwendung des Testproduktes aufwiesen.

	Testgruppe (n = 77)		Kontrollgruppe (n = 74)		Gesamt (n = 151)	
	n	%	n	%	n	%
schlechte Compliance	20	25,9	17	22,9	37	24,5
mäßige Compliance	33	42,8	36	48,6	69	45,6
gute Compliance	24	31,1	21	28,3	45	29,8

Tabelle 27: Compliance der Patienten in Abhängigkeit vom Gelverbrauch. Die Einstufung der Compliance erfolgte mittels Bildung von Quartilen. Für 5 Patienten fehlen jegliche Angaben zum Gelverbrauch.

8.4 Abschlussuntersuchung (Termination Visit)

8.4.1 Studiendauer

Die Studiendauer pro Patient betrug im Durchschnitt 16,6 Monate (SD: $\pm 7,3$ Monate) (Tab. 28). Ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht zu erkennbar.

	Testgruppe (n = 79)	Kontrollgruppe (n = 77)
Mittelwert	16,9	16,4
Standardabweichung	7,5	7,2
Minimum	1,3	2,6
25er Perzentil	11,2	11,3
Median	15,4	15,2
75er Perzentil	23,4	22,3
Maximum	30,4	32,5

Tabelle 28: Studiendauer der Patienten in der Test- und Kontrollgruppe in Monaten.

8.4.2 Bracketentfernungstermin

Tabelle 29 zeigt die Anzahl der Patienten (n = 51), die zum Bracketentfernungstermin die Studie beendet haben sowie die Zahl der Patienten, die vor Bracketentfernung einen Endpunkt erreicht hatten bzw. die zur Abschlussuntersuchung (30 Monate) immer noch in kieferorthopädischer Behandlung waren (vgl. Kapitel 6.2.3, Seite 42).

	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 77)	
	n	%	n	%
Bracketentfernung	30	37,9	21	27,2
Noch keine Bracketentfernung	49	62,0	56	72,7

Tabelle 29: Zahl und Anteil der Probanden in der Test- und Kontrollgruppe, für die das Studienende am Tag ihrer planmäßigen Bracketentfernung erreicht war bzw. die wegen Erreichen eines Endpunktes vorzeitig als der Studie ausschieden bzw. über das Studienende hinaus noch in kieferorthopädischer Behandlung waren.

Der Abstand zwischen dem Einsetzen der Multibracketapparatur und dem Entfernungstermin lag im Median in der Testgruppe bei 20 Monaten und in der Kontrollgruppe bei etwa 18 Monaten (Standardabweichung = 5,1 Monate).

8.5 Sicherheitsbewertung

Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) wurden bei allen Probanden während der Studie gut dokumentiert. Sie sind bei 57 % der gesamten Probanden aufgetreten (Tab. 30).

Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (exakter-Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) nach Fisher, $p = 0,62994$). Das 95 % Vertrauensintervall für das Auftreten unerwünschter Ereignisse beträgt in der Testgruppe: 48,4 % bis 70,6 % und in der Kontrollgruppe 43,2 % bis 65,7 %. 91,3 % der betroffenen Patienten waren schon während der Studie von den unerwünschten Ereignissen geheilt. Die meisten Adverse-events-Patienten waren an Nasen-Entzündung (Schnupfen), Halsentzündungen, saisonaler Grippe sowie Kopfschmerzen erkrankt (zirka 45 %). Die Intensität dieser Ereignisse war zumeist „mild“ (87,6 %).

	Testgruppe (n = 79)		Kontrollgruppe (n = 79)	
	n	%	n	%
keine unerwünschten Ereignisse	32	40,5	36	45,6
Auftreten unerwünschter Ereignisse	47	59,5	43	54,4

Tabelle 30: Zahl und Prozentsatz der Studienteilnehmer in den Untersuchungsgruppen, bei denen es im Verlauf der Studie zu mindestens einem advers event gekommen war.

Bei manchen Patienten wurde mehr als ein unerwünschtes Ereignis festgestellt, so dass bei 90 Patienten 199 unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind (Tab. 31).

	Testgruppe (n = 47)		Kontrollgruppe (n = 43)	
	n	%	n	%
1 unerwünschtes Ereignis	14	29,8	22	51,2
2 unerwünschte Ereignisse	17	36,2	10	23,3
3 unerwünschte Ereignisse	7	14,9	4	9,3
4 unerwünschte Ereignisse	5	10,6	3	7
5 unerwünschte Ereignisse	2	4,3	3	7
6 unerwünschte Ereignisse	2	4,3	0	0
7 unerwünschte Ereignisse	0	0	1	2,3

Tabelle 31: Anzahl der Patienten, bei denen in den Untersuchungsgruppen 1 bis 7 unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten während der Studie nur zwei Patienten. Beide Patienten waren in der Testgruppe und hatten einen angeborenen Herzfehler; ein Patient wurde zum Ersatz einer Herzklappen (mechanischer Mitralklappenersatz) operiert. Der zweite Patient wurde nach einem kardiogenen Schock im Krankenhaus behandelt.

Es bestand aber kein Zusammenhang zwischen den oben genannten Ereignissen und den Testprodukten. Die unerwünschten Ereignisse bei sieben Patienten der Testgruppe, die Kopfschmerzen oder Mundtrockenheit hatten, wurden so eingeschätzt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Test-Produkt und den Symptomen unwahrscheinlich ist.

9 Diskussion

9.1 Fragestellung

Bei Patienten mit Multibracketapparaturen müssen kariespräventive Maßnahmen durchgeführt werden, da kieferorthopädische festsitzende Geräte das Kariesrisiko erhöhen [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110]. Die Wirkung von elmex® gelée hat sich in mehreren Studien zur lokalen Kariesprophylaxe bei Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko bewährt [22, 62, 66, 113].

Aus diesem Grund war es das erste Ziel der vorliegenden Studie, zu prüfen, ob die wöchentliche Anwendung von elmex® gelée plus professioneller Fluoridierung viermal jährlich mittels eines konfektionierten Löffels bei Patienten mit Multibracketapparaturen einen kariesprophylaktischen Effekt hat. Bei nachgewiesener Wirksamkeit von elmex® gelée können von dieser Indikation zukünftig alle Patienten mit festsitzenden Apparaturen profitieren.

9.2 Probandenauswahl

Als Probanden waren Patienten ausgewählt worden, die in einem oder beiden Kiefern mit einer festsitzenden Apparatur behandelt werden sollten, um einen kariesprophylaktischen Effekt studieren zu können. Eine klinische Studie von Jost-Brinkmann et al. [51] hat gezeigt, dass die Patienten während der ersten sechs Monate ihrer Multibrackettherapie keine Karies entwickelten, daher sollte die Behandlung voraussichtlich mindestens ein Jahr andauern, was bei der Mehrzahl der Patienten eine Mindest-Behandlungsdauer mit festsitzenden Apparaturen ist [51]. So war anzunehmen, dass die karieserzeugenden Faktoren in zwölf Monaten genügend Zeit haben würden, kariöse Läsionen zu bilden bzw. einen prophylaktischen Effekt nachweisen [36].

Das Alter von mindestens 10 Jahren wurde ausgewählt, da die Behandlung mit festsitzenden Geräten normalerweise in der späten Wechselgebissphase oder danach erfolgt. Der Alters-Medianwert aller Patienten zu Studienbeginn betrug 14 Jahre, wobei der jüngste Studienteilnehmer 10 und der älteste 53 Jahre alt war (Tab. 7, Seite 65). Das Patientenalter in vergleichbaren Studien aus dem Schrifttum (Tab. 32, Seite 137-142) lag zwischen 7 und 60 Jahren [34] und betrug in mehreren Arbeiten zwischen 13,1 und

13,9 Jahre [22, 28, 37, 113, 114] und war somit mit dem Altersspektrum der eigenen Studie vergleichbar. Zur Basisuntersuchung lagen hinsichtlich des Alters zwischen der Test- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede vor.

An der vorliegenden Studie haben an der Charité insgesamt 159 Patienten teilgenommen. Für die Hauptanalyse wurden aber nur die Daten von 79 und 77 Patienten in der Test- bzw. Kontrollgruppe ausgewertet (Tab. 5, Seite 63). Die Anzahl der Studienteilnehmer ähnlicher Arbeiten (Tab. 32, Seite 137-142) lag zwischen 33 [49] und 400 [28]. Durch den Ausschluss von Patienten mit Zahnhartsubstanzveränderungen (zum Beispiel Fluorose) sowie Patienten mit Essstörungen sollte die Repräsentativität der Studie positiv beeinflusst werden, da diese Faktoren eine Differenzierung der Ursache opaker Schmelzveränderung nicht möglich machen und diese Einfluss auf den Plaquebefall haben. Patienten mit pathologischen Schleimhautveränderungen wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, da Sie wahrscheinlich antibakterielle Präparate benötigen (vgl. Kapitel 6.2.2, Seite 42). Auf antibakterielle und fluoridhaltige Präparate sollten die Probanden während der Studie verzichten, um falsch-positive Ergebnisse zu verhindern. Aus Versicherungsgründen durften stillende sowie schwangere Patientinnen nicht an der Studie teilnehmen.

Alle Patienten erhielten Metall- und/oder Keramikbrackets (3M Unitek, Seefeld, Deutschland), die mit einem lichthärtenden Adhäsiv (Transbond™, 3M Unitek, Seefeld, Deutschland) befestigt wurden. Molarenbänder wurden mit Glasionomermzement (Ketac™ Cem radiopaque, 3M Espe, Seefeld, Deutschland) eingesetzt. Auf eine Glattflächenversiegelung wurde in dieser Studie verzichtet.

9.3 Methodik

Für klinische Studien, die die Effektivität von Fluoridierungsmaßnahmen bei kieferorthopädischen Patienten untersuchen, ist das hier verwendete prospektive randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studiendesign die Methode der Wahl, um evidenzbasierte Empfehlungen ableiten zu können [10, 18, 23, 96].

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob die Anwendung von elmex® gelée gemäß Herstelleranweisungen bei Patienten mit Multibracketapparaturen einen kariesprophylaktischen Effekt hat.

Im Verlauf einer Langzeitstudie kann es zu Ermüdungserscheinungen der Patienten kommen. Deshalb wurden die Probanden alle drei Monate zu deren kieferorthopädischen Kontrollterminen instruiert und motiviert. Dass dies zu falsch-positiven Ergebnissen geführt hat, ist nicht anzunehmen, da kieferorthopädische Patienten auch außerhalb von Studien regelmäßig remotiviert werden müssen. Das Prophylaxeprogramm war wie in vergleichbaren Studien [49, 64, 85, 114], teilweise complianceunabhängig (Tab. 32, Seite 137-142). So wurde neben der häuslichen Anwendung des Test- oder Kontrollprodukts das Einsetzen der verschiedenen Präparate alle 3 Monate mittels Trägerschienen von den Prüfern durchgeführt. Dadurch sollte nicht nur sichergestellt werden, dass die Testprodukte angewandt wurden, sondern dadurch wurde vor allem erreicht, dass die Patienten nicht einen wesentlichen Teil des elmex® gelée aus den Applikationslöffeln verschluckten. Ein komplett complianceunabhängiges Prophylaxeprogramm hätte zuverlässiger die prophylaktische Wirksamkeit von elmex® gelée ermittelt, nicht jedoch dessen Effekt unter häuslichen Bedingungen. So hätten die Patienten unter Aufsicht einmal pro Woche in der Klinik mit dem Testprodukt putzen können. Dies ist aber im normalen Praxisbetrieb insbesondere bei Patienten mit längerer Anreise nicht möglich. Als Alternative wäre eine Applikation des Test- oder Kontrollprodukts mittels Applikationslöffeln bei jedem kieferorthopädischen Termin.

Die Untersuchungsintervalle mit dem vorgegebenen Toleranzbereich von \pm zwei Wochen konnten nicht immer eingehalten werden wegen Schulferien, Krankheit oder einfach Terminversäumnissen. Allerdings durften die Patienten nicht mehr als eine Untersuchung im Verlauf der Studie versäumen. Falls an dem versäumten Termin eine professionelle Zahnreinigung geplant war, wurde diese an dem unmittelbar folgenden Termin durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei jedem kieferorthopädischen Termin eine klinische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden alle Zahnflächen klinisch beurteilt. Bei ähnlichen Studien erfolgte die Befundung retrospektiv mittels Diapositiven [28, 114]. Im Gegensatz zu einer klinischen Untersuchung beschränkt sich die Erfassung der Karies mittels intraoraler Fotografien auf eine rein visuelle Beurteilung, so dass nur die vestibulären Flächen deutlich diagnostiziert werden können. Zusätzlich ist eine kleine Kavitation schwer zu erkennen. Von Nachteil ist ferner, dass man mit einem fotobasierten Verfahren besonders schwer zwischen Verfärbungen und Schmelzhypo-

plasien sowie White-Spot-Läsionen differenzieren kann. Zudem können Lichtreflexe und wechselnde Blickrichtungen bei Fotos zu Artefakten führen.

Wie in der klinischen Realität blieben die Multibracketapparaturen bei unseren Probanden unterschiedlich lange im Mund. Während bei einigen Patienten schon nach einem Jahr die Brackets wieder entfernt wurden, so dass die Zeit zum Entwickeln von Karies kurz war, blieben andere Patienten längere Zeit in Behandlung und hatten dadurch ein höheres Risiko im Untersuchungszeitraum Karies zu entwickeln. Jedoch waren Test- und Kontrollgruppe gleichermaßen von variablen Behandlungszeiten betroffen, so dass dies nicht den Vergleich von elmex® gelée und Placebo beeinflusste.

Nachteilig ist, dass sich die Anzahl der Patienten bei jeder Untersuchung durch das Erreichen von Endpunkten, Abbrüchen oder Beendigung der Multibrackettherapie reduzierte. Dementsprechend war der Vergleich von DMFS- und API-Index sowie der Röntgenbefunde zwischen den Visiten wegen wechselnde Patienten-Zahlen schwierig. Folglich wurde die Beurteilung der Veränderungen über den Studienzeitraum beeinträchtigt. Alternativ hätte man jene Patienten, die Endpunkte erreicht hatten, in der Studie belassen und kontinuierlich weiter befunden können. Hierfür hätte man jedoch die Patienten der Placebogruppe gemäß Studienprotokoll weiter ohne zusätzliche Fluoridierung behandeln müssen, was aus ethischen Gründen nicht möglich ist, da zu erwarten war, dass bei diesen Patienten bis zum Ende ihrer Multibrackettherapie noch mehr Läsionen entstanden wären.

Die Mehrzahl der Berliner Patienten wurde hauptsächlich von einer Prüffärztin (die Autorin dieser Arbeit) untersucht. Die Befunderhebung sowie die Übertragung in den Erhebungsbogen wurden zusätzlich in der letzten zwei Jahren vor Studienende von zwei weiteren Prüffärztinnen (Katrin Hucke und Bettina Ahlers) durchgeführt, so dass die Screening- und Basisuntersuchungen aller Probanden durch Nadin Mahjoub erfolgten.

Alle Prüffärztinnen wurden an freiwilligen Patienten für die verschiedenen Indizes kalibriert, um sicherzustellen, dass die erhobenen Befunde unabhängig von der Untersucherin waren. Sollte sich doch ein Fehler ergeben haben, weil ein Teil der Probanden im Studienablauf von verschiedenen Prüffärztinnen betreut wurden, so betraf diese aber beide Gruppen gleichermaßen. Denkbar wäre es sicher gewesen, alle Prüffärztinnen in regelmäßigen Abständen erneut einer Rekalibrierung zu unterziehen.

9.3.1 Endpunkte

Die Kariesbefunde werden in der vorliegenden Studie zum Teil als Endpunkte ausgedrückt. Damit ist eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit ähnlichen Studien [22, 28, 64, 113], die sich mit der Fluoridprophylaxe bei Multibracketpatienten bezüglich der Kariesinzidenz befassen schwierig, da die endpunktbezogene Analyse in der vorliegenden Arbeit die Initialläsionen, die die Endpunkt-Schwelle nicht überschreiten, wie zum Beispiel kleine White-Spot-Läsionen ($WSL < 2 \text{ mm}$), wenn sie nicht an mehr als 4 Zähnen auftreten, nicht berücksichtigt (vgl. Kapitel 6.6.1, Seite 49).

Die Endpunkt-Analyse wurde in der vorliegenden Arbeit nicht nur auf Patientenbasis, sondern zusätzlich auf Zahnbasis durchgeführt. Bei der zahnbasierten Analyse wurden die von Endpunkten betroffenen Zähne berücksichtigt. Es wurde häufig festgestellt, dass mehrere Zähne in einem Mund von Endpunkten betroffen waren, so dass für einige Patienten mehrere Endpunkte eintraten und pro Endpunkt (z. B. Kavitation) mehrere Zähne betroffen waren. Um zwischen jenen Patienten, die an nur einem Zahn einen Endpunkt erreichten, und jenen Patienten, die gleichzeitig an mehreren Zähnen Endpunkte erreichten, wurde auch zahnbezogen analysiert. Auch in anderen vergleichbaren Studien bei kieferorthopädischen Patienten [28, 34, 35, 37, 64] wurde die Karieshäufigkeit sowohl bei den Patienten als auch bei den Zähnen evaluiert (Tab. 32, Seite 137-142).

Ein Vergleich der eigenen Resultate mit den Ergebnissen anderer Studien, die bei Patienten ohne Brackets durchgeführt wurden, ist interessant, allerdings muss berücksichtigt werden, dass die künstlichen Retentionsstellen an Brackets und Bändern die Zahnreinigung deutlich erschweren und das Kariesrisiko somit wesentlich höher ist als bei Patienten ohne orthodontische Apparaturen. Reviews und Meta-Analysen zeigen, dass Fluorid zur Kariesprophylaxe bei Patienten ohne festsitzende Apparaturen effektiv ist [42, 68, 69, 71, 72, 100, 135].

9.3.2 Modifizierter DMFS-Index und DS-Index

In der vorliegenden Studie wurde ein modifizierter DMFS-Index als Alternative zu einer Kombination aus DMFS-Index und White-Spot-Index gewählt. Ähnlich wie in der Studie von Jenatschke et al. [49] wurden die Initialläsionen bei diesem Index in

den Faktor D mit einbezogen. So wurden die kariösen Läsionen in vier Grade eingeteilt (D1-D4) (vgl. 6.6.2, Seite 50), um deren Veränderung über den Untersuchungszeitraum zu bestimmen. Splieth et al. [113] haben zusätzlich zu dem DMFS-Index den Index von Nyvad et al. (1999) benutzt, um die Initialläsionen bei ihren Multibracketpatienten zu bestimmen. In der Studie von Denes und Gabris [22], die für die Befundung der Karies ebenfalls den DMFS-Index verwendet haben, wurde nicht erwähnt, ob die Initialläsionen in den Index eingeflossen sind. Der modifizierte DMFS-Index wurde in der vorliegenden Studie nur zu Beginn der Studie berechnet (vgl. Tab. 11, Seite 67). Fehlende Zähne (M, Missing) aus kariösen Gründen kamen in der vorliegenden Studie so gut wie gar nicht vor. Zudem wurden extrahierte Zähne (M, Missing) aus Platzgründen bzw. kieferorthopädischen Gründen nicht erfasst, um falsch hohe M-Werte zu vermeiden. Ebenso wurden gefüllte Zähne (F, Filled) bei diesem Index als nicht relevant betrachtet, da vor einer Füllungstherapie zuerst die kariösen Zähne befundet werden sollten (D3 oder D4), so dass bei Kavitation ein Endpunkt erreicht (Kavitation) und die Studie für den betroffenen Patienten beendet war. Somit reduziert sich der modifizierte DMFS-Index am Ende auf einen DS-Index und der Vergleich zwischen den Gruppen wurde bezüglich der DS-Werte im Behandlungsverlauf durchgeführt (vgl. Kapitel 8.3.3, Seiten 98 und 99). Zum Beschreiben des Kariesinkrements wurden zwei Methoden angewendet:

a) Die gewichteten Methode, um Veränderungen deutlich zu machen und eine sinnhafte Auswertung zu ermöglichen. Die Summe aller gewichteten Läsionen wurde ins Verhältnis zur Anzahl der befundeten Zähne gesetzt (vgl. Kapitel 8.3.3, Seite 98). Der Nachteil dieser Methode ist, dass das Ergebnis (der Index) unanschaulich ist. Er stellt nicht den Prozentsatz kariöser Zähne dar. Somit können die Ergebnisse nicht mit anderen Kariesstudien verglichen werden, die den klassischen DMFS-Index verwendet haben. Eine Alternative wäre, die Summe aller D1- bis D4-Eintragungen ins Verhältnis zur Anzahl der Zähne zu setzen und diesen Index (=Prozentsatz kariöser Zähne) über die Untersuchungszeitpunkte zu vergleichen. Die Hypothese wäre hier, dass dieser Index unter elmex® gelée kleiner ist als in der Placebogruppe. Ein Nachteil dieser einfachen Summierung ist jedoch, dass eine Veränderung im Verlauf der Studie, z. B. von einer Läsion D1 in D2, sich nicht abbilden würde, da sich hier die Häufigkeit von

D1 um 1 vermindern und sich die Häufigkeit von D2 um 1 erhöhen würde, was in der Summe gleich bleibt.

b) Berechnung der Anzahl der Verschlechterungen des D-Indexes durch die Zahl der Zähne der Test- bzw. Kontrollgruppe, um zu schauen, ob diese Zahl in einer Gruppe größer ist als in der anderen. Es wurde in den Kariesstudien, die die Fluoridprophylaxe bei Multibracketpatienten untersucht haben (Tab. 32, Seite 137-142), bislang kein derartiger Kariesindex beschrieben. So können die hier gewonnenen Index-Werte nicht direkt mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Ein häufig genutzter Index wurde von Gorelick et al. [36] publiziert. Viele Studien [4, 28, 34, 35, 84, 85] verwendeten ausschließlich die Gradeinteilung des White-Spot-Lesion-Index nach Gorelick et al. [36] zur Beurteilung der Kariesprävalenz bei Patienten mit Multibracketapparatur. Andere Studien nutzten zusätzliche Karies-Indizes wie zum Beispiel den DMFS-Index [64, 114] oder den Karies-Index nach Amarante et al. [37] (Tab. 32, Seite 137-142). Der White-Spot-Lesion-Index nach Gorelick et al. [36] erlaubt Vergleiche mit anderen Untersuchungen. Zusätzlich beschreibt er, im Gegensatz zu anderen WSL-Indizes, z. B. dem Index von Årtun und Brobakken, grob die Größe und den Schweregrad der Läsionen. Nachteilig ist, dass man damit nur die Labialflächen der Zähne beurteilt, wie in vielen Arbeiten geschehen [34, 35, 37, 84, 85]. Es gilt ferner zu diskutieren, ob die visuelle Untersuchung gemäß „International Caries Detection and Assessment System“ (ICDAS-II) für die vorliegende Studie besser geeignet gewesen wäre. Mit diesem Verfahren werden die kariöse Läsionen an Okklusal- und Bukkalflächen der Zähne in sieben verschiedenen Stadien (0 bis 6) eingeteilt. Vorteil dieses System ist die genauere Beschreibung des Schweregrades der Demineralisationen. Nachteilig ist der relativ hohe zeitliche Aufwand. Da in der vorliegende Studie genutzte D-Index sowohl die Größe (Ausdehnung) als auch die Tiefe der Läsion beschreibt, erscheint die Wahl dieses Indexes sinnvoll. Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit ist das Resultat und der Kompromiss ausführlicher Diskussionen zwischen den Studienteams in Jerusalem und Berlin. Heute würde vermutlich ICDAS-II der Vorzug gegeben werden. Die Beurteilung in der vorliegenden Studie beinhaltete - wie in wenigen anderen Studien [22, 49, 113] - alle Zahnflächen, was sehr zeitaufwändig war. Im Gegenteil dazu wurden in anderen Studien nur die mit Brackets versehenen Bukkalflächen berücksichtigt [35, 37, 85].

Allerdings bedeutet dies, sich bei labial geklebten Brackets auf die wirklich gefährdeten Zahnflächen zu konzentrieren.

9.3.3 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Dem API nach Lange [58] liegen Ja/Nein-Entscheidungen zur Plaque-Besiedelung einzelner Zahnflächen zu Grunde. Für diesen Index spricht seine einfache und schnelle Anwendung. Nachteilig ist aber die ungenaue Beschreibung der Plaqueausdehnung über den Untersuchungszeitraum, da dieser Index die Veränderung der Größe des Plaquerasens nicht beschreibt, so dass die Beurteilung sehr streng ist. So führt bereits ein sehr kleines Plaqueaufkommen auf einer Zahnfläche zu einer schlechten Bewertung. Verglichen mit dem Plaque-Index nach Quigley und Hein und dem Plaque-Index nach Silness und Loe, die eine genauere Graduierung nutzen, ist der API aber weniger zeitaufwändig und ergibt wichtige Hinweise zur Güte der Mundhygiene, da die Reinigung der Approximalflächen gute Zahnpflege erfordert.

Ähnlich wie beim Plaque-Index nach Quigley und Hein erfolgt die Beurteilung beim API nach Anfärben des Biofilms. Das Anfärben hat den Vorteil, dass die Erfassung und die Bewertung der Plaqueausdehnung leichter und eher objektiv sind. Zusätzlich hilft die Anfärbung bei der Mundhygiene-Instruktion und -Motivation der Patienten.

Ein spezieller Bracket-Plaque-Index wie zum Beispiel von Heintze et al. vorgeschlagen wurde, hat sich nicht etablieren können, so dass Vergleichsdaten fehlen.

9.3.4 Mundhygienegewohnheiten der Probanden

Das Mundhygieneverhalten wurde durch wiederholte Befragungen der Probanden dokumentiert (vgl. Abb. 7, Seiten 54 und 55). Diese Befragung war jeweils Teil der alle 3 Monate stattfindenden Kontrolluntersuchung. Die Beurteilung der häuslichen Prophylaxe zu Beginn der Studie und im Studienverlauf beruht auf den vermutlich wenig verlässlichen Angaben der befragten Patienten. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit diente in der Studie von Hadler-Olson et al. [37] ein Fragebogen zur Bewertung der Mundhygienecompliance. Nur 23 % der 40 Patienten zeigten bei Hadler-Olson et al. eine gute Compliance. Diese Patienten entwickelten durchschnittlich 1 White-Spot-Läsion. Patienten mit moderater Mitarbeit (68 %) entwickelten 1,4 neue Initialläsionen, Patienten mit schlechter Mitarbeit (9 %) entwickelten 3,3 neue White-Spot-Läsionen.

Somit sind Patientenmitarbeit und die Entwicklung von Initialläsionen umgekehrt proportional korreliert (die Korrelation war aber nicht signifikant). Die Autoren [37] hatten dennoch Bedenken hinsichtlich der Verlässlichkeit dieser Methode zur Bestimmung der Patientenmitarbeit. Richter et al. [99] empfehlen die Anwendung objektiver Parameter, um die Mundhygienegewohnheiten zu bewerten. Andererseits wurde in der Studie von Lovrov et al. [64] ebenfalls nach den häuslichen Zahneputzgewohnheiten und der Fluoridanwendung gefragt. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen der Zahnreinigung sowie der Nutzung von Fluoriden und der Inzidenz von White-Spot-Läsionen nach Abschluss der Behandlung. Ähnlich wie in der Studie von Lovrov et al. [64] wurde in der vorliegenden Arbeit für die Häufigkeit der verschiedenen Mundhygienegewohnheiten ein Score gebildet, um die Mundpflege und deren Einfluss auf die Karieszunahme besser zu beurteilen. In der Untersuchung von Lovrov et al. [64] wurden aber nur die Angaben zur Häufigkeit des Zähneputzens sowie der Interdentalreinigung mittels Zahnseide oder Interdentalbürstchen gefragt. So fragt man sich, ob es sinnvoll war, in der vorliegenden Untersuchung die Anwendung von Zungenreinigern genauso wie die Anwendung von Zahnseide zu werten (vgl. Seite 54).

9.3.5 Bissflügelaufnahmen

In einer Übersichtsarbeit von Stodt und Attin [117] wurden die Untersuchungsintervalle mittels Bissflügelaufnahmen zur approximalen Kariesdiagnostik diskutiert, um einen möglichst großen Nutzen bei möglichst geringer Strahlenbelastung zu haben. Die Autoren [117] haben die Intervallempfehlungen von Bissflügelaufnahmen aus drei verschiedenen Veröffentlichungen [30, 79, 94] in bestimmten Altersgruppen zusammengetragen und miteinander verglichen. In diesen Studien [30, 79, 94] ist das Kariesrisiko der wesentliche Faktor bei der Festlegung der Intervalle für die Röntgenuntersuchung. So werden bei Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko jährliche Bissflügelaufnahmen empfohlen. Von Pitts und Kidd [94] wurde zudem bei Patienten mit sehr hohem Kariesrisiko ein Intervall von 6 Monaten als sinnvoll angesehen. Dass das Kariesrisiko bei Multibracketpatienten erhöht ist, wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110], so dass jährliche Bissflügelaufnahmen indiziert sind. Andere Faktoren bei der Berechnung entsprechender Intervalle, wie das Lebensalter [30, 79] und die Anzahl und Ausdehnung vorhande-

ner Läsionen [63] sowie die Fluoridierungsmaßnahmen [111], sind auch zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Studie dienten die Bissflügelaufnahmen zur Bestimmung des Endpunktes im Approximalbereich, wo sie als Goldstandard gelten [117]. In vergleichbaren Studien (Tab. 32, Seite 137-142) wurden zur Kariesdiagnostik ebenfalls Bitewings verwendet [37, 49, 84], da die klinische Kariesdiagnostik die meisten approximalen kariösen Läsionen nicht erkennt [81]. Sie erhöhen die Sensitivität und ermöglichen eine zuverlässigere Kariesdiagnose der Approximalflächen im Vergleich zur visuellen klinischen Untersuchung [95]. Dennoch sind Initialläsionen aufgrund von Überlagerungen der approximalen Schmelzflächen auf Bitewings schlecht beurteilbar [93].

Alternativen zur Diagnostik approximaler Kariesläsionen sind neben den Bissflügelaufnahmen und der klinischen Untersuchung die fibre-optic-transillumination-(FOTI) sowie das digital-imaging-fibre-optic-transillumination-System (DIFOTI). Die FOTI-Methode wurde in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Peers et al. [91] verglichen die faseroptische Transillumination mit der klinischen und röntgenologischen Diagnostik und zeigten, dass die Sensitivitätswerte von FOTI und Bissflügelaufnahmen etwa gleichwertig sind und dass beide Methoden die klinische Diagnostik übertreffen. Eine weitere Studie von Hintze et al. [45], die die drei letztgenannten Methoden bezüglich der Zuverlässigkeit zur Kariesdetektion im Approximalbereich verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass die faseroptische Methode am wenigsten zuverlässig ist. Vaarkamp et al. [131] konnten nachweisen, dass die Spezifitäten von Bissflügelaufnahmen und FOTI etwa gleich hoch sind (1,00 versus 0,99), jedoch weisen die Bissflügelaufnahmen eine signifikant höhere Sensitivität auf.

Die Laser-Fluoreszenzmessung (DIAGNOdent©) wird weniger zur Diagnose approximaler Karies als für die Diagnose okklusaler Karies verwendet. Virajsilp et al. [136] konnten nachweisen, dass das DIAGNOdent©-Gerät zuverlässiger bei der Detektion von tiefen Kariesläsionen im Milchgebiss ist als Bissflügelaufnahmen. Andererseits zeigten Celiberti et al. [17] in einer Studie zur Anwendung des DIAGNOdent© pens im Milchgebiss, dass das Gerät nicht geeignet zur der Detektion von Initialläsionen an Approximalflächen ist.

Angesichts der Tatsache, dass die initiale Approximalkaries nicht immer zu erkennen ist, könnten vor der Studie entstandene Läsionen zu Unrecht dem Karieszuwachs während der festsitzenden Behandlung angelastet worden sein. Das gilt aber auch für

neu entstandene Läsionen, die durch Überlagerungen während der Therapie nicht zu erkennen waren. Dieses Problem betraf sowohl die Test- als auch die Kontrollgruppe und es gab keine signifikanten Unterschiede in den Bitewing-Befunden zwischen den Gruppen.

9.3.6 Patientencompliance

Die Patientenmitarbeit sollte durch das Wiegen der Tuben bei jeder Kontrolluntersuchung überprüft werden, da das Prophylaxeprogramm in dieser Studie zu einem wesentlichen Teil mitarbeitabhängig war. Dennoch ist die Einschätzung der Compliance nicht einfach, da eine Kontrolle über die wöchentliche Anwendung des Gels schwierig ist. Leider ist man bei der häuslichen Zahnpflege stark von der Mitarbeit der Probanden abhängig.

Geiger et al. [34] nutzten die Zahl der Spüllösungsflaschen, die die Patienten während der Studie benötigten, zur Bestimmung der Patientencompliance, da jeder Patient eine neue Flasche erhielt, wenn seine bisherige Flasche leer war [34]. Lovrov et al. [64] haben die Nutzung von Fluoriden mittels eines Fragebogens erfasst [64]. Hier kommt die Frage nochmals auf, ob Fragebögen verlässlich sind, um die Patientencompliance zu erfassen.

9.4 Diskussion der Ergebnisse

9.4.1 Endpunkte

Viele klinische Studien zur Kariesreduktion bei Multibracketpatienten mit Fluoridpräparaten liegen sowohl zu Mundspüllösungen, Gelen als auch Lacken vor (Tab. 32, Seiten 137-142). Die Ergebnisse der bislang publizierten klinischen Untersuchungen [4, 22, 28, 34, 35, 37, 49, 64, 84, 85, 114] sind aber aufgrund ihrer Unterschiede bezüglich Probanden, einbezogener Zähne und Methoden nur bedingt miteinander vergleichbar.

Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit sowie der Zeit des Auftretens von Endpunkten über den Studienzeitraum (time-to-event analysis) zwischen der elmex® gelée- und der Placebo Gruppe (Abb. 28, Seite 86). Bei 43 % der Testgruppe und 41,6 % der Kontrollgruppe) (Abb. 16, Seite 77) wurden Kariesläsionen während ihrer Multibrackettherapie

nachgewiesen. Allerdings hatten von den 4368 geprüften Zähnen nur 3,5 % Kariesläsionen, obwohl alle Zahnflächen und nicht nur die Labialflächen untersucht wurden. Außerdem waren die Zähne in der Kontrollgruppe 30 % mehr von den Endpunkten betroffen als in der Testgruppe (4 % versus 2,9 %) (Abb. 29, Seite 87).

In einer Arbeit von Gorelick und Mitarbeitern [36] wiesen 49,6 % der Multibracketpatienten und 10,8 % der Zähne Demineralisation auf. Hadler-Olson et al. zeigten, dass 60 % der Patienten sowie 6,7 % der Zähne von initialkariösen und/oder kariösen Läsionen betroffen waren. (Tab. 32, Seiten 137-142).

Unter Verwendung fluoridierter Prophylaxeprodukte schwankt die Karieshäufigkeit bei Patienten mit Multibracketapparaturen zwischen 7,4 % [114] und 94,3 % [64] und bei den Zähnen von Multibracketpatienten zwischen 4,3 % [84] und 57,4 % [28]; die Schwankungsbreite ist mit den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, den Kontrollparametern (DMFS-Index, WSL-Index), der Anzahl der Patienten und der einbezogenen Zähne sowie den Prophylaxemaßnahmen zu erklären (Tab. 32, Seiten 137-142). Während in einigen Studien bei dem Kariesbefund nur die während der festsitzenden Behandlung neu entstandene oder kariesbedingt vergrößerten White-Spot-Läsionen ausgewertet wurden (Kariesinzidenz) [22, 37, 84, 85, 113], wurde in anderen Kariesstudien zusätzlich die Zähne in die Auswertung einbezogen, die vor der Multibracketbehandlung Kariesläsionen aufwiesen (Kariesprävalenz) [28, 35, 64, 114]. Von Jost-Brinkmann und Mitarbeitern [51] wurden nur primär gesunde Zähne in deren Untersuchung einbezogen.

Betrachtet man die Karieshäufigkeit (inkl. White-Spot-Läsionen [WSL]) bei Multibracketpatienten, so lag in einer Studie von Enaia et al. die Kariesinzidenz der Multibracketpatienten nach Behandlungsabschluss bei 60,9 % [28]. Hadler-Olson et al. [37] fanden einen ähnlichen Wert (60 % Kariesinzidenz). Dennoch ist der Vergleich zwischen den genannten Studien nicht einfach, da sie unterschiedliche Zähne beurteilt haben (Tabelle 32, Seiten 137-142).

Die Kariesprävalenz der untersuchten Patienten in den zwei Studien von Geiger et al. [34, 35] lag bei zirka 33 % (Tabelle 32, Seiten 137-142). Stecksen-Blicks et al. [114] fanden dagegen eine WSL-Prävalenz von 11,7 % [114], wobei ihre Placebogruppe ähnliche Werte wie bei Geiger et al. zeigte (29,7 % WSL-Prävalenz). Die höchste Karies-/WSL-Prävalenz stammt von Lovrov et al. [64] und beträgt 94,3 %. Allerdings zeigte fast keiner ihrer Patienten am Studienende Kavitationen [64]. Der Kariesanstieg betraf

ausschließlich Initialläsionen. Zu ähnlichen Ergebnisse bezüglich des Schweregrades bukkaler Läsionen kamen Hadler-Olsen et al. [37].

In der vorliegenden Studie hatten 12,8 % ($n = 20$) der Studienteilnehmer ($n = 156$) Läsionen der Schweregrade 3 und 4 (Kavitation) (Abb. 26, Seite 84), da nicht nur die Labial-/Bukkalfächen untersucht wurden, sondern alle Zahnflächen einschließlich der Befundung der Approximalflächen auf Bissflügelaufnahmen.

Der Anstieg an Demineralisationen in der vorliegenden Studie mit zunehmender Behandlungsdauer war sowohl in der Test- als auch der Kontrollgruppe deutlich. Bei der Hälfte (50 %) der Endpunkt-Patienten traten bereits innerhalb des erstens Jahres Demineralisationen auf, so dass das Risiko für das Auftreten von Endpunkten im weiteren Verlauf kleiner wurde (Abb. 27, Seite 85). In der retrospektiven Studie von Jost-Brinkmann et al. [51] zeigten die Multibracketpatienten in den ersten sechs Monaten im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung keine Demineralisationen. Es ist anzumerken, dass die Befundung in der Studie von Jost-Brinkmann et al. mittels Diapositiven erfolgte und somit nicht alle Läsionen eindeutig diagnostiziert werden konnten. Tufekci et al. [125] untersuchten die Kariesprävalenz der Labialflächen der Oberkieferzähne bei kieferorthopädischen Patienten zu Beginn und während ihrer Multibracketbehandlung. Die Patienten wurden je nach Behandlungsdauer in drei Gruppen eingeteilt. Direkt nach dem Bracketkleben zeigten 11 % der Kontrollgruppe ($n = 28$) mindestens eine Demineralisation. In einer zweiten Gruppe, die schon 6 Monate in Behandlung war, wurde bei 38 % der 37 Patienten mindestens eine White-Spot-Läsion festgestellt. Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr wurde bei 46 % der 35 Probanden einer dritten Gruppe Initialläsionen nachgewiesen. Es ist hier anzumerken, dass die Karieshistorie der drei Gruppen vor ihrer Multibracketbehandlung nicht beurteilt wurde. Da die Kariesprävalenz bereits nach kurzer Behandlungsdauer zunimmt, empfehlen Tufekci et al. [125], den Mundhygienestatus schon früh zu kontrollieren und im Bedarfsfall prophylaktische Maßnahmen durchzuführen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zusätzlich sowohl nach der Anzahl als auch nach der Art der erreichten Endpunkte bei den Patienten geschaut. Bei zwei Dritteln aller Endpunkt-Patienten wurde nur ein Endpunkt erreicht (Abb. 25, Seite 83). Das Auftreten von zwei Endpunkten gleichzeitig, die sich aber auf die gleiche Läsion beziehen, ist nicht auszuschließen, wie zum Beispiel bei einer klinisch neu entdeckten Kavitation, die auch röntgenologisch neu nachgewiesen wurde. Am häufigsten wurden

neue White-Spot-Läsionen (D2) beobachtet und zwar bei 62,1 % der Endpunkt-Patienten (T: 52,9 %, K: 71,9 %). Initialläsionen an mehr als 4 Zähnen wurde nur bei 4 in der Test- bzw. 8 Patienten in der Kontrollgruppe nachgewiesen (Abb. 26, Seite 84). In der bereits zitierten Studie von Tufekci et al. [125] zeigten 10 ihrer 72 untersuchten Patienten während der Multibrackettherapie mindestens 4 White-Spot-Läsionen an den Labialflächen der Oberkieferzähnen. Bei 20 Patienten (27 %) wurden 1 bis 3 Initialläsionen festgestellt.

In der vorliegenden Untersuchung entwickelten 20 Patienten (12,8 %) aller Studienteilnehmer der beiden Gruppen mindestens eine Kavitation (Abb. 26, Seite 84). In der retrospektiven Studie von Richter et al. [99] wiesen nur 2,3 % ihrer Patienten nach Abschluss ihrer kieferorthopädischen Behandlung Kavitationen auf, wobei 4,6 % der untersuchten Patienten bereits während der Therapie neue Füllungen benötigten. Allerdings erfolgte die Befundung der Karies mittels intraoraler Fotografien und die Autoren bezogen nur die Labialflächen der Zähne ein.

Geht man in der vorliegenden Studie von den untersuchten Zähnen aus, wiesen 2,9 % in der Test- bzw. 4,0 % der Zähne in der Kontrollgruppe neue und/oder vergrößerte Kariesläsionen auf (vgl. 8.3.2.1, Seite 86), so dass in der Placebogruppe 30 % mehr Endpunkte auftraten als in der Testgruppe. Insgesamt waren bei 151 der 4368 untersuchten Zähne Demineralisationen zu verzeichnen. Die Anzahl der untersuchten Zähnen in vergleichbaren Studie variierte zwischen 579 [84] und 3133 [34]. Das ist auf die unterschiedlichen Patientenzahlen sowie untersuchten Zahngruppen zurückzuführen. Während Øgaard et al. [84] 97 Patienten und lediglich die Labialflächen der oberen Frontzähne in ihre Studie einbezogen haben, schlossen Geiger et al. [34] 206 Patienten sowie die Labialflächen aller Zähne ein. Aus den genannten Gründen kann man die Ergebnisse von Øgaard et al. [84] (Kariesinzidenz: 4,3 %) sowie von Hadler-Olsen und Mitarbeitern [37], die ebenfalls eine Karieszunahme bei 6,7 % der von Ihnen untersuchten Zähne fanden, nicht direkt miteinander vergleichen (Tab. 32, Seiten 137-142).

Höhere Werte wurden von Enaia et al. [28] (57,4 %) sowie Boersma et al. [14] (30 %) beobachtet, wobei die Autoren neue Kariesläsionen mit denen zusammengefasst haben, die sich schon vor der kieferorthopädischen Behandlung entwickelt hatten, was es schwierig macht, der Einfluss der Multibrackettherapie auf die Zähne zu beurteilen (Tab. 32, Seiten 137-142).

Neben der Tatsache, dass in der Testgruppe 30 % weniger Zähne Endpunkte erreichten, wiesen die Oberkiefer- sowie die Unterkieferzähne der Testgruppe weniger White-Spot-Läsionen auf im Vergleich zu der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied nicht groß war (Abb. 30, Seite 88). Mit Ausnahme der Schneidezähne, zeigten die beiden Studien- gruppen bezüglich der Karieszunahme ebenfalls keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den Zahntypen (Abb. 31, Seite 89). So waren die Schneidezähne der Kontroll- gruppe häufiger von Endpunkten betroffen als die jeweiligen Zähne der Testgruppe. Da Schmelzdemineralisationen auf den Labialflächen der Oberkieferschneidezähne ein ästhetisches Problem darstellen und diese Zähne besonders kariesgefährdet sind [35, 36], muss alles getan werden, um Demineralisationen zu verhindern. Dazu leistet elmex® gelée bei Multibracketbehandlungen einen Beitrag. Weiterhin zeigten die Prä- molaren vermehrt Demineralisationen (33,7 % aller Zähne) im Vergleich zu den ande- ren Zahngruppen, die von Endpunkten betroffen waren (Abb. 31, Seite 89). In der Stu- die von Lovrov et al. [64] waren ebenfalls die Prämolaren in allen Quadranten beson- ders von Kariesläsionen betroffen.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass alle Schneidezähne sowie alle Molaren des Ober- und Unterkiefers in beiden Gruppen ähnliche Werte bezüglich der Karieszunahme auf- wiesen: Von 1208 Schneidezähnen und von 1206 Molaren hatten 40 Schneidezähne (3,2 %) und 42 Molaren (3,4 %) Demineralisationen (Abb. 31, Seite 89). In der Studie von Jost-Brinkmann et al. [51] waren die Molaren am häufigsten und die Schneidezähne dagegen am wenigsten von Demineralisationen betroffen.

Bei der Auswertung des Schwergrades der Demineralisationen wiesen 20 (0,4 %) der 4368 untersuchten Zähnen neue Kavitationen auf (D3, D4) (T: 12, K: 8). Geht man von den Endpunkt-Patienten aus (Abb. 36, Seite 93), wiesen ebenfalls 20 (12,8 %) Patienten der 156 Studienteilnehmer Demineralisationen mit Kavitationen auf (T: 12, K: 8). Das bedeutet, dass bei den letztgenannten 20 Patienten nur eine Kavitation aufgetreten war. In der vorliegenden Studie wurden die D3- und D4-Läsionen in den Analysen aber nicht nach Zahnflächen differenziert, daher weiß man nicht, welche Flächen von den Kavita- tionen betroffen waren. Somit ist ein Vergleich mit den Ergebnissen von Hadler-Olsen et al. [37] schwierig. Die Autoren berichteten, dass sie keine Kavitationen bei den von ihnen untersuchten labialen Zahnflächen beobachteten. Lovrov et al. [64] untersuchten auch nur die vestibulären Zahnflächen und konnten mittels intraoraler Fotografien keine Kavitationen feststellen.

Bezogen auf die einzelnen Zahntypen zeigen die vorliegenden Ergebnisse vermehrt Kavitierungen bei den Molaren (Abb. 38, Seite 95). Das gleiche wurde in einer anderen Kariesstudie bei Multibracketbehandlung beobachtet [51]. Bebänderte Zähne wiesen in der Studie von Jost-Brinkmann et al. [51] einen größeren Karieszuwachs auf als Zähne mit Brackets. Die Autoren erwähnen allerdings nicht die Art des verwendeten Zementes.

In den vergleichbaren Kariesstudien (Tab. 32, Seiten 136-141) wurden von keinem Autor (entteam) die Patienten wie in der vorliegenden Studie je nach Karieszustand zu Behandlungsbeginn in 4 Gruppen differenziert. Die Zähne der Patienten mit wenig sowie mäßig Karies in der Testgruppe waren weniger von Endpunkten betroffen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Abb. 32, Seite 90). Die Zähne, deren Patienten zu Behandlungsbeginn keine oder schon viele Dekalzifikationen aufwiesen, zeigten fast keinen Unterschied hinsichtlich der Karieszunahme zwischen der Test- und Kontrollgruppe (Abb. 32, Seite 90). Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für die gewählte Karieseinteilung (vgl. Seite 51) und zeigen, dass die Patienten mit wenig bis mäßig Karies am meisten von der Fluoridierung profitieren.

Die Zähne der Patienten mit viel Karies zu Studienbeginn wiesen am häufigsten Kariesläsionen auf und die Zähne anfänglich kariesfreier Patienten zeigten die niedrigste Läsionsrate über den Studienzeitraum. So sind bei 1764 Zähnen der initial kariesfreien Patienten ($n = 63$) 44 Endpunkte aufgetreten (2,5 %) und bei den 2604 Zähnen ($n = 93$), von Patienten, die anfänglich Demineralisationen aufwiesen, waren dagegen 107 Zähne von Läsionen betroffen (4,1 %).

Lovrov et al. [64] verglichen einfach die Kariesprävalenz zwischen den Zähnen, die bereits vor Behandlungsbeginn Kariesläsionen aufwiesen, und den gesunden Zähnen. Eine höhere Kariesläsionsrate wurde bei allen vorgeschädigten Zähnen außer bei den Prämolaren beobachtet. Ein ähnlicher Vergleich wurde von Pancherz und Mühlich durchgeführt. Sie fanden, dass Zähne mit Vorschädigungen deutlich stärker kariesgefährdet waren als nicht kariös vorgeschädigte Zähne (41,4 % versus 25,0 %). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Beurteilung der Karieshistorie vor der Multibracketbehandlung einen wichtigen Indikator für das individuelle Kariesrisiko darstellt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten keinen großen Unterschied bei der Verteilung der Demineralisationsschwergrade zwischen den Zähnen bei den Patienten mit unterschied-

lichem Karieszustand zu Studienbeginn (Abb. 39, Seite 96). Entgegen der Erwartung bestand bei der Kavitationsverteilung keine Korrelation mit der Anwendung von elmex® gelée oder der initialen Kariesprävalenz, was wiederum die Frage stellt, ob die Karieseinteilung (vgl. Seite 51) in diesem Zusammenhang sinnvoll ist?. Andererseits würde ein einfacher Vergleich der Kavitationsverteilung zwischen Patienten mit anfänglichen Kariesläsionen (wenig, mäßig und viel Karies) und Kariesfreien ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Fluoridgel oder der Karieshistorie zeigen.

In Bezug auf die Endpunktzahlen zeigt die Mehrzahl der Endpunktzähne nur einen Endpunkt. Ausgehend von den Zahntypen, wurde nur bei den Schneidezähnen in der Testgruppe höchstens ein Endpunkt beobachtet. Bei dem Auftreten von zwei Endpunkten ist es hier auch nicht auszuschließen, dass sie sich auf den gleichen Endpunkt beziehen (Abb. 33, Seite 90). Nur zwei Zähne hatten im Verlauf der Studie drei Endpunkte (Abb. 34, Seite 91); Ein Prämolare im Oberkiefer bei einem Patienten in der Testgruppe, der zu Behandlungsbeginn mäßig Karies aufwies, und ein Molar im Unterkiefer bei einem kariesfreien Patienten in der Kontrollgruppe.

Das Auftreten von Endpunkten über den Studienzeitraum, insbesondere bei den letzten Untersuchungen ist nicht einfach zu beurteilen, da sich die Anzahl der Patienten bzw. Zähne mit zunehmender Behandlungsdauer reduzierte. Fast 59,3 % der Endpunkt-Zähne in der Test- sowie 56,3 % in der Kontrollgruppe entstanden im ersten Behandlungsjahr. So wurde das Risiko für das Auftreten von Endpunkten mit der Zeit kleiner, da viel (Risiko-)Patienten nach 12 Monaten schon aus der Studie ausgeschlossen worden waren (Abb. 40, Seite 97).

Jost-Brinkmann et al. [51] zeigten, dass die Kariesprävalenz sowie der Schweregrad der Kariesläsionen mit der Behandlungsdauer zunahm.

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter, Geschlecht, Gebisszustand (DS-Index) sowie dem API bei Behandlungsbeginn mit den erreichten Endpunkten konnte nicht beobachtet werden (Abb. 17 bis 22, vgl. Seiten 77 bis 81). Allerdings scheint die ethnische Herkunft eine Rolle bei der Zunahme der White-Spot-Läsionen zu spielen. So war die Anzahl der nicht kaukasischen Patienten (T: 18, K: 13), die mindestens einen Endpunkt erreichten, in der Placebogruppe (n = 9) höher als in der Testgruppe (n = 5), wobei der absolute Unterschied relativ gering ist. Vielleicht liegt es daran, dass die Mitarbeit der nicht kaukasischen Patienten besser war als die der kaukasischen Patienten in der Testgruppe, so dass die Nichtkaukasier konsequent das Fluoridgel angewen-

det und davon profitiert haben. Zwischen den kaukasischen Patienten in der Test- und Kontrollgruppe lag aber keinen großen Unterschied, da vermutlich die Mundhygiene in der Testgruppe schlechter war (Abb. 19, Seite 78)

Enaia et al. [28] stellte bei 400 Multibracketpatienten fest, dass im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mehr Karies entstand ist als bei den jüngeren oder älteren Patienten mit Multibracketapparatur [28]. In der vorliegenden Studie betrug der Alters-Medianwert aller Patienten beim Einsetzen der Brackets 14 Jahre (Tab. 7, Seite 65). Unterschiede in der Läsionsrate zwischen der Test- und Kontrollgruppe sowohl bei den jüngeren Patienten (< 14 Jahre) als auch bei den älteren Patienten (≥ 14 Jahre) lagen nicht vor. Allerdings zeigten die älteren Patienten in den beiden Gruppen weniger Karies als die jüngeren (Abb. 17, Seite 77). Ein Vergleich zwischen den Patienten, die jünger als 16 Jahre und Patienten, die ≥ 16 Jahre alt waren, wäre sinnvoller gewesen. Ein ähnliches Ergebnis wurde von Jost-Brinkmann et al. [51] erzielt, so zeigten deren ältere Probanden weniger Kariesläsionen im Vergleich zu den jüngeren wobei die Altersgrenze in ihrer Studie bei 16 Jahren lag.

Enaia et al. [28] sowie Mizrahi [80] konnten keine Geschlechtsabhängigkeit der Kariesprävalenz nachweisen. Andere Studien fanden, dass männliche Patienten während einer Multibracketbehandlung mehr Schmelzläsionen entwickeln als weibliche Patienten [14, 19, 125]. Die Resultate in der vorliegenden Studie zeigen, dass es bei den weiblichen Patienten zu weniger Endpunkten kam als bei den männlichen Patienten. Während 27 (35,5 %) der 76 weiblichen Patienten Endpunkte aufwiesen, zeigten 39 (48,8 %) der 80 männlichen Patienten White-Sot-Läsionen (Abb. 18, Seite 78).

Stecksen-Blicks und Mitarbeiter (2007) sowie Lovrov et al. (2007) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem DMFS-Index der Anfangsuntersuchung und dem Entstehen von White-Spot-Läsionen während der anschließenden Multibrackettherapie [64, 114]. Andererseits konnte Zimmer [145] durch seine Beobachtung bei Multibracketpatienten belegen, dass mit Hilfe eines Selektionssystems, das neben dem API die Karieshistorie (DMFT-Index und Initialläsionen) berücksichtigt, das Kariesrisiko dramatisch reduziert werden kann. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Gebisszustand der Patienten zu Studienbeginn und der Karieszunahme festgestellt (Abb. 20, Seite 79). Während bei 22 (34,9 %) der 63 initial kariesfreien Patienten Endpunkte aufgetreten sind, erreichten 44 (47,3 %) der 93 Patienten, die schon initial Läsionen aufwiesen, mindestens einen Endpunkt. Einen noch

höheren Wert registrierten Enaia et al. [28] bei ihren anfänglich kariesfreien Patienten. Sie beobachteten eine Karieszunahme bei 60,9 % der 271 initial kariesfreien Patienten bei Abschluss ihrer kieferorthopädischen Behandlung. Weiterhin zeigen die vorliegenden Ergebnissen entgegen der Erwartung, dass die Patienten der Testgruppe, die bei Behandlungsbeginn kariesfrei waren deutlich mehr Karieszunahme aufwiesen als die Kontrollgruppe (Abb. 20, Seite 79). Andererseits wiesen die Patienten mit niedrigen oder mäßigen Karieszustand in der Testgruppe weniger Endpunkte auf als in der Kontrollgruppe (Abb. 21, Seite 80).

Das Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von den Mundhygienegewohnheiten sowie vom Gelverbrauch bzw. der Patientencompliance wurde nicht nur zu Studienbeginn, sondern auch über den Studienzeitraum zwischen den beiden Gruppen verglichen (Abb. 23 und 24, Seiten 82 und 83). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden in diesem Zusammenhang nicht gefunden. Weitere Erläuterungen dazu sind in den nachfolgenden Abschnitten (siehe 9.4.4 und 9.4.6) enthalten.

9.4.2 Modifizierter DMFS-Index und DS-Index

60,3 % der eigenen Patienten wiesen zu Studienbeginn gefüllte Zähne auf. Die große Häufigkeit gefüllter Zähne könnte ein Ausdruck einer starken Kariesaktivität in beiden Gruppen sein (Tab. 11, Seite 67). Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass einige okklusale Fissurenversiegelungen nur aus prophylaktischen Gründen vom Hauszahnarzt gemacht wurden. 30,1 % und 51,3 % aller Probanden zeigten zu Studienbeginn D1- bzw. D2-Läsionen. Kavitationen (D3, D4) wiesen 6,4 % sowie 0,6 % der Studienteilnehmer (Tab. 11, Seite 67). So ist deutlich, dass die Kariesinzidenz bei den Studienteilnehmern hoch war ($n = 93$) (vgl. 8.3.1.1.2, Seite 79). Die Kariesprävalenz zu Behandlungsbeginn wurde in zwei vergleichbaren Studien mit dem WSL-Index ausgedrückt und zeigte niedrige Werte (15,1 % [64], 4,3 % [114]). Höhere Werte (32,3 %) wurden von Enaia et al. [28] gefunden. In deren Arbeit lagen bei 129 ihrer 400 Patienten vor Behandlungsbeginn Demineralisationen vor; davon zeigten 86,8 % leichte (D1) und 9,3 % starke (D2) White-Spot-Läsionen. Bei den restlichen Patienten (3,9 %) beobachteten die Autoren präorthodontischen Kavitationen. Die unterschiedlichen Werte der Studien sind vermutlich mit der unterschiedlichen Studienpopulation, den einbezogenen Zähnen und der Untersuchungsmethode zu erklären (Tab. 32 Seiten 137-142).

In der vorliegenden Studie wurden alle Zahnflächen klinisch auf Läsionen untersucht. Die anderen Studien [28, 64, 114] (Tab. 32) haben nur die Labialflächen mittels Diapositiven befundet, und zwar von unterschiedlichen Zahngruppen. Während Enaia et al. [28] nur die Schneidezähne im Oberkiefer einbezogen haben, haben Stecksen-Blicks et al. [114] zusätzlich die Eckzähne sowie die Prämolaren in ihre Untersuchung inkludiert. Zudem wurden von Enaia et al. [28] 400 Patienten untersucht, während Lovrov et al. [64] lediglich 53 Patienten in ihrer Studie hatten. Zu Studienende wiesen in der vorliegenden Arbeit, wie schon erwähnt, 42,3 % aller Probanden (T: 43 %, K: 41,6 %) mindestens eine White-Spot-Läsion auf (Abb. 16, Seite 77) und bei 55,8 % der Patienten (T: 57 %, K: 54,5 %) wurde eine Verschlechterung des DS-Index (Abb. 42, Seite 99) festgestellt. Es lag keinen signifikanter Unterschied bezüglich der DS-Verschlechterung zwischen den Gruppen vor (Chi-Quadrat-test, $p = 0,761$); der gewichteten DS-Index hat im Studienverlauf in der Testgruppe und in der Kontrollgruppe von 2 auf 4 (Medianwert) zugenommen (Tab. 25, Seite 98). Diese Ergebnisse kann man wegen unterschiedlicher Untersuchungsmethoden (gewichteter DS-Index vs. DMFS/T) nur indirekt mit den Ergebnissen von Denes und Gabris [22] sowie Splieth et al. [113] vergleichen (Tab. 32, Seiten 137-142).

9.4.3 Approximalraum-Plaque-Index

Für die Gesamtgruppe der Probanden in der vorliegenden Studie wurde zu Beginn eine „mäßige“ Mundhygienesituation erhoben (Tab. 12, Seite 69). Auch bei jeder Visite war die Mundhygiene im Mittel „mäßig“. Nach einer geringen Verschlechterung bei den ersten Visiten zwischen dem 6. und 9. Studienmonat (Abb. 48, Seite 103) lag der API wieder in der Größenordnung des Ausgangsbefundes (50 %). Somit gab es über den Untersuchungszeitraum keine klinisch relevanten Veränderungen des API. Auch zwischen Test- und Placebogruppe gab es keine große Unterschiede. Die Resultate verdeutlichen, dass es den Probanden nicht gelang, mit ihren häuslichen Mundhygienemaßnahmen die Zähne adäquat zu reinigen. Immerhin konnten die Studienteilnehmer eine Erhöhung der Plaqueakkumulation und folglich eine Verschlechterung des API verhindern, die oft mit dem Eingliedern einer Multibracketapparatur verbunden ist. Eine mögliche Ursache dafür sind die regelmäßigen professionellen Zahnreinigungen und Mundhygieneinstruktionen. Zu bedenken ist jedoch auch, dass die angegebenen API-

Werte Mittelwerte sind. Folglich ist davon auszugehen, dass viele Patienten eine gute oder sehr gute Mundhygiene betrieben haben, während andere ihre stark vernachlässigten (vgl. 8.3.1.1.4, Seite 80).

Die API-Resultate in der vorliegenden Studie bestätigen die Ergebnisse von Splieth et al. [113]. Die Autoren registrierten mit einem mittleren API von 37 % in ihrer Fluoridgruppe und 42 % in der Kontrollgruppe ebenfalls nur eine „mäßige Mundhygiene“ bei den von ihnen betreuten Multibracketpatienten. Diese Werte zeigten in beiden Gruppen eine Verschlechterung gegen Studienende (54 % bzw. 56 %).

Dass Multibracketapparaturen die Mundhygiene stark erschweren, stellte auch Zimmer bei Multibracketpatienten mit anfänglich mäßigen API-Werten fest. So verharrte der durchschnittliche API-Wert unter der Behandlung trotz aller Bemühungen auf einem Niveau von etwa 40 % [145]. Denes und Gabris (1991) zeigten eine Verbesserung des Plaque-Index nach Quigley und Hein sowie eine geringeren Karieszuwachs bei den Fluoridgruppen (elmex® gelée-Gruppe, elmex® fluid-Gruppe) während der festsitzenden Behandlung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur eine Zahnpasta ohne Fluorid zu Kariesprävention verwendete (vgl. Tab. 32, Seiten 137-142). Es ist hier anzumerken, dass die Beurteilung der Mundhygiene mittels API-Index strenger ist im Vergleich zu dem Plaque Index nach Quigley and Hein, da die Plaqueentfernung der Approximalflächen gute Zahnreinigung erfordert.

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen einen starken Zusammenhang zwischen dem hohen API-Index bei Behandlungsbeginn und der Kariesentwicklung im Verlauf der Multibrackettherapie (Abb. 22, Seite 81). So waren 53,6 % der Patienten mit schlechter Zahnpflege in der Testgruppe sowie 58,6 % in der Kontrollgruppe von Karies (Endpunkt) betroffen. Entgegen der Erwartung zeigten die Patienten mit guter Mundhygiene ($\text{API} \leq 38,0 \%$) eine ähnliche Karieszunahme wie die Patienten mit mäßiger Mundhygiene ($\text{API} = 38,1 \%$ bis $63,9 \%$). Große Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe innerhalb jeder API-Kategorie lagen nicht vor. Ein Vergleich zwischen Patienten mit guter, mäßiger und schlechter Mundhygiene für die Dauer der gesamten Behandlung wäre vermutlich sinnvoller. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Testgruppe während der Studie mehr Patienten mit schlechter Mundhygiene waren und trotzdem die gleiche Kariesentwicklung wie die Kontrollgruppe aufwiesen, weil sie von der Fluoridapplikation profitierten.

Die API-Kategorisierung wurde auf Quartilbasis erstellt (vgl. 8.3.1.1.4, Seite 80). So wurde die Mundhygiene des Patienten in drei Kategorien eingeteilt, die sich nicht wesentlich von den bekannten API-Kategorien unterschieden (vgl. 6.6.3, Seite 53).

Zimmer (1999) konnte nachweisen, dass Multibracketpatienten, die einen API von weniger als 30 % zeigten, signifikant weniger Karies entwickelten als Patienten mit nicht zufriedenstellender Mundhygiene ($30 \% < \text{API} < 50 \%$). Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung des API als Mittel der Patientenselektion zur Kariesreduktion, wobei dieser Index allein kein hinreichendes Kriterium ist, um Risikopatienten zu erkennen [145].

Lovrov et al. (2007) konnten in einer retrospektiven Studie bei Behandlungsabschluss keine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme von White-Spot-Läsionen im Therapieverlauf und dem Plaque-Index nach Silness und Loe ermitteln [64].

9.4.4 Mundhygienegewohnheiten der Probanden

Befragt nach der Häufigkeit des Zähneputzens gaben die meisten Probanden zu Beginn der Studie „zweimal täglich“ an (Tab. 13, Seite 70). Sie verwendeten ganz überwiegend fluoridhaltige Zahnpasta (Tab. 14, Seite 70). Somit lag laut Befragung mit 87 % ein insgesamt gutes Putzverhalten in beiden Gruppen vor. Zwischenraumbürstchen und Zahnseide wurden nur von der Hälfte der Patienten verwendet (Tab. 15 und 16, Seite 71).

Fast 25 % der Probanden reinigten die Zunge (Tab. 21, Seite 73) und verwendeten ein Fluoridgel (Tab. 20, Seite 73). Die Probanden wurden nach weiteren von ihnen verwendeten Mundhygieneartikeln befragt. Die Verwendung einer Mundspüllösung bejahten 17,9 % (Tab. 18, Seite 72).

Die Beurteilung der häuslichen Zahnpflege beruht auf den vermutlich wenig verlässlichen Angaben der befragten Probanden.

Richter et al. [99] fanden keinen Zusammenhang zwischen der anamnestisch erhobenen Frequenz und Intensität der individuellen Mundhygiene und der Kariesentwicklung bis zum Abschluss der Behandlung mit festsitzenden Apparaturen. Deshalb empfehlen die Autoren [99] die Anwendung objektiver Parameter (z. B. Plaque-Index), um die Mundhygienegewohnheiten zu bewerten. Im Gegensatz dazu fanden Hadler-Olson et al. [37] eine Korrelation zwischen Patientenmitarbeit und der Entwicklung von Initialläsio-

nen. Sie verwendeten ein Fragebogen, um die Mundhygienecompliance zu bewerten. Trotzdem hatten auch diese Autoren [37] Bedenken hinsichtlich der Verlässlichkeit dieser Methode, die Patientenmitarbeit zu bestimmen.

Durch das Führen strukturierter Interviews anhand von Fragebögen zur Mundhygiene und die stetige Motivation bei jeder Visite (alle 3 Monate) war die Erwartung, dass eine gute Kooperation erreicht werden würde. Diese Erwartung wurde nur bei knapp der Hälfte der Patienten ($n = 75$) erfüllt (vgl. Seite 54), wenngleich offen bleibt, ob die Mundhygiene bei den anderen Patienten ohne diese Maßnahmen nicht noch wesentlich schlechter gewesen wäre.

Veränderungen der Mundhygienegewohnheiten im Behandlungsverlauf sind schwer beurteilbar, da die Angaben im Studienverlauf auf einer zunehmend kleiner werdenden Teilmenge der initial Befragten beruhen. Die Test- und Kontrollgruppe unterschieden sich bezüglich ihres Putzverhaltens der Zähne und der Zunge nicht relevant (Abb. 44 bis 47, Seiten 101 und 102). Während der Studie verwendeten immer weniger Patienten Zahnseide, dafür hat sich aber die Anzahl der Patienten, die laut Befragung eine Interdentalbürste benutzten, erhöht.

Durch die Gewichtung der Angaben zur häuslichen Mundpflege sollten die Mundhygienegewohnheiten der Patienten besser einschätzbar sein, indem die Patienten in drei Kategorien eingeteilt wurden; Patienten mit guten, mäßigen sowie schlechten Mundhygienegewohnheiten. Die Mundhygiene von 75 der 156 Patienten lag im Bereich das oberste Quartil und wurde als gut eingestuft (Abb. 24, Seite 83). Aus der Testgruppe entwickelten 40 % der Patienten, deren Mundhygiene auf der Basis ihrer eigenen Angaben als gut eingestuft wurde, Karies. In der Kontrollgruppe mit „gute Mundhygiene“ waren es 22,9 %. Somit war die Korrelation zwischen guter Mundpflege und reduzierter Karies in der Kontrollgruppe offensichtlicher als in der Testgruppe. Bei den anderen Gruppen (mäßige und schlechte Mundhygienegewohnheiten) kam es bei fast 52 % der Patienten in beiden Gruppen zu einer Karieszunahme, wobei in der Testgruppe mit schlechten Gewohnheiten nur 36,4 % der Patienten mindestens einen Endpunkt erreichten. So wurde in der vorliegenden Studie in der Testgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe kein Zusammenhang zwischen Mundhygienegewohnheiten und Karieszunahme festgestellt (Abb. 24, Seite 83). Hier fragt man sich, ob die Mundhygiene Kategorisierung richtig war. Da zum Beispiel ein Patient, der regelmäßig Zahnseide und/oder Inter-

dentalbürste verwendet, einen ähnlichen Mundhygienewert haben kann wie ein Patient, der nie seine Interdentalräume gereinigt hat, aber seine Zunge täglich putzt.

In der Studie von Lovrov et al. [64] wurden ebenfalls für die Mundpflegeangaben Scores gebildet. Die Patienten wurden aber nur nach der Häufigkeit des täglichen Zähneputzens und nach der Interdentalreinigung gefragt. Die Autoren [64] fanden einen Zusammenhang zwischen zunehmender Frequenz der Zahnreinigung und der die Karieszunahme.

In der vorliegenden Studie wurden zusätzlich die Angaben zur Häufigkeit der Zungenreinigung und zur Verwendung von Spüllösungen erfragt und danach unterschiedlich gewichtet (vgl. 6.6.4, Seiten 53 und 54).

Ein Vergleich zwischen den Mundhygienegewohnheiten der Probanden mit den Plaquebefunden (API) über den Studienzeitraum wäre interessant. Durch die regelmäßige Mundhygieneinstruktion sowie die ausgehändigte Sanduhr wurde in der vorliegenden Studie angenommen, dass eine wirkungsvolle Putztechnik bzw. angemessene Dauer bei der Zahnpflege erreicht werden würde. Die Ergebnisse der Medianwerte der gewichteten Mundhygienegewohnheiten von den beiden Gruppen (Abb. 48, Seite 103) deuten auf „mäßige Mundpflegegewohnheiten“ über die gesamte Studie hin (Medianwert: 11). Chapman et al. [19] zeigten, dass Multibracketpatienten mit mangelhafter Mundhygiene zu Studienbeginn trotz einer initialen Verbesserung ihrer Prophylaxeanstrengungen häufig zu ihren alten Gewohnheiten zurückkehren.

9.4.5 Bissflügelaufnahmen

Zur Basisuntersuchung wurden bei 11,5 % Patienten (n = 18) keine Bissflügelaufnahmen angefertigt (Tab. 26, Seite 104). Der Hauptgrund dafür war, dass einige Patienten zu Beginn der Behandlung ein lückiges Gebiss hatten, so dass die Approximalräume einsehbar waren. Wegen der Strahlenbelastung lehnten einige Eltern das Röntgen ihrer Kinder ab. Da das Ablehnen von Röntgen keine Protokollverletzung war, wurden diese Kinder nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Zu Beginn der vorliegenden Studie zeigten 37,2 % aller Studienteilnehmer R-Läsionen (Tab. 22, Seite 74). Die R-Läsionen wurden anders als in der Studie von Jenatschke et al. [49] nicht nach approximalen Flächen, sondern nach Patienten zugeordnet (Tab. 23, Seite 74). Somit wurde in der Studie von Jenatschke et al. das Auftreten verschiedener

Läsionstypen (R1-R4) bei jedem Patient untersucht. Außerdem wurden von Jenatschke et al. [49] R-Läsionen in 2 Kategorien (R1-/R2-Läsionen und R3-/R4-Läsionen mit gefüllten Flächen) statt in 4 Kategorien (Tab. 23, Seite 74) eingeordnet.

Approximalläsionen wurden in der Studie von Hadler-Olsen et al. [37] weder in Penetrationsgrade (R1-R4) differenziert noch zwischen ihren Gruppen (vgl. Seite 141) verglichen. Die Autoren [37] haben die Bitewings zur Bestimmung des Karieszuwachses in ihrer Test- und Kontrollgruppe herangezogen.

Øgaard et al. [84] haben Bissflügelaufnahmen angefertigt aber nichts über die Ergebnisse geschrieben.

In der vorliegenden Studie zeigte der Testgruppe zu Studienbeginn fast doppelt so viel Patienten mit R1-Läsionen (39,2 %) wie in der Kontrollgruppe (20,8 %). Große Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der R2-, R3- und R4-Läsionen, die mit der Anwendung des Testprodukts erklärt werden könnten, lagen nicht vor. Ebenso zeigte die Häufigkeitsverteilung der Läsionen vom Typ R1 bis R4 zwischen Test- und Kontrollgruppe keine auffälligen Unterschiede (Abb. 49, Seite 104). Eine Verteilung der R1-, R2-, R3- sowie R4-Läsionen im Mund eines Patienten wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen. Somit ist das Auftreten verschiedener R-Läsionen bei einem Patienten möglich, wurde aber nicht untersucht.

Das Entstehen von approximaler Karies konnte in beiden Studiengruppen nicht vollständig vermieden werden, so dass 20 Endpunkt-Patienten über den Studienzeitraum radiologisch mindestens eine neue oder eine ausgedehntere Läsion aufwiesen (Tab. 26, Seite 104). So wurden bei 13 Patienten der Testgruppe sowie bei sieben Patienten der Kontrollgruppe neue oder ausgedehntere Approximalläsionen diagnostiziert. Am häufigsten wurden nach 12 Monaten in beiden Gruppen (20 % aller geröntgten Patienten) R1-Läsionen diagnostiziert. Nach 2 Jahren wurden viele R1- und R2-Läsionen befundet. Nur eine R4-Läsion wurde im Studienverlauf nachgewiesen (Abb. 49, Seite 104).

In der Studie von Jenatschke et al. [49] wurden mittels Röntgenbildern nur die Approximalflächen der ersten Molaren bewertet. Der Anteil der kariösen Flächen mit R1-/R2-Läsionen hat sich in deren Chlorhexidin-Gruppe von 11,8 % auf 12,5 % und in der Placebogruppe von 15,8 % auf 20 % vergrößert. Zu Studienende wurde bei dem Anteil gefüllter und kariöser Flächen (R3/R4) ebenfalls eine weitere Verschlechterung registriert, so dass der Anteil dieser Kategorien bei der Testgruppe von 11,8 % auf 13,2

% und bei der Kontrollgruppe von 10,0 % auf 11,7 % zunahm. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen- weder zu Studienbeginn noch am Studienende [49].

Aufgrund des frühzeitigen Ausscheidens von Patienten während der Studiendauer wurde in der vorliegenden Arbeit bei einem Drittel der Probanden keine zweite röntgenologische Untersuchung durchgeführt. Nur bei zirka 20 % aller Probanden wurden während der Studiendauer dreimal Bissflügelaufnahmen angefertigt. Deshalb ist die Veränderung dieser Parameter über die Studiendauer nicht einfach zu beurteilen. In vergleichbaren Studien [37, 49, 84] (Tab. 32, Seiten 137 bis 142) wurden Bissflügelaufnahmen zu Beginn und nach Abschluss der kieferorthopädischen Behandlung von allen Studienteilnehmern angefertigt.

9.4.6 Patientencompliance

Die Ergebnisse zeigen, dass bei manchen Patienten das häusliche Putzen mit dem Testprodukt nicht regelmäßig erfolgte, da das Tubengewicht im Laufe der Wochen nicht den Putzanweisungen entsprechend abnahm (vgl. Kapitel 8.3.1.2, Seite 81).

Während der Fluoridapplikation mittels Trägerschienen hatte man bei einigen Patienten aufgrund der mäßigen Akzeptanz des Geschmacks während der Applikation den Eindruck, als hätten sie, trotz des regelmäßigen reduzierten Gewichts der Tube, mit dem Gel zuhause nie geputzt.

Geiger et al. [34] wiesen darauf hin, dass die regelmäßige Anwendung kariespräventiver Maßnahmen ein hohes Maß an Patientenmitarbeit erfordert. Nur 13 % ihrer Patienten wiesen eine sehr gute Mitarbeit auf und wendeten anweisungsgemäß ihre Spüllösung täglich an. 42 % der Patienten spülten alle zwei Tage und zeigten gute bis moderate Mitarbeit. Der Rest der Patienten zeigte eine schlechte Compliance. So entwickelten lediglich 21 % der kooperativen Patienten White-Spot-Läsionen, hingegen 49 % der Patienten, die unregelmäßig die fluoridhaltige Spüllösung anwendeten. Lovrov et al. [64] fanden einen Zusammenhang zwischen der Nutzung von Fluoriden, die mittels eines Fragebogens bestimmt wurde, und der Inzidenz von White-Spot-Läsionen bei Abschluss der Behandlung [64]. So war die Zunahme der kariösen Läsionen im Therapieverlauf mit zunehmender Intensität der Fluoridierung geringer. Sie kamen zu

den Schluss, dass die Patientencompliance bei der Fluoridierung der wesentliche Faktor zur Vermeidung von Karies während festsitzender Behandlung ist.

In der vorliegenden Studie wiesen 29,8 % eine gute Compliance und die Mehrheit aller Patienten eine mäßige Compliance bezüglich des Gerverbrauchs auf (Tab. 27, Seite 105). Anders als in der Studie von Geiger et al. [34] gab es hier keine Korrelation zwischen der Patientencompliance und der Kariesentwicklung. So gab es in der Kategorie „gute Compliance“ bzw. „hoher Gerverbrauch“ entgegen der Erwartung keinen großen kariesreduzierenden Effekt (Abb. 23, Seite 82). Andersherum zeigten die Patienten mit mäßiger Mitarbeit mehr Karieszunahme und die Patienten mit schlechter Mitarbeit weniger Karieszunahme in der Testgruppe als in der Kontrollgruppe. Wenn man die Patienten mit unterschiedlichem Gerverbrauch in der Testgruppe miteinander vergleicht, dann zeigen die Patienten mit schlechter Compliance das beste Ergebnis (Abb. 23, Seite 82). So fragt man sich noch einmal, ob in der vorliegenden Studie das Wiegen von Tuben bei vielen Patienten mit guter sowie mäßiger Mitarbeit eine verlässliche Methode war. So ist trotz des Wiegen der Tuben nicht sicher festzustellen, ob die Patienten mit dem ausgehändigten Produkt tatsächlich geputzt haben.

9.4.7 Nebenwirkungen des Testpräparates

In der vorliegenden Studie sind unerwünschte Ereignisse (AE) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) bei 57 % der gesamten Probanden (T: 59,5 % versus K: 54,4 %) aufgetreten (Tab. 30, Seite 107). Bei manchen Patienten wurde mehr als ein unerwünschtes Ereignis festgestellt.

Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Test- und Kontrollgruppe ($p = 0,62$). 91,3 % der betroffenen Patienten waren schon während der Studie von den unerwünschten Ereignissen geheilt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten nur zwei Patienten. Beide Patienten hatten angeborene Herzfehler. Es bestand kein Zusammenhang zwischen den oben genannten Ereignissen und den Testprodukten.

Dank der Vorsichtsmaßnahmen im Rahmen der zahnärztlichen Gelapplikation mittels Schienen sowie der geringen Menge des Fluoridgels bei der häuslichen wöchentlichen Anwendung sind keine durch die Testprodukte verursachten unerwünschte Ereignisse aufgetreten (vgl. 4.2.4 , Seiten 37 bis 39). Unter ähnlichen Voraussetzungen verlief die

Studie von Stecksén-Blicks et al. [114]. Deren Ergebnisse zeigen, dass Multibracketpatienten, die alle 6 Wochen mit 1%igem Fluoridlack (Fluor Protector) behandelt worden waren, keine Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind. Marinho und Mitarbeiter verweisen in ihrem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2003 nur auf zwei Studien, die sich mit den Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen von Fluoridgelen beschäftigen [71]. Sie fanden bei anweisungsgemäßer Anwendung keine Nebenwirkungen von Fluoridgelen.

Tabelle: 32

Author(en)	Patienten (Anzahl)	Alter (Jahre)	Zähne (Anzahl)	untersuchte Zähne	Untersuchungs- Parameter	Prophylaxe- Maßnahmen	Auswertungs- Methoden	Karieshäufigkeit (Patienten/Zähne)	Kontrollgruppe
Geiger et al. (1988)	101	k. A.	1567	nur Labial- flächen mit Brackets	WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	0,05 % NaF- Spüllösung, F-Zahnpasta	klinische Untersuchung nach MB	Pat. = 33,8 % Zähne = 7,5 % Kariesprävalenz	keine
Denes und Gabris (1991)	180 TG = 63	durch. 13,9	-	alle Zähne	DMFT/S	1,25 % elmex® gelée 1×/Wo, F-freie- Zahnpasta	klinische Untersuchung (alle 3 Mo) vor MB bis zur Retentionsphase	Kariesinzidenz TG: Δ DMFT = 0,3 Δ DMFS = 0,49 versus: KG-a: Δ DMFT = 1,12 Δ DMFS = 1,89 KG-b: Δ DMFT = 1,89 Δ DMFS = 2,38	KG-a (n) = 53, 1 % elmex® Fluid (1×/3 Wo), F- freie Zahnpasta KG-b (n) = 64, F- freie Zahnpasta
Geiger et al. (1992)	206	7-60 durch. 30	3133	Labial- flächen aller Zähne	WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	F-Zahnpasta, 0,05 % NaF- Spüllösung 1× täg	klinische Untersuchung nach MB	Pat. = 33,5 % Zähne = 11,9 % Kariesprävalenz	keine

Tabelle: 32

Alexander und Ripa (2000)	72 TG = 25	11-16	-		WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	0,05 % NaF-Gel 1 × täg F-Zahnpasta		Kariesinzidenz niedriger als KG-a Kariesprävention gleich gut wie b-Gruppe	KG-a (n) = 22 0,05 % AmF-Spüllösung, F-Zahnpasta KG-b (n) = 25 5000 ppm NaF-Zahnpasta
Øgaard et al. (2001)	220 TG = 110	12-15		nur Labialflächen mit Brackets	WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	1 % CHX-Lack, 5 % Difluorsilan-Lack (alle 3 Mo) durch den Behandler, F-Zahnpasta (ohne Natriumlaurylsulfat)	klinische-Untersuchung vor/nach MB	Pat. = 29 % Kariesinzidenz versus KG-a = 30 % Kariesinzidenz KG-b = 88 % Kariesprävalenz	KG-a (n) = 110 Placebo-Lack, 5 % Difluorsilan-Lack, F-Zahnpasta KG-b (n) = 100 kein Prophylaxeprogramm
Jenatschke et al. (2001)	33 TG = 18	11-18 durch. 15	-	alle Zahnflächen	DMFS-Index (+ WSL)	40 % CHX-Lack durch Behandler	klinische-Untersuchung und Bitewings	Δ D3/4MFS = 3,9 versus KG Δ D3/4MFS = 6,3	KG (n) = 15 NaF-Spüllösung, elmex® gelée

Tabelle: 32

						(alle 2 Mo), 0,05 % NaF- Spüllösung 1×tägl, 1,25 % elmex® gelée 1×/Wo	vor/nach MB		
Øgaard et al. (2006)	97 TG = 50	durch. 14,5	297	Labialflächen der oberen Frontzähne	WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	0,025 % AmF/SnF ₂ Meridol®- Spüllösung 1× täg. F-Zahnpasta (0,14 % AmF/SnF ₂)	klinische- Untersuchung und Bitewings vor/nach MB	Zähne = 4,3 % Kariesinzidenz versus KG 7,2 % Kariesinzidenz	KG (n) = 47 Pat. (n) = 282 Zähne 0,025 % NaF- Spüllösung 1× täg F-Zahnpasta (0,14 % NaF)
Lovrov et al. (2007)	53	11,5- 15,3	1414	Labialflächen aller Zähne außer M3	WSL-Index (Gorelick et al., 1982), DMFS-Index	elmex® fluid (alle 6 Mo) durch den Behandler, elmex® gelée 1×/Wo	intraorale Fotografien vor/nach MB	Pat. = 94,3 % neue oder verstärkte WSL. (Anfangsbefund 15,1 % WSL) Zähne = 24,9 % neue oder verstärkte WSL	keine

Tabelle: 32

(Anfang 2,5% WSL)									
Stecksen- Blicks et al. (2007)	275 TG = 132	12-15	k. A.	Labialflä- chen der oberen Frontzähne und der ersten Prämolaren	WSL-Index (Gorelick et al, 1982), DMFS-Index	1 % Fluorid- lack (alle 6 Wo) durch den Behandler, F-Zahnpasta	intraorale Fotografien vor/nach MB	Pat. = 7,4 % Kariesinzidenz 11,7 % Kariesprävalenz versus. KG 25,7 % Kariesinzidenz 29,7 % Kariesprävalenz	KG (n) = 125 Placebo-Lack, F-Zahnpasta
Enaia et al. (2011)	400	durch. 13,7	1600	Labialflä- chen der oberen Schneide- zähne	WSL-Index (Gorelick et al., 1982)	1,25 % elmex® gelée 1×/Wo, F-Spüllösung F-Zahnpasta	intraorale Fotografien vor/nach MB	Pat. = 60,9 % Kariesinzidenz, 73,5 % Karies- prävalenz (Anfangsbefund 32 % Kariesprävalenz)/, Zähne = 57,4 % Kariesprävalenz	keine

Tabelle: 32

Hadler-	40	12-16	-	Labialflä-	WSL-Index	NaF-	klinische	Pat. = 60 %	n = 40
Olsen et al. (2011)		durch. 13,6		chen aller Zähne mit Brackets, die Labial- flächen der oberen Frontzähne	(Gorelick et al., 1982), Karies-Index (Amarante et al., 1998)	Spüllösung F-Zahnpasta	Untersuchung, Bitewings vor/nach MB	Kariesinzidenz (Zunahme der WSL = 1,9), Zunahme der Dentinkaries = 0,5. Zähne = 6,7 % Kariesinzidenz, Frontzähne = 16,7 % Kariesinzidenz versus KG Zunahme der Dentinkaries = 0,7, Zunahme der WSL = 0,4	vergleichbare Patienten ohne KFO, ohne Prophylaxe Programm

Tabelle: 32

Splieth et al. (2011)	152 TG = 75	6-19 durch. 13,1 J	k. A.	alle Zähne	DMFT/S, aktive/ inaktive initiale Kariesläsionen (Nyvad et al., 1999)	1,25 % elmex® gelée 1×/Wo F-Zahnpasta	klinische Untersuchung vor MB und 2 Jahre nach Behandlungsbeginn	Kariesinzidenz Δ DMFT = 0,75, Δ DMFS = 1,27 versus KG Δ DMFT = 0,99, Δ DMFS = 1,62	n = 77 F-Zahnpasta Kariesinzidenz
-----------------------	----------------	--------------------------	-------	------------	---	--	--	---	---

CHX = Chlorhexidin, durch. = durchschnittlich, F = Fluorid, k. A. = keine Angabe, KG = Kontrollgruppe, KG-a/-b = erste und zweite Kontrollgruppe, MB = Multibracketbehandlung, Mo = Monat(e), Pat = Patienten, täg = täglich, TG = Testgruppe, Wo = Woche(n), WSL = White-Spot-Läsionen.

Tabelle 32: Auswahl klinischer Studien zur Häufigkeit (initialer) kariöser Läsionen im Rahmen von Behandlungen mit Multibracketapparaturen unter Verwendung fluoridhaltiger Präparate; sortiert nach dem Jahr ihrer Publikation.

9.5 Diskussion zur Wirksamkeit des Testpräparates

In der vorliegenden Studie sollte der kariespräventive Nutzen einer wöchentlichen Anwendung von elmex® gelée plus professioneller Fluoridierung viermal jährlich mittels konfektionierter Applikationslöffel im Vergleich zu einem Placebogel bei Patienten mit festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen untersucht werden.

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78, 80, 83, 86, 90, 99, 110] bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass Patienten während einer kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen einer hohen Kariesgefährdung ausgesetzt sind. So hatten 42,3 % (Abb. 16, Seite 77) der Probanden trotz der prophylaktischen Betreuung mittels Mundhygieneinstruktionen und professioneller Zahnreinigung am Ende der Studie an mindestens einem Zahn eine Demineralisation. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen der Test- und Kontrollgruppe (T: 43,0 %, K: 41,6 %). So konnte das Fluoridgel den Karieszuwachs im Vergleich zu dem Placebogel nicht reduzieren. Andersherum betrachtet entwickelten nur zirka 60 % der Probanden keine Kariesläsionen. Allerdings sind bei nur 3,5 % der 4368 untersuchten Zähne Endpunkte aufgetreten (Abb. 29, Seite 87). In der elmex® gelée-Gruppe kam es im Studienverlauf an deutlich weniger Zähnen zu neuer Karies als in der Placebogruppe (T: 2,9 % versus K: 4,0 %). So ist die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse nicht einfach. Auf der einen Seite haben in der Test- und in der Kontrollgruppe 40 % mindestens einen Endpunkt erreicht aber dennoch sind in der Testgruppe weniger Endpunkte im Vergleich zu Kontrollgruppe aufgetreten, da in der Kontrollgruppe häufiger bei einem Patienten mehrere Zähne/Flächen betroffen waren. Somit kann aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass die Anwendung von elmex® gelée wirksam war. Dies bestätigt etliche andere Studien [22, 62, 66, 97, 113, 119]. Andererseits haben sich nur wenige Untersuchungen [22, 28, 64, 113] mit der karieshemmenden Wirkung von Fluoridgelen bei Multibracketpatienten beschäftigt (Tab. 32, Seiten 137-142).

Die nachfolgend zitierten Arbeiten untersuchten hauptsächlich die Wirksamkeit von elmex® gelée während kieferorthopädischer Behandlung. Daher bietet sich deren Vergleich mit der eigenen Studie an. Denes und Gabris [22] sowie Splieth et al. [113] untersuchten die Wirksamkeit einer wöchentlichen Anwendung von elmex® gelée im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Arbeit von Denes und Gabris ist eine der wenigen Studien, bei denen alle Patienten eine fluoridfreie Zahnpasta zur Basisprävention verwendeten. Die Autoren konnten eine signifikante Reduktion des DMFS/T-Index

bei der Testgruppe (elmex® gelée) gegenüber der Kontrollgruppe erzielen. In der Studie von Splieth et al. [113] gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion des DMFS-Index zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Allerdings kam es nur zu einer geringen Zunahme der DMFS-Werte in beiden Gruppen. Dies führten die Autoren auf die fluoridhaltige Zahnpasta als Basisprophylaxe zurück. Das zeigt die Notwendigkeit einer regelmäßigen Fluoridapplikation mittel Fluoridzahnpasta bei der Kariesprävention. Die Autoren konnten eine remineralisierende Wirkung auf aktive Initiailläsionen bei der elmex® gelée-Gruppe nachweisen [113].

In den Studien von Jenatschke et al. [49], Lovrov et al. [64] sowie Enaia und Mitarbeitern [28] wurden neben elmex® gelée weitere Präparate zur Kariesprävention eingesetzt (Tab. 32, Seiten 137-142). So wurden zusätzliche Prophylaxemaßnahmen in Kombination mit fluoridhaltiger Zahnpasta angewendet, so dass die Wirksamkeit des Fluoridgels nicht separat beurteilt werden kann [28, 49, 64]. Zudem wurden von Lovrov et al. sowie Enaia et al. keine Kontrollgruppen gebildet und damit war ein direkter Vergleich der kariespräventiven Wirkung mit den Prophylaxemaßnahmen einer Kontrollgruppe nicht möglich und die absolute Kariesreduktion, zu denen das Fluoridgel geführt hat, nicht nachvollziehbar.

Madléna und Mitarbeiter [66] untersuchten in einer zweijährigen Studie bei nicht kieferorthopädischen Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko die kariespräventive Wirkung einer täglichen Anwendung der Fluoridzahnpasta elmex® in Kombination mit elmex® gelée (einmal wöchentlich) im Vergleich zu einer kombinierten Anwendung von elmex® Zahnpasta und einem Placebogel und fanden bei der ersten Testgruppe eine Kariesreduktion (DMFS) um 30 % im Vergleich zur zweiten Testgruppe.

Für die in der Vorliegenden Studie bescheidenen klinischen Erfolge der elmex® gelée-Applikation (30 % weniger Karieszuwachs aber 40 % erkrankte Patienten) können verschiedene mutmaßliche Gründe angeführt werden.

Da die Anwendung von Fluoridpräparaten jedoch nur ein Faktor ist, der der Entstehung von Karies entgegenwirken kann, sollten andere Faktoren, die zur Kariesrisiko beitragen, berücksichtigt werden, wie zum Beispiel der individuelle Kariesstatus, häusliche Mundhygiene bzw. Zahnputztechnik, das Alter, der sozioökonomische Status sowie Compliance und Ernährung [18].

Der Hauptgrund für die hohe Karieszunahme in der Test- und der Kontrollgruppe ist die Multibracketapparatur. Die künstlichen Retentionsstellen der festsitzenden orthodontischen Geräte begünstigen die Plaqueakkumulation [14, 19, 28, 35-37, 41, 51, 64, 78,

80, 83, 86, 90, 99, 110] sowie die Differenzierung der Plaqueflora zu einem besonders kariogenen Biofilm [41].

Ein weiterer Grund für den hohen Karieszuwachs in der vorliegenden Arbeit in der Test- und der Kontrollgruppe ist vermutlich das Alter. Ein Großteil der Probanden war 13 bis 18 Jahre alt (Median: 14 Jahre) (Tab. 7, Seite 65). Enaia et al. [28] untersuchten 400 Multibracketpatienten (Durchschnittsalter 13,7 Jahre) und zeigten, dass das Kariesrisiko zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr besonders hoch ist, da in diesem Alter die häusliche Mundhygiene oft vernachlässigt wird. Misslicherweise ist die jedoch das typische Alter für Behandlungen mit Multibracketapparaturen.

Fast die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe zeigten im Studienverlauf suboptimale häusliche Zahnpflege beziehungsweise Mundhygienegewohnheiten (Abb. 48, Seite 103).

Zu Studienbeginn sowie im Beobachtungszeitraum verblieb der durchschnittliche API-Wert trotz aller Bemühungen auf dem Niveau „mäßig“ (Abb. 43, Seite 100). Immerhin konnte eine Verschlechterung des API durch die festsitzenden Geräte verhindert werden. Diese Ergebnisse erklären den relativ hohen Anteil an Patienten mit Demineralisationen und sind Folge der Tatsache, dass es bei vielen Multibracketpatienten schwierig ist, eine gute Mundhygiene zu erzielen. Ob es zu weniger Demineralisation gekommen wäre, sofern die professionelle Zahnreinigung in 3-monatigen Abständen durchgeführt worden wäre, kann nur spekuliert werden.

Der für die Placebogruppe ermittelte Karieszuwachs fällt daher nicht unerwartet hoch aus. Da es nicht gelang, die Mundhygiene (API) zu verbessern, konnte keine Verhinderung des Karieszuwachses erwartet werden. Wenn Plaque über einen langen Zeitraum auf der Zahnoberfläche verbleibt, dann bleibt der pH-Wert durch die bakterielle Säureproduktion niedrig. Ferner haben Fluoride nur eine schwache Wirksamkeit bei ständig niedrigem pH-Wert [89], da sie die Remineralisationsvorgänge an Initialläsionen erst bei wieder steigendem pH-Wert fördern [102].

Hinsichtlich der Kariesprävention während einer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen ist die Compliance des Patienten von elementarer Bedeutung, da die lokale Fluoridierung offenbar nur bei hochfrequenter regelmäßiger Anwendung wirksam wird [37, 64]. Eine Alternative zu der häuslichen Fluoridapplikation bei den unzuverlässigen Patienten wäre die intensivere Fluoridierung (zu jedem KFO-Termin) mittels Applikationslöffeln.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte nur ein Drittel der Patienten in der Fluoridgruppe eine gute Mitarbeit beim Gerverbrauch. Lovrov et al. [64] konnten zeigen, dass mit zunehmender Intensität der häuslichen Fluoridierung die Zunahme der kariösen Läsionen im Therapieverlauf geringer war. Im Gegensatz dazu zeigen die hier vorliegenden Ergebnisse keine Korrelation zwischen dem Verbrauch des Fluoridgels und der Reduktion des Kariesinkrements (Abb. 23, Seite 82). Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist nicht einfach, da trotz des regelmäßigen Wiegens der Tuben nicht sicher festzustellen ist, welcher Patient in der Testgruppe wöchentlich mit dem Fluoridgel tatsächlich geputzt hat und welcher nicht. Um von der Patientenmitarbeit möglichst unabhängig zu sein, empfehlen Enaia et al. [28] prophylaktische Maßnahmen zur Optimierung der Kariesprävention bei Multibracketpatienten in der kieferorthopädischen Praxis durchzuführen.

9.6 Diskussion zur Wirksamkeit von Fluoridierungen mit unterschiedlichen Fluoridverbindungen

Zwei systematische Übersichtsarbeiten über die Fluoridapplikation während der Behandlung mit festsitzenden Apparaturen wurden von Chadwick und Mitarbeitern [18] sowie Derks et al. publiziert [23]. Die erste Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem Effekt topischer Fluoridgaben. Während Derks et al. nur zwei Studien in ihrer Arbeit berücksichtigten [4, 21], die sich mit lokalen Fluoriden beschäftigten, inkludierten Chadwick et al. fünf weitere Publikationen. So haben Chadwick et al. zusätzlich prospektive Beobachtungsstudien sowie nicht randomisierte Studien, wie zum Beispiel die Arbeit von Denes und Gabris [22], ausgewertet. Die beiden Übersichtsartikel [18, 23] kamen am Ende zu ähnlichen Ergebnissen. So wurde von Chadwick et al. die topische Fluoridierung mit hochkonzentrierten Mundspülungen oder Gelen in Verbindung mit fluoridhaltiger Zahnpasta empfohlen. Eine neuere Übersichtsarbeit, die sich ebenfalls mit lokaler Fluoridanwendung bei Multibracketpatienten beschäftigt, wurde 2011 von Bergstrand und Twetman [12] publiziert. In Übereinstimmung mit den vorgenannten systematischen Übersichtsarbeiten empfehlen die Autoren [12] die Anwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta in Verbindung mit lokaler Fluoridierung. Basierend auf der Studie von Stecksén-Blicks et al. [114] (vgl. Tabelle. 32, Seiten 137-142) empfehlen Bergstrand und Twetman zusätzlich die Anwendung von Fluoridlack. Stecksén-Blicks und Mitarbeiter konnten bei einem sechswöchigen Applikationsintervall eines

Fluoridlackes (Fluor Protector) eine Kariesreduktion um 18,3 % verglichen mit einer Placebogruppe erzielen (7,4 % versus 25,7 %) [114].

In den in Tabelle 32 aufgelisteten Studien wurden anorganische Fluoride (zum Beispiel, Natriumfluorid) [4, 34, 35, 37] sowie organische Fluoridverbindungen (zum Beispiel, Aminfluorid) [22, 64, 84, 113] eingesetzt. Aminfluoride alleine oder in Kombination mit anderen Fluoridverbindungen werden in verschiedenen lokalen Fluoridpräparaten eingesetzt, wie Meridol® Spüllösung, elmex® fluid sowie elmex® gelée. In der Mehrheit der in Tabelle 32 (Seiten 137 und 142) angeführten Studien wurden Aminfluoridprodukte verwendet.

Øgaard et al. [84] konnten nachweisen, dass die kombinierte Anwendung von amin- und zinnfluoridhaltiger Zahnpasta sowie Mundspüllösung (Meridol®) eine höhere Wirkung hinsichtlich der Vermeidung von White-Spot-Läsionen an oberen Frontzähnen hat und Plaque sowie Gingivitis während der Behandlung mit festsitzenden Apparaturen stärker unterdrückt als die Anwendung von Natriumfluorid. Zudem konnten die Anfangsbefunde (WSL) bei der Meridol®-Gruppe im Gegensatz zu der Kontrollgruppe (Natriumfluorid) auf dem gleichen Niveau gehalten werden. Als Grund für die bessere Wirksamkeit wurde der saure pH-Wert der AmF/SnF₂ Produkte im Vergleich zu Natriumfluorid genannt [84]. Andere Studien zeigten, dass Aminfluoridprodukte zu einer höheren Fluoridaufnahme führen sowie eine höhere Wirkung hinsichtlich der Remineralisation von Schmelzläsionen zeigen als Natriumfluorid- oder Natriummonofluorophosphat-Produkte [7, 16, 122].

Zu den Möglichkeiten lokaler Fluoridapplikation gehören auch fluoridfreisetzende Materialien wie Elastics und Bracketadhäsive. Zu Letzteren zählen Glasionomermemente, Kompomere sowie fluoridfreisetzende Komposite [96]. Benson et al. [10] kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Glasionomermemente zur Bracketbefestigung einen besseren kariesreduzierenden Effekt zeigen als Komposit. Die genannten Materialien zur Bracketbefestigung haben einen kariesprotektiven Effekt vor allem an den Prädilektionsstellen um die Bracketbasis herum und sind zudem complianceunabhängig. Allerdings ist die Wirkung der kompositbasierten Bracketadhäsive limitiert, da ihre Fluoridabgabe initial sehr groß ist und mit der Zeit rasant sinkt [96].

Zu den mitarbeitsunabhängigen Schutzmaßnahmen zählen auch die Glattflächenversiegelungen. In der Studie von Heinig und Hartmann [39] führte eine Versiegelung mit dem fluoridfreisetzenden lichthärtenden Light Bond™ vor der Multibrackettherapie zu signi-

fikant weniger Demineralisationen (4,5 %) verglichen mit einer konventionellen Klebtechnik ohne Glattflächenversiegelung (9,2 %) . Zudem war die Bracketverlustrate in der Versiegelungsgruppe geringer.

Hu und Featherstone konnten in einer In-vitro-Studie [46] nachweisen, dass eine Glattflächenversiegelung mit Pro Seal™ (lichthärtender gefüllter Versiegler) zum Schutz vor Kariesläsionen bei Zähnen mit Brackets effektiver ist als eine Fluoridapplikation. Gleichwohl führte die Behandlung mit einem Fluoridlack bei Hu und Featherstone zu weniger Demineralisationen als mit einem lichthärtenden ungefüllten Versiegler sowie einer konventionellen Klebtechnik.

In einer weiteren In-vitro-Studie [56] an mit Brackets beklebten Zähnen wurde der kariesprotektive Effekt zweier fluoridhaltiger Versiegelungen (Pro Seal™, Maximum Cure®) sowie einer fluoridfreien Versiegelung (Cervitec Plus) mit einer wöchentlichen Applikation von elmex® gelée verglichen. Die mittels quantitativer lichtinduzierter Fluoreszenz (QLF) angefertigten Fluoreszenzbilder zeigten einen besseren kariespräventiven Effekt in Form eines unveränderten Fluoreszenzverlustes in der elmex® gelée- sowie der Maximum Cure®-Gruppe als in der Pro Seal™-Gruppe [56]. Kritisch anzumerken ist, dass nach Reinigung mit Pulver-Wasser-Strahlgeräten unabhängig vom verwendeten Strahlmittel, der Strahldauer und dem Versiegler nicht mehr mit der gewünschten Schutzfunktion der Glattflächenversiegelung gerechnet werden kann, so dass die Versiegelung erneuert muss [29].

9.7 Diskussion zur Wirksamkeit der kombinierten Anwendung von Fluorid- und CHX-Präparaten

Der kariespräventive Effekt von Chlorhexidin bei Patienten ohne festsitzende Apparatur wurde in einer Meta-Analyse abgesichert. Dabei wurde ein karieshemmender Effekt von 46 % berechnet [134].

Der kariespräventive Effekt fluoridhaltiger Produkte während einer kieferorthopädischen Therapie kann laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Derks et al. [23] durch die zusätzliche Verwendung von Chlorhexidin-Präparaten verstärkt werden. Die Autoren haben basierend auf vier Publikationen [49, 65, 67, 129] trotz ernüchternder nicht signifikanter Ergebnisse dieser Publikationen die Anwendung von Chlorhexidin-Lack in Ergänzung zu hochkonzentrierten fluoridhaltigen Zahnpasten und Gelen (1500 bzw. 5000 ppm) empfohlen.

Die Studie von Jenatschke und Mitarbeitern [49] (Tab. 32, Seiten 137 bis 142) war eine der von Derks et al. [23] ausgewerteten Publikationen. Die Autoren untersuchten die Effektivität eines hochkonzentrierten CHX-Lackes über einen Zeitraum von 21 Monaten. Die CHX- sowie die Placebogruppe wurden angewiesen, täglich mit 0,05%iger NaF-Lösung zu spülen sowie einmal wöchentlich mit elmex® gelée zu bürsten. Trotzdem konnte eine Zunahme des DMFS-Index in beiden Untersuchungsgruppen nicht verhindert werden, obwohl eine vorübergehende Bakterienreduktion in der CHX-Gruppe erzielt wurde. Die CHX-Gruppe zeigte nur eine tendenziell geringere Karieszunahme als die Kontrollgruppe. Als Ursache wurde die Nichtbehandlung von Retentionsnischen während der Lackapplikation bei festsitzenden Apparaturen genannt. Es bleibt zu erwähnen, dass durch die geringe Anzahl der Probanden sowie die großen individuellen Schwankungen im DMFS-Ausgangswert in der zweiten von Derks et al. ausgewerteten Untersuchung [65], die Teststärke beeinträchtigt wurde. Die Autoren der zweiten ausgewerteten Arbeit registrierten nach der Anwendung eines 1%igen Chlorhexidin-Gels ebenfalls einen tendenziell geringeren Karieszuwachs im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [65]. Madléna et al. [67] konnten dagegen in der mit Chlorhexidin-Lack behandelten Mundhälfte statistisch signifikant weniger kariöse Läsionen nachweisen als in den nicht behandelten kontralateralen Quadranten. In der letztgenannten Studie [67] wurde im Gegensatz zu den anderen drei Arbeiten [49, 65, 129] in der Test- und Kontrollgruppe keine fluoridhaltige Mundspüllösung verwendet. Ein direkter Vergleich der vier Chlorhexidin-Studien miteinander ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns schwierig.

Wie aus Tabelle 32 (Seiten 137-142) ersichtlich ist, wurde in einer Studie von Øgaard und Mitarbeitern [85] ein Fluoridlack (Difluorsilan) die CHX- sowie die Placebogruppe (KG-a) alle 3 Monaten zugeführt. Somit bestand nicht die Möglichkeit, die Wirksamkeit des Fluorids zwischen beiden Gruppen zu vergleichen. Der Effekt des Fluoridlackes bei der Kontrollgruppe (Placebo) war ähnlich wie bei der Testgruppe, die die kombinierten CHX- und Fluorid-Präparate verwendete. Die Kariesinzidenz der Patienten war in beiden Gruppen hoch (CHX-Gruppe: 29 %, Placebogruppe (KG-a): 30 %) aber immer noch deutlich niedriger als die Kariesprävalenz in der dritten Gruppe (Kontrollgruppe (b): 88 %), die kein Prophylaxeprogramm erhielt (vgl. Seite 138). Allerdings ist zu erwähnen, dass die Kariesdiagnostik in der dritten Gruppe retrospektiv bei Abschluss der Therapie erfolgte, was die Abschätzung der Kariesinzidenz sowie einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen anderer Gruppen schwierig macht. Aus

diesem Grund wurde diese Studie aus dem Übersichtsartikel von Derks et al. [23] ausgeschlossen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Reviews bzw. Studien muss man therapeutische Konsequenzen ziehen, um das erhöhte Kariesrisiko während einer Multibrackettherapie zu reduzieren. Enaia et al. [28] empfiehlt den Einschluss der prophylaktischen Maßnahmen in die Praxis zur Optimierung der Kariesprävention bei Multibracketpatienten. Vor Beginn einer Behandlung mit Multibracketapparatur muss das individuelle Kariesrisiko mit Hilfe eines Selektionssystem (z. B. Karieshistorie, API-Index) bestimmt werden, so dass bei unzureichender Mundhygiene und hohem Kariesrisiko keine kieferorthopädische Therapie erfolgen darf.

Die vorliegende Arbeit hat unter anderem gezeigt, dass einige Patienten relativ viele (initial)kariöse Läsionen entwickelt haben und viele andere kariesfrei geblieben sind (Polarisierung der Karies). Rückblickend wäre es daher wünschenswert gewesen, das Kariesrisiko schon im Vorfeld der Studie zu bewerten. Wenngleich hier etliche Parameter erhoben wurden (API-Index, modifizierter DMFS-Index, MH-Gewohnheiten, Bissflügelaufnahmen, Alter, Geschlecht), ist eine umfassende Bewertung unterblieben und sollte in zukünftigen Studien vorgenommen werden.

-

10 Schlussfolgerungen

Diese Studie bestätigt, dass Patienten mit festsitzenden Apparaturen während ihrer Behandlung einem hohen Kariesrisiko ausgesetzt sind.

Es kann nicht befriedigen, dass in der Test- und Kontrollgruppe an mindestens einer Zahnfläche kariöse (Initial-) Läsionen neu entstanden oder größer geworden sind. Dafür scheinen bei 42,3 % der Probanden hauptsächlich eine mangelhafte Mitarbeit und die suboptimale Mundhygiene ursächlich zu sein. So konnte eine mäßige bis schlechte Mundhygiene trotz professioneller Zahnreinigungen in 6-monatigen Abständen und elmex® gelée-Applikation in 3-monatigen Abständen nicht kompensiert werden.

Während der kieferorthopädischen Behandlung muss besonders auf eine sehr gute Compliance und eine außerordentlich gute Mundhygiene geachtet werden. Patienten mit unzureichender Mundhygiene sollten nicht kieferorthopädisch behandelt werden.

Das Prophylaxeprogramm bei den Multibracketapparaturen sollte wie in der vorliegenden Studie aus einer Kombination mitarbeitsunabhängiger und mitarbeitsabhängiger Fluorid-Darreichungsformen bestehen. Anders als in der vorliegenden Arbeit sollte die professionelle Applikation des Fluoridgels – risikoabhängig - in kleineren Zeitabständen (einmal monatlich) erfolgen, wenngleich der Beweis für die Wirksamkeit dieses Konzeptes noch aussteht. Alternativ ist monatlich ein überwachtetes Zähneputzen mit dem Fluoridgel in Verbindung mit den kieferorthopädischen Kontrolltermine zu prüfen (weniger Kosten).

Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass es in der Literatur zahlreiche weitere Empfehlungen zu Kariesprophylaxe bei Multibracketpatienten gibt (z. B. fluoridfreisetzende Materialien wie Elastics, Bracketadhäsive und Glattflächenversiegelungen, Chlorhexidin-Präparaten). Die sind jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie.

Das gewählte Prophylaxesystem sollte am besten auf einer Patientenselektion in Abhängigkeit vom individuellen Kariesrisiko basieren [145].

Negative Nebenwirkungen von elmex® gelée sind in dieser Studie nicht aufgetreten.

In zukünftigen klinischen Studien sollte die Wirksamkeit der überwachten Fluoridapplikation sowie der professioneller Zahnreinigung in kürzeren Zeitabständen mit Chlorhexidinpräparate überprüft werden.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Während einer 12-monatigen Behandlung mit einer festsitzenden Apparatur sind zahlreiche Demineralisationen im zervikalen Bereich der Seitenzähne aufgetreten. (a) vor festsitzender Therapie, (b) nach festsitzender Therapie.	13
Abbildung 2: elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste	44
Abbildung 3: elmex® Putz-Sanduhr, deren vollständiger Durchlauf 3 Minuten dauert.....	44
Abbildung 4: elmex® Prophylaxepaste, mit der den Probanden alle 4 Monate professionell die Zähne gereinigt wurden.	48
Abbildung 5: Dokumentationsbogen zur Erfassung der Abbruchkriterien.	49
Abbildung 6: Dokumentationsbogen zur Erfassung des modifizierten DMFS-Index....	52
Abbildung 7. Fragebogen zu Visit No. 3 als Beispiel für die Erfassung der Mundhygienegewohnheiten.	55
Abbildung 8: Baseline-Dokumentationsbogen (Case Report Form [CRF]) zur Erfassung der erhobenen Daten	57
Abbildung 9: Der Anzahl der D1-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D1-Läsion aufwiesen.	67
Abbildung 10: Anzahl der D2-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D2-Läsion aufwiesen.	68
Abbildung 11: Anzahl der D3-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei jenen Patienten, die mindestens eine D3-Läsion aufwiesen.	68
Abbildung 12: Anzahl der gefüllten Flächen pro Patient bei jenen Patienten, die mindestens eine Füllung hatten.....	69
Abbildung 13: Anzahl der R1-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	75
Abbildung 14: Anzahl der R2-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	75
Abbildung 15: Anzahl der R3-Läsionen pro Patient zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	76
Abbildung 16: Häufigkeit in Prozent, mit der die Patienten in der Test- und Kontrollgruppe mindestens einen Endpunkt erreicht haben.	77
Abbildung 17: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Patientenalter differenziert nach Untersuchungsgruppen, n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.....	77
Abbildung 18: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Geschlecht differenziert nach Untersuchungsgruppen. n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.	78
Abbildung 19: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft differenziert nach Untersuchungsgruppen. n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreicht haben.	78

Abbildung 20: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Gebisszustand (Patienten mit Zähnen der Kategorien D1-D4 vs Patienten ohne D1-D4 Läsionen) bei Studienbeginn differenziert nach Untersuchungsgruppen. n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	79
Abbildung 21: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom Kariesstatus bei Studienbeginn differenziert nach Untersuchungsgruppen. n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	80
Abbildung 22: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit vom API-Index differenziert nach Untersuchungsgruppen (MH: Mundhygiene). n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	81
Abbildung 23: Auftreten von Endpunkten in Abhängigkeit von der Patientencompliance (Gelverbrauch) differenziert nach Untersuchungsgruppen. n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	82
Abbildung 24: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den Mundhygienegewohnheiten (MH-Gewohnheiten). n = absolute Zahl der Patienten, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	83
Abbildung 25: Anzahl der Patienten in Prozent, bei denen in der Test- und Kontrollgruppe 0 bis 3 Endpunkte erreicht wurden.	83
Abbildung 26: Balkendiagramm der Häufigkeit in Prozent, mit der die verschiedenen Endpunkte in der Test- und Kontrollgruppe erreicht wurden.	84
Abbildung 27: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten in Prozent bei den Patienten der Studiengruppen in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Basisuntersuchung.	85
Abbildung 28: Die Überlebensfunktionen für die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Endpunktes im Studienzeitraum in beiden Gruppen.	86
Abbildung 29: Häufigkeit in Prozent, mit der die Zähne in den Untersuchungsgruppen mindestens einen Endpunkt erreichten.	87
Abbildung 30: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe im Ober- und Unterkiefer. n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	88
Abbildung 31: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Zahntyp. n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	89
Abbildung 32: Auftreten von Endpunkten in der Test- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Kariesbefund zu Studienbeginn. n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	90
Abbildung 33: Anteil der Zähne in Prozent, bei denen in der Test- und Kontrollgruppe 1 bis 3 Endpunkte erreicht wurden.	90
Abbildung 34: Zahl der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Kiefer in der Test-(T) und Kontrollgruppe (K).	91
Abbildung 35: Anzahl der erreichten Endpunkte pro Zahn in Abhängigkeit vom Kariesbefund zu Studienbeginn in der Test-(T) und Kontrollgruppe (K).	92
Abbildung 36: Häufigkeit, mit der die verschiedenen Endpunkte bei den Test- und Kontrollzähnen erreicht wurden.	93
Abbildung 37: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit von der Lokalisation der befundeten Zähne im Ober- bzw. Unterkiefer der Test-(T) und	

Kontrollgruppe (K). n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	94
Abbildung 38: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit von den Zahntypen der Test-(T) und Kontrollgruppe (K). WSL = White-Spot-Läsion. n = absolute Zahl der Zähne, die mindestens einen Endpunkt erreichten.	95
Abbildung 39: Art der erreichten Endpunkte in Abhängigkeit vom Kariesbefund der Zähne in der Test-(T) und Kontrollgruppe (K).	96
Abbildung 40: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten bei den Zähnen der Studiengruppen über den Studienzeitraum bezogen auf die Zahl aller Zähne, die im Studienverlauf einen Endpunkt erreicht haben. Angabe in Prozent	97
Abbildung 41: Häufigkeit des Auftretens von Endpunkten in Abhängigkeit von dem Karieszustand der Patienten in den Studiengruppen über den Studienzeitraum. bezogen auf die Zahl aller Zähne, die im Studienverlauf einen Endpunkt erreicht haben.	97
Abbildung 42: Verschlechterungen des DS-Index zwischen Anfangs- und Schlussbefund aller Patienten.	99
Abbildung 43: Verlauf des API-Indexes der Untersuchungsgruppen im Studienzeitraum.	100
Abbildung 44: Häufigkeit des Zähneputzens der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.	101
Abbildung 45: Häufigkeit der Interdentalreinigung mit Zahnseide der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.	101
Abbildung 46: Häufigkeit der Interdentalreinigung mittels Interdentalbürste der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.	102
Abbildung 47: Häufigkeit der Zungenreinigung der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) im Studienverlauf.	102
Abbildung 48: Die gewichteten Mundhygienegewohnheiten in der Test (TG)- und Kontrollgruppe (KG) über den Studienzeitraum. Darstellung als Boxplot-Diagramm.	103
Abbildung 49: Häufigkeit des Auftretens von R-Läsionen bei der Test-(T) und Kontrollgruppe (K) nach 12 und 24 Monaten. Die Angaben beruhen auf den 34 bzw. 32 Patienten, von denen mehrfach Bissflügelaufnahmen angefertigt wurden (vgl. Tab. 26).	104

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl klinischer Studien zur Häufigkeit (initialer) kariöser Läsionen im Rahmen einer Multibracket-Behandlung; sortiert nach Jahr der Publikation	17
Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit lokaler Fluoridpräparate <i>versus</i> Placebo bei Patienten ohne kieferorthopädische Behandlung [Marinho 2008].	28
Tabelle 3: Fluoridsupplemente und deren Fluoridgehalte, Applikationsmenge und PTD (Probably Toxic Dose)	38
Tabelle 4: Ablauf der Studie. API: Approximalraum-Plaque-Index, DMFS/WSL: Inspektion auf Decayed-Missing-Filled-Surfaces und White-Spot-Läsionen (WSL), MHI: Mundhygiene-Instruktion sowie Erfassung der Mundhygienegewohnheiten, Schiene: Applikation von Test-/Kontrollprodukt mittels einer Schiene, Tube: Ausgabe einer neuen Tube und Rückgabe der alten Tube an Behandler, PZR: professionelle Zahnreinigung, BFA: Bissflügelaufnahmen	45
Tabelle 5: Zahl und Prozentsatz der Patienten, die für die verschiedenen Datenanalysen auswertbar waren.	63
Tabelle 6: Gründe für das Ausschließen von Patienten aus der PP-Analyse.....	64
Tabelle 7: Altersverteilung des Probandengutes zu Beginn der Studie.....	65
Tabelle 8: Geschlechtsverteilung des Probandengutes zu Beginn der Studie	65
Tabelle 9: Ethnische Herkunft der Probanden; Verteilung zu Beginn der Studie	66
Tabelle 10: Krankengeschichte der Probanden	66
Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse des modifizierten DMFS-Index zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.....	67
Tabelle 12: Approximalraum-Plaque-Index zu Studienbeginn.	69
Tabelle 13: Häufigkeit des Zähneputzens zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung	70
Tabelle 14: Häufigkeit der Anwendung einer Fluoridzahnpaste zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	70
Tabelle 15: Häufigkeit der Interdentalraumreinigung mit Zahnseide zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	71
Tabelle 16: Häufigkeit der Anwendung einer Interdentalebürste zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	71
Tabelle 17: Häufigkeit der Anwendung einer Spüllösung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung.	72
Tabelle 18: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, mit einer Fluoridlösung zu spülen.	72
Tabelle 19: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, mit einer Chlorhexidinlösung zu spülen.....	72
Tabelle 20: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, ein Fluoridgel zu verwenden.....	73
Tabelle 21: Zahl der Probanden, die bei der Basisuntersuchungsangaben, eine Zungenreinigung durchzuführen.....	73
Tabelle 22: Angaben zur Zahl und zum Prozentsatz der Patienten, bei denen im Rahmen der Basisuntersuchung Bissflügelaufnahmen angefertigt wurden.....	74

Tabelle 23: Ergebnisse der Röntgenbefunde.	74
Tabelle 24: Überlebenszeit während der Studiendauer in der Test- und Kontrollgruppe.	86
Tabelle 25: Ergebnisse der beschreibenden Statistik der DS-Werte vom Zeitpunkt der Basis- und Abschlussuntersuchung.....	98
Tabelle 26: Neue oder ausgedehntere Läsionen bei mindestens einer Approximalfläche auf den Bissflügelaufnahmen bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten, die während der Studiendauer einen Endpunkt erreicht haben.	104
Tabelle 27: Compliance der Patienten in Abhängigkeit vom Gelverbrauch. Die Einstufung der Compliance erfolgte mittels Bildung von Quartilen. Für 5 Patienten fehlen jegliche Angaben zum Gelverbrauch.	105
Tabelle 28: Studiendauer der Patienten in der Test- und Kontrollgruppe in Monaten.	106
Tabelle 29: Zahl und Anteil der Probanden in der Test- und Kontrollgruppe, für die das Studienende am Tag ihrer planmäßigen Bracketentfernung erreicht war bzw. die wegen Erreichen eines Endpunktes vorzeitig als der Studie ausschieden bzw. über das Studienende hinaus noch in kieferorthopädischer Behandlung waren.	106
Tabelle 30: Zahl und Prozentsatz der Studienteilnehmer in den Untersuchungsgruppen, bei denen es im Verlauf der Studie zu mindestens einem advers event gekommen war.	107
Tabelle 31: Anzahl der Patienten, bei denen in den Untersuchungsgruppen 1 bis 7 unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren.	107
Tabelle 32: Auswahl klinischer Studien zur Häufigkeit (initialer) kariöser Läsionen im Rahmen von Behandlungen mit Multibracketapparaturen unter Verwendung fluoridhaltiger Präparate; sortiert nach dem Jahr ihrer Publikation.	142

13 Literaturverzeichnis

- 1 Arbeitsgemeinschaft Zahngesundheit. Fluoridiertes Salz schützt vor Karies. http://www.agz-rnk.de/agz/content/2/aktuelles/akt_00323.php
Zugriff am 24. Mai 2006.
- 2 Al-Mulla AH, Karlsson L, Kharsa S, Kjellberg H, Birkhed D. Combination of high-fluoride toothpaste and no post-brushing water rinsing on enamel demineralization using an in-situ caries model with orthodontic bands. *Acta Odontol Scand.* 2010;68:323-8.
- 3 Al-Mulla AH, Kharsa SA, Birkhed D. Modified fluoride toothpaste technique reduces caries in orthodontic patients: A longitudinal, randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138:285-91.
- 4 Alexander SA, Ripa LW. Effects of self-applied topical fluoride preparations in orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2000;70:424-30.
- 5 Altenburger MJ, Bernhart J, Schicha TD, Wrbas KT, Hellwig E. Comparison of in vitro fluoride uptake from whitening toothpastes and a conventional toothpaste in demineralised enamel. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010;120:104-13.
- 6 Ammari AB, Bloch-Zupan A, Ashley PF. Systematic review of studies comparing the anti-caries efficacy of children's toothpaste containing 600 ppm of fluoride or less with high fluoride toothpastes of 1,000 ppm or above. *Caries Res.* 2003;37:85-92.
- 7 Arnold WH, Dorow A, Langenhorst S, Gintner Z, Banoczy J, Gaengler P. Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC Oral Health.* 2006;6:8.
- 8 Artun J, Brobakken BO. Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. *Eur J Orthod.* 1986;8:229-34.
- 9 Attin T, Grieme R, Paque F, Hannig C, Buchalla W, Attin R. Enamel fluoride uptake of a novel water-based fluoride varnish. *Arch Oral Biol.* 2005;50:317-22.
- 10 Benson PE, Parkin N, Millett DT, Dyer FE, Vine S, Shah A. Fluorides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment. *Cochrane database Syst Rev.* 2004;3:CD003809.
- 11 Benson PE, Shah AA, Millett DT, Dyer F, Parkin N, Vine RS. Fluorides, orthodontics and demineralization: a systematic review. *J Orthod.* 2005;32:102-14.
- 12 Bergstrand F, Twetman S. A review on prevention and treatment of post-orthodontic white spot lesions - evidence-based methods and emerging technologies. *Open Dent J.* 2011;5:158-62.

- 13 BfR. Bundesinstitut für Risikobewertung: Durchschnittlicher Fluoridgehalt in Trinkwasser ist in Deutschland niedrig. *Information 037/2005*
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/durchschnittlicher fluoridgehalt in trinkwasser ist in deutschland niedrig.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/durchschnittlicher_fluoridgehalt_in_trinkwasser_ist_in_deutschland_niedrig.pdf). 2005.
- 14 Boersma JG, van der Veen MH, Lagerweij MD, Bokhout B, Prahl-Andersen B. Caries prevalence measured with QLF after treatment with fixed orthodontic appliances: influencing factors. *Caries Res.* 2005;39:41-7.
- 15 Buchalla W, Attin T, Schulte-Monting J, Hellwig E. Fluoride uptake, retention, and remineralization efficacy of a highly concentrated fluoride solution on enamel lesions in situ. *J Dent Res.* 2002;81:329-33.
- 16 Campus G, Lallai MR, Carboni R, Spano G, Luglie P, Garcia-Godoy F. In vivo enamel fluoride uptake after use of fluoride products. *Am J Dent.* 2004;17:351-3.
- 17 Celiberti P, Leamari VM, Imperato JC, Braga MM, Mendes FM. In vitro ability of a laser fluorescence device in quantifying approximal caries lesions in primary molars. *J Dent.* 2010;38:666-70.
- 18 Chadwick BL, Roy J, Knox J, Treasure ET. The effect of topical fluorides on decalcification in patient with fixed orthodontic appliances: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;128:601-6.
- 19 Chapman JA, Roberts WE, Eckert GJ, Kula KS, Gonzalez-Cabezas C. Risk factors for incidence and severity of white spot lesions during treatment with fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138:188-94.
- 20 Choi DS, Cha BK, Jost-Brinkmann P-G, Lee SY, Chang BS, Jang I, et al. Microbiologic changes in subgingival plaque after removal of fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod.* 2009;79:1149-55.
- 21 D'Agostino RB, Cancro LP, Fischman S. Effects of anticaries dentifrices on orthodontic subjects. *Comp Con Educ Dent.* 1988;11:384-9.
- 22 Denes J, Gabris K. Results of a 3-year oral hygiene programme, including amine fluoride products, in patients treated with fixed orthodontic appliances. *Eur J Orthod.* 1991;13:129-33.
- 23 Derks A, Katsaros C, Frencken JE, van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Caries-inhibiting effect of preventive measures during orthodontic treatment with fixed appliances. A systematic review. *Caries Res.* 2004;38:413-20.
- 24 DGE-Info. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Fluoridiertes Speisesalz.
<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=704>. 01/2007.
- 25 DGZMK. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde: Fluoridierungsmaßnahmen.
http://www.dgzmkde/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Fluoridierungsmassnahmen_Langversion.pdf. 07/2005.

- 26 Du M, Cheng N, Tai B, Jiang H, Li J, Bian Z. Randomized controlled trial on fluoride varnish application for treatment of white spot lesion after fixed orthodontic treatment. *Clin Oral Investig.* 2011;16:463-8.
- 27 du Prel JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:343-8.
- 28 Enaia M, Bock N, Ruf S. White-spot lesions during multibracket appliance treatment: A challenge for clinical excellence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;140:e17-24.
- 29 Engel S, Jost-Brinkmann P-G, Spors CK, Mohammadian S, Müller-Hartwich R. Abrasive effect of air-powder polishing on smooth-surface sealants. *J Orofac Orthop.* 2009;70:363-70.
- 30 Espelid I, Mejåre I, Weerheijm K. EAPD guidelines for use of radiographs in children. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4:40-8.
- 31 Fischer C, Lussi A, Hotz P. The cariostatic mechanisms of action of fluorides. A review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1995;105:311-7.
- 32 Gameiro GH, Nouer DF, Cenci MS, Cury JA. Enamel demineralization with two forms of archwire ligation investigated using an in situ caries model - a pilot study. *Eur J Orthod.* 2009;31:542-6.
- 33 Gehring F. Effect of amine fluoride and sodium fluoride on the germs of plaque flora. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1983;38:36-40.
- 34 Geiger AM, Gorelick L, Gwinnett AJ, Benson BJ. Reducing white spot lesions in orthodontic populations with fluoride rinsing. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;101:403-7.
- 35 Geiger AM, Gorelick L, Gwinnett AJ, Griswold PG. The effect of a fluoride program on white spot formation during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;93:29-37.
- 36 Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. *Am J Orthod.* 1982;81:93-8.
- 37 Hadler-Olsen S, Sandvik K, El-Agroudi MA, Øgaard B. The incidence of caries and white spot lesions in orthodontically treated adolescents with a comprehensive caries prophylactic regimen - a prospective study. *Eur J Orthod.* 2012;34:633-9.
- 38 Hamilton IR. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. *J Dent Res.* 1990;69:660-7.
- 39 Heinig N, Hartmann A. Efficacy of a sealant: study on the efficacy of a sealant (Light Bond) in preventing decalcification during multibracket therapy. *J Orofac Orthop.* 2008;69:154-67.

- 40 Heintze SD, Finke C, Jost-Brinkmann P-G, Miethke R-R. Individualprophylaxe in der Kieferorthopädie. Berlin: Quintessenz. 1992.
- 41 Heintze SD, Miethke R-R. Kieferorthopädie und Kariesrisiko. *Prakt Kieferorthop.* 1993;7:31-46.
- 42 Helfenstein U, Steiner M. Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22:1-5.
- 43 Hellwig E, Klimek J, Albert G. In vivo retention of KOH soluble and firmly bound fluoride in demineralized dental enamel. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1989;44:173-6.
- 44 Hellwig E, Lennon AM. Systemic versus topical fluoride. *Caries Res.* 2004;38:258-62.
- 45 Hintze H, Wenzel A, Danielsen B, Nyvad B. Reliability of visual examination, fibre-optic transillumination, and bite-wing radiography, and reproducibility of direct visual examination following tooth separation for the identification of cavitated carious lesions in contacting approximal surfaces. *Caries Res.* 1998;32:204-9.
- 46 Hu W, Featherstone JD. Prevention of enamel demineralization: an in-vitro study using light-cured filled sealant. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;128:592-600.
- 47 Imfeld T. 40 Jahre Aminfluorid. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2004;114:259-62.
- 48 Ingram GS, Agalamanyi EA, Higham SM. Caries and fluoride processes. *J Dent.* 2005;33:187-91.
- 49 Jenatschke F, Elsenberger E, Welte HD, Schlagenhaut U. Influence of repeated chlorhexidine varnish applications on mutans streptococci counts and caries increment in patients treated with fixed orthodontic appliances. *J Orofac Orthop* 2001;62:36-45.
- 50 Jentsch H, Buchmann W, Pienihäkkinen K, Tiekso J, Scheinin A, Beetke E. The assessment of the caries risk in young adults. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl.* 1992;80:227-30.
- 51 Jost-Brinkmann P-G, Miethke R-R, Gehrke T. Festsitzende kieferorthopädische Apparaturen und die Entwicklung von Karies, insbesondere Initialläsionen. *Inf Orthod Kieferorthop.* 1996;3:327-36.
- 52 Karlsson L, Lindgren LE, Trollas K, Angmar-Månsson B, Tranaeus S. Effect of supplementary amine fluoride gel in caries-active adolescents. A clinical QLF study. *Acta Odontol Scand.* 2007;65:284-91.
- 53 Kim SH, Choi DS, Jang I, Cha BK, Jost-Brinkmann P-G, Song JS. Microbiologic changes in subgingival plaque before and during the early period of orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2012;82:254-60.

- 54 Klein H, Palmer C, Knutson J. Studies in dental caries. I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Rep.* 1938;53:751-65.
- 55 Klock B, Krasse B. A comparison between different methods for prediction of caries activity. *Scand J Dent Res.* 1979;87:129-39.
- 56 Knösel M, Forslund L, Jung K, Ziebolz D. Efficacy of different strategies in protecting enamel against demineralization during fixed orthodontic treatment. *J Orofac Orthop.* 2012;73:194-203.
- 57 König KG. New recommendations concerning the fluoride content of toddler toothpaste - consequences for systemic application of fluoride. *Gesundheitswesen.* 2002;64:33-8.
- 58 Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger A. Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1977;32:44-7.
- 59 LeCompte EJ. Clinical application of topical fluoride products - risks, benefits, and recommendations. *J Dent Res.* 1987;66:1066-71.
- 60 Levy SM. Review of fluoride exposures and ingestion. *Community dentistry and oral epidemiology.* 1994;22:173-80.
- 61 Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Hillis SL, Kanellis MJ. Fluoride, beverages and dental caries in the primary dentition. *Caries Res.* 2003;37:157-65.
- 62 Limberger K, Rudisch A, Wagner M, Borutta A. Beobachtungsstudie zur karieshemmenden Wirkung von elmex gelee bei Kindern mit hohem Kariesrisiko. *Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde* 2009;31:102-7.
- 63 Lith A, Lindstrand C, Gröndahl HG. Caries development in a young population managed by a restrictive attitude to radiography and operative intervention: I. A study at the patient level. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31:224-31.
- 64 Lovrov S, Hertrich K, Hirschfelder U. Enamel demineralization during fixed orthodontic treatment - incidence and correlation to various oral-hygiene parameters. *J Orofac Orthop.* 2007;68:353-63.
- 65 Lundström F, Krasse B. Streptococcus mutans and lactobacilli frequency in orthodontic patients; the effect of chlorhexidine treatments. *Eur J Orthod.* 1987;9:109-16.
- 66 Madléna M, Nagy G, Gabris K, Marton S, Keszthelyi G, Banoczy J. Effect of amine fluoride toothpaste and gel in high risk groups of Hungarian adolescents: results of a longitudinal study. *Caries Res.* 2002;36:142-6.
- 67 Madléna M, Vitalyos G, Marton S, Nagy G. Effect of chlorhexidine varnish on bacterial levels in plaque and saliva during orthodontic treatment. *J Clin Dent.* 2000; 11:42-6.
- 68 Marinho VC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009;10:183-91.

- 69 Marinho VC. Evidence-based effectiveness of topical fluorides. *Adv Dent Res.* 2008;20:3-7.
- 70 Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD002284.
- 71 Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Systematic review of controlled trials on the effectiveness of fluoride gels for the prevention of dental caries in children. *J Dent Educ.* 2003;67:448-58.
- 72 Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD002782.
- 73 Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD002781.
- 74 Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD002780.
- 75 Marthaler TM. Partial recording of dental caries in incidence studies. *Adv Fluorine Res.* 1966;4:41-52.
- 76 Marthaler TM. A standardized system of recording dental conditions. *Helv Odontol Acta.* 1966;10:1-18.
- 77 Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation - an alternative in automatic prevention of dental caries. *Int Dent J.* 2005 ;5:351-8.
- 78 Mattousch TJ, van der Veen MH, Zentner A. Caries lesions after orthodontic treatment followed by quantitative light-induced fluorescence: a 2-year follow-up. *Eur J Orthod.* 2007;29:294-8.
- 79 Mejàre I. Bitewing radiography as an aid in caries diagnosis and treatment decision in children and adolescents. *Oralprophylaxe.* 2003;25:66-71.
- 80 Mizrahi E. Enamel demineralization following orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1982;82:62-7.
- 81 Newman B, Seow WK, Kazoullis S, Ford D, Holcombe T. Clinical detection of caries in the primary dentition with and without bitewing radiography. *Aust Dent J.* 2009;54:23-30.
- 82 O'Reilly MM, Featherstone JDB. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987;92:33-40.

- 83 Øgaard B. Prevalence of white spot lesions in 19-year-olds: a study on untreated and orthodontically treated persons 5 years after treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989;96:423-7.
- 84 Øgaard B, Alm AA, Larsson E, Adolfsson U. A prospective, randomized clinical study on the effects of an amine fluoride/stannous fluoride toothpaste/mouthrinse on plaque, gingivitis and initial caries lesion development in orthodontic patients. *Eur J Orthod.* 2006;28:8-12.
- 85 Øgaard B, Larsson E, Henriksson T, Birkhed D, Bishara SE. Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001;120:28-35.
- 86 Øgaard B, Rølla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1. Lesion development. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94:68-73.
- 87 Øgaard B, Rølla G, Arends J, ten Cate JM. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 2. Prevention and treatment of lesions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94:123-8.
- 88 Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Arends J. Relative cariostatic effects of KOH-soluble and KOH-insoluble fluoride in situ. *J Dent Res.* 1990;69:1505-7.
- 89 Øgaard B, Rølla G, Ruben J, Dijkman T, Arends J. Microradiographic study of demineralization of shark enamel in a human caries model. *Scand J Dent Res.* 1988;96:209-11.
- 90 Pancherz H, Mühlich D. Entwicklung von Karies bei kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen. Ein Vergleich von Zähnen mit und ohne Kariesvorschädigungen. *Kieferorthop.* 1997;11:139-44.
- 91 Peers A, Hill FJ, Mitropoulos CM, Holloway PJ. Validity and reproducibility of clinical examination, fibre-optic transillumination, and bite-wing radiology for the diagnosis of small approximal carious lesions: an in vitro study. *Caries Res.* 1993;27:307-11.
- 92 Pendrys DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a fluoridated population. *Am J Epidemiol.* 1994;140:461-71.
- 93 Pitts NB. Systems for grading approximal carious lesions and overlaps diagnosed from bitewing radiographs. Proposals for future standardization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984;12:114-22.
- 94 Pitts NB, Kidd EA. The prescription and timing of bitewing radiography in the diagnosis and management of dental caries: contemporary recommendations. *Br Dent J.* 1992;172:225-7.
- 95 Poorterman JH, Aartman IH, Kieft JA, Kalsbeek H. Value of bite-wing radiographs in a clinical epidemiological study and their effect on the DMFS index. *Caries Res.* 2000;34:159-63.

- 96 Pseiner BC. Fluoridprophylaxe in der Therapie mit festsitzenden Apparaturen - eine Literaturübersicht. *Inf Orthod Kieferorthop.* 2008;40:233-7.
- 97 Ran F, Gedalia I, Fried M, Hadani P, Tved A. Effectiveness of fortnightly tooth brushing with amine fluorides in caries-prone subjects. *J Oral Rehabil.* 1991;18:311-6.
- 98 Reich E, Shmalz G, Bergmann RL, Bergeler H, Bergmann KE. Kariesbefall von Kindern nach unterschiedlich langer Applikation von Fluoridtabletten. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1992;47:232-4.
- 99 Richter AE, Arruda AO, Peters MC, Sohn W. Incidence of caries lesions among patients treated with comprehensive orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139:657-64.
- 100 Ripa LW. Review of the anticaries effectiveness of professionally applied and self-applied topical fluoride gels. *J Public Health Dent.* 1989;49:297-309.
- 101 Rølla G, Øgaard B, Cruz Rde A. Topical application of fluorides on teeth. New concepts of mechanisms of interaction. *J Clin Periodontol.* 1993;20:105-8.
- 102 Rølla G, Saxegaard E. Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. *J Dent Res.* 1990;69:780-5.
- 103 Rosenbloom RG, Tinanoff N. Salivary *Streptococcus mutans* levels in patients before, during, and after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991;100:35-7.
- 104 Rosin-Grget K, Lincir I, Andrijanic A. In vitro fluoride uptake by enamel from different amine fluoride concentrations. *Caries Res.* 2002;36:266-9.
- 105 Schiffner U. Fluorid in der Kariesprophylaxe. *ZWR-Das deutsche Zahnärzteblatt.* 2007;161:165-73.
- 106 Schleithoff L. Fluoridaufnahme von demineralisiertem Schmelz nach Anwendung der Präparate Elmex fluid® und Duraphat®. *Zahnmed Diss "Berlin"* 2010.
- 107 Schmid H. Chemistry and surface effects of amine fluoride. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1983;38:9-13.
- 108 Schulte M, Netuschil L, Wilfart G, Jost-Brinkmann P-G. Plaqueentwicklung und Biofilmvitalität auf Zähnen mit Brackets. *Kieferorthop.* 2007;21:133-40.
- 109 Seppä L, Hausen H. Frequency of initial caries lesions as predictor of future caries increment in children. *Scand J Dent Res.* 1988;96:9-13.
- 110 Shungin D, Olsson AI, Persson M. Orthodontic treatment-related white spot lesions: a 14-year prospective quantitative follow-up, including bonding material assessment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138:136 e1-8.

- 111 Schwartz M, Grondahl HG, Pliskin JS, Boffa J. A longitudinal analysis from bite-wing radiographs of the rate of progression of approximal carious lesions through human dental enamel. *Arch Oral Biol.* 1984;29:529-36.
- 112 Smith FA, Gardner DE, Leone NC, Hodge HC. The effects of the absorption of fluoride. V. The chemical determination of fluoride in human soft tissues following prolonged ingestion of fluoride at various levels. *AMA Arch Ind Health.* 1960;21:330-2.
- 113 Splieth CH, Treuner A, Gedrange T, Berndt C. Caries-preventive and remineralizing effect of fluoride gel in orthodontic patients after 2 years. *Clin Oral Investig.* 2012;16:1395-9.
- 114 Stecksen-Blicks C, Renfors G, Oscarson ND, Bergstrand F, Twetman S. Caries-preventive effectiveness of a fluoride varnish: a randomized controlled trial in adolescents with fixed orthodontic appliances. *Caries Res.* 2007;41:455-9.
- 115 Steiner M, Helfenstein U, Menghini G. Effect of 1000 ppm relative to 250 ppm fluoride toothpaste. A meta-analysis. *Am J Dent.* 2004;17:85-8.
- 116 Steinke A, Netuschil L, Riethe P. Effect of different fluoride and chloride compounds on the ATP content of *Streptococcus mutans*. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1983;38:41-4.
- 117 Stodt T, Attin T. Bitewing examinations as a part of preventive dentistry--a review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2004;114:882-9.
- 118 Strubig W. Effectiveness of topical fluoridation agents. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1980;35:1067-9.
- 119 Szoke J, Kozma M. Results of 3-year study of toothbrushing with a fluoride amine gel. *Oralprophylaxe.* 1989;11:137-43.
- 120 Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res.* 2011;90:294-303.
- 121 Takahashi N, Washio J. Metabolomic effects of xylitol and fluoride on plaque biofilm in vivo. *J Dent Res.* 2011;90:1463-8.
- 122 ten Cate JM, Buijs MJ, Miller CC, Exterkate RA. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J Dent Res.* 2008;87:943-7.
- 123 Therneau T. A Package for Survival Analysis in S.
<http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/biostat/upload/survival.pdf>.
- 124 Todd MA, Staley RN, Kanellis MJ, Donly KJ, Wefel JS. Effect of a fluoride varnish on demineralization adjacent to orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116:159-67.
- 125 Tufekci E, Dixon JS, Gunsolley JC, Lindauer SJ. Prevalence of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances. *Angle Orthod.* 2011;81:206-10.

- 126 Turkkahraman H, Sayin MO, Bozkurt FY, Yetkin Z, Kaya S, Onal S. Archwire ligation techniques, microbial colonization, and periodontal status in orthodontically treated patients. *Angle Orthod.* 2005;75:231-6.
- 127 Twetman S. Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009;10:162-7.
- 128 Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Kallestal C, Lagerlof F, et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003;61:347-55.
- 129 Twetman S, Hallgren A, Petersson LG. Effect of an antibacterial varnish on mutans streptococci in plaque from enamel adjacent to orthodontic appliances. *Caries Res.* 1995;29:188-91.
- 130 Twetman S, Petersson LG, Pakhomov GN. Caries incidence in relation to salivary mutans streptococci and fluoride varnish applications in preschool children from low- and optimal-fluoride areas. *Caries Res.* 1996;30:347-53.
- 131 Vaarkamp J, ten Bosch JJ, Verdonschot EH, Bronkhorst EM. The real performance of bitewing radiography and fiber-optic transillumination in approximal caries diagnosis. *J Dent Res.* 2000;79:1747-51.
- 132 van der Veen MH, Mattousch T, Boersma JG. Longitudinal development of caries lesions after orthodontic treatment evaluated by quantitative light-induced fluorescence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131:223-8.
- 133 van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA. Caries-inhibiting effect of professional fluoride gel application in low-caries children initially aged 4.5-6.5 years. *Caries Res.* 2004;38:115-23.
- 134 van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA. A meta-analysis of clinical studies on the caries-inhibiting effect of chlorhexidine treatment. *J Dent Res.* 1996;75:790-5.
- 135 van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA. A meta-analysis of clinical studies on the caries-inhibiting effect of fluoride gel treatment. *Caries Res.* 1998;32:83-92.
- 136 Virajsilp V, Thearmontree A, Aryatawong S, Paiboonwarachat D. Comparison of proximal caries detection in primary teeth between laser fluorescence and bitewing radiography. *Pediatr Dent.* 2005;27:493-9.
- 137 Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD007868.
- 138 Whitford GM. Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res.* 1987;66:1056-60.
- 139 Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. *Monogr Oral Sci* 1996; 16:1-153.

- 140 Wiegand A, Attin T. Hinweise zum Einsatz von Fluoriden in der Zahnarztpraxis. *DFZ* 04/2003:35-42.
- 141 Wiegand A, Krieger C, Attin R, Hellwig E, Attin T. Fluoride uptake and resistance to further demineralisation of demineralised enamel after application of differently concentrated acidulated sodium fluoride gels. *Clin Oral Investig*. 2005;9:52-7.
- 142 Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, et al. Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res*. 2011;90:573-9.
- 143 WHO. World Health Organization: Fluorides. Environmental Health Criteria 227: http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_227.pdf. 2002.
- 144 Zimmer B. Empfehlungen für eine erfolgreiche Entmineralisierungsprophylaxe bei der Behandlung mit festsitzenden Geräten. *Kieferorthop*. 2004;18:107-15.
- 145 Zimmer BW. Systematic decalcification prophylaxis during treatment with fixed appliances. *J Orofac Orthop*. 1999;60:205-14.
- 146 Zimmer BW, Rottwinkel Y. Assessing patient-specific decalcification risk in fixed orthodontic treatment and its impact on prophylactic procedures. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004;126:318-24.
- 147 Zimmer S. Caries-preventive effects of fluoride products when used in conjunction with fluoride dentifrice. *Caries Res*. 2001;35:18-21.
- 148 Zimmer S, Bizhang M, Seemann R, Witzke S, Roulet JF. The effect of a preventive program, including the application of low-concentration fluoride varnish, on caries control in high-risk children. *Clin Oral Investig*. 2001;5:40-4.
- 149 ZZQ. Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Leitlinie Fluoridierungsmaßnahmen. <http://www.zzq-koeln.de>. 01/2007.

14 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Paul-Georg Jost-Brinkmann möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie recht herzlich danken.

Der Firma GABA gilt mein Dank für die kostenlos zur Verfügung gestellten Materialien.

Herrn Dr. Klasser und Herr Roth danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ferner möchte ich herzlich meinen Eltern und meinem Mann (Dr. Tarek Karasholi) danken, die mich voll unterstützt haben.

Dr. Nadia Kawasmi, Dr. Reem Hmaidouch sowie Zä. Rasha Kabbani möchte ich für ihre Hilfe bezüglich der Formatierung, die Literaturverarbeitung und die Anwendung des EndNote-Programms danken.

Mein Dank geht auch an Frau Rana Zeidan und Rasan Al Nassre, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Nicht zu vergessen sind die Mitarbeiter der kieferorthopädischen Abteilung, insbesondere die anderen Prüfärztinnen, Katrin Hucke und Dr. Bettina Ahlers.

15 Materialliste

elmex® gelée: GABA International AG, Schweiz

Placebogel: GABA International AG, Schweiz

elmex® interX-Kurzkopf-Zahnbürste: GABA International AG, Schweiz

Mirafluor® Tray Applikationslöffel (mittel/groß): Hager & Werken

16 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

17 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadin Mahjoub, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [***Prävention initialer kariöser Läsionen bei Patienten mit Multibracketapparaturen durch Fluoridgel-Applikation. Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie***] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Nadin Mahjoub