

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Publisher Herausgeber Editeur

Schweizerische Zahnärzte-
Gesellschaft SSO
Société Suisse
d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Editor-in-chief Chefredaktor Rédacteur en chef

Adrian Lussi, Bern

Editors Redaktoren Rédacteurs

Urs Belser, Genève
Andreas Filippi, Basel
Rudolf Gmür, Zürich

Assistant Editors Redaktions-Assistenten Rédacteurs assistants

Brigitte Zimmerli, Bern
Klaus Neuhaus, Bern

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion

Prof. Adrian Lussi
Klinik für Zahnerhaltung,
Präventiv- und Kinder-
zahnmedizin
Freiburgstr. 7, 3010 Bern

Advisory board Gutachtergremium Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M.M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
W. Buchalla, Zürich
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettlin, Zürich
G. Eyrich, Zürich
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich

K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
H. Lüthy, Neuchâtel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J. Meyer, Basel
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
T. Mitsiadis, Zürich
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich

T. Peltomäki, Zürich
M. Perrier, Lausanne
Ch. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P.R. Schmidlin, Zürich
J. Türp, Basel
H. van Waes, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
T. Waltimo, Basel
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
M. Zehnder, Zürich
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

PATRICK R. SCHMIDLIN¹
DIMITRI HAURI²
MICHAEL A. KRÄHENMANN¹
MILO A. PUHAN²
THOMAS ATTIN¹

¹ Klinik für Präventivzahnmedizin,
Parodontologie und Kariologie,
Zahnmedizinisches Zentrum,
Universität Zürich

² Horten-Zentrum für praxisorientierte
Forschung und Wissenstransfer,
Universitätsspital, Universität Zürich

Korrespondenzadresse

PD Dr. Patrick R. Schmidlin

Klinik für Präventivzahnmedizin,
Parodontologie und Kariologie,
Zentrum für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde der Universität
Zürich, Plattenstrasse 11,
CH-8032 Zürich

Tel. 044 634 32 84

Fax 044 634 43 08

E-Mail:

patrick.schmidlin@zzmk.uzh.ch

Schweiz Monatsschr Zahnmed 119:
224–231 (2009)

Zur Veröffentlichung angenommen:
21. September 2008

Resttaschentiefe nach parodontaler Regenerationstherapie

Klinische Relevanz und Interpretation von Meta-Analyse-Daten

Schlüsselwörter: Meta-Analyse, Parodontale Regeneration, Parodontitis

Zusammenfassung Meta-Analysen sind ein gängiges wissenschaftliches Instrument. Sie erlauben es, Resultate aus systematisch und ohne *Bias* ausgewählten vergleichbaren Studien mit dem Ziel zu vereinen, genauere quantitative Aussagen über die Effektivität einer Therapie zu erhalten. Besonders informativ für die klinische Praxis sind Vergleiche zweier Therapien, wofür es im Bereich parodontaler regenerativer Verfahren bereits verschiedene Meta-Analysen gibt. Ein Problem besteht darin, dass die Resultate für den zahnärztlich tätigen Kollegen schwierig interpretierbar sind. So deuten signifikante Unterschiede bezüglich einer Effektgrösse auf die bessere Eignung eines Verfahrens hin, sagen aber *a priori* nichts über den klinischen Erfolg der Therapien aus, wie beispielsweise der Persistenz von klinisch relevanten Resttaschen. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit war es deshalb, die in bereits bestehenden Meta-Analysen beschriebenen Studien zu re-analysieren und die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Resttaschen zu bestimmen.

Die Analyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, Resttaschen über 3 mm resp. 5 mm nach Therapie festzustellen, bei Lappenoperationen ohne zusätzliche regenerative Hilfsmittel signifikant höher war als bei gesteuerter Geweberegeneration mit Membran (GTR) oder bei der Verwendung von Schmelzmatrixproteinen. Allerdings lag die Wahrscheinlichkeit, dass Resttaschen von mehr als 3 mm vorliegen, bei der GTR-Therapie im Durchschnitt bei 57% und bei der Anwendung von Schmelzmatrixproteinen im Durchschnitt bei 74%. Bei dem Trennwert von 5 mm reduzierte sich diese Wahrscheinlichkeit im Durchschnitt auf 8% resp. 17%. Ein neues klinisches Attachmentniveau, welches weniger als 50% der ursprünglichen Levels entsprach, war nur mit einer durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit von 29% (GTR) und 15% (Schmelzmatrixproteine) zu erwarten.

Diese statistische Betrachtungsweise erlaubt es dem Praktiker und Patienten, anhand von Wahrscheinlichkeiten die Effektivität von Therapien und deren klinische Ergebnisse zu vergleichen.

Einleitung

Parodontitis ist eine bakteriell-entzündliche Erkrankung, die zum Verlust der Zahn tragenden Strukturen führt (PAGE & KORNMAN 1997). Primäres kausales Ziel der Parodontitis-Therapie ist es, Konkrement und Bakterien zu reduzieren, um die Entzündung und ihre Kofaktoren zu eliminieren (SUVAN 2005). Zahnsteinentfernung und Wurzelglätten stehen dabei im Rah-

men der nicht chirurgischen Therapie als erste Behandlungsschritte zur Verfügung. Auch chemische Zusatzstoffe wurden zur Ergänzung der sogenannten Hygienephase beschrieben (GREENSTEIN 2005).

Gerade bei fortgeschrittenen Läsionen kommt es oft zu einer unvollständigen Remission, die weitere Therapieschritte erforderlich macht. Dabei müssen vor allem chirurgische Massnahmen in Erwägung gezogen werden (LINDHE ET AL. 1982). Im

Rahmen klassischer Lappenoperationen kann vorwiegend mit reparativen Heilungsmechanismen gerechnet werden. Es kommt zu Gewebeschrumpfung, die mit der Bildung von Rezessionen einhergehend zur Bildung eines langen Saumepithels und zur Straffung des Bindegewebeapparates führt (WIKESJO ET AL. 1992). Mittlerweile stehen aber zusätzliche Techniken und Materialien zur Verfügung, die auch eine Regeneration verloren gegangener Strukturen – vor allem bei Vorliegen einzelner lokaler Probleme – erlauben (CORTELLINI & TONETTI 2000). Vor allem Membranen wurden seit den 80er-Jahren eingesetzt, um gesteuert schnell proliferierende Gewebe, v. a. das Epithel, an der Apikalwanderung zu hindern (langes Saumepithel, Reparation) und dem Desmodont und Knochen Gelegenheit, Zeit und Raum bieten, ein neues Parodont zu bilden (Regeneration). Dieses Vorgehen wird entsprechend gesteuerte Geweberegeneration (GTR) genannt und kann im Bereich von vertikalen Defekten oder Furkationen angewendet werden (GOTFLOW ET AL. 1986, PONTORIERO ET AL. 1987). Zusätzlich stehen auch biologisch aktive Proteine (Schmelzmatrixproteine) zur Verfügung, die ohne die Anwendung von Membrantechniken eine Regeneration ermöglichen sollen (SCULEAN ET AL. 2007).

Es liegen in der Literatur diverse Publikationen vor, in denen die oben genannten Methoden untersucht und im Detail beschrieben wurden (CORTELLINI & TONETTI 2000, NEEDLEMAN ET AL. 2006). Auch gibt es inzwischen verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, welche die Resultate der verschiedenen Techniken zusammengefasst und verglichen haben (ESPOSITO ET AL. 2005, NEEDLEMAN ET AL. 2006, TU ET AL. 2008). Dabei wurden die klassische GTR oder die Anwendung mit Schmelzmatrixproteinen mit der chirurgischen Lappenoperation ohne zusätzliche regenerative Hilfsmittel oder Pla-

cebo verglichen. Als Resultat dieser statistischen Untersuchungen wurden überwiegend die Therapieeffekte im Sinn von Taschentiefenreduktion und Gewinn an klinischem Attachment betrachtet. Daten bezüglich Resttaschen und tatsächlichem Attachmentniveau wurden bislang nicht präsentiert. Dabei wäre es interessant zu sehen, wie viele Taschen mit einer Sondierungstiefe von mehr als 3 mm noch vorhanden sind, da gerade in der Parodontaltherapie eindeutige Zielwerte angegeben werden können. So werden Sondierungswerte bis 3 mm als Normvariante betrachtet (AINAMO ET AL. 1982; NYMAN & LINDHE 1988). Tiefere Taschen (>5 mm) scheinen – insbesondere bei Blutung auf Sondierung – langfristig nicht mehr mit einem klinisch gesunden Parodont vereinbar zu sein (WENNSTRÖM 1988; MATULIENE ET AL. 2008). Weiterhin wäre von klinischem Interesse, bis zu welchem Grad der ursprüngliche Attachmentverlust reduziert wurde.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Studien bereits durchgeführter und publizierter Meta-Analysen in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit von Resttaschen zu re-evaluieren, die nach Therapie >3 bzw. >5 mm betragen. Zusätzlich sollte die prozentuale Wahrscheinlichkeit, das Attachmentniveau bezüglich Ausgangswerten um $1/3$, $1/2$ und $2/3$ zu verbessern, untersucht werden.

Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf Originalpublikationen bereits veröffentlichter Meta-Analysen (Tab. I und II; TU ET AL. 2008). Die untersuchten Defekttypen beschränkten sich hierbei auf vertikale knöcherne Defektmorphologien. In allen Studien bestand die Testgruppe jeweils aus GTR mit Membran

Tab. I Studienübersicht GTR.

Autoren	Jahr	Anzahl Test	Anzahl Kontrolle	Membran (R/NR*)	Füller	Antibiotika	PD/PAL** (MW ± STD)	Stat. Tests***	Studie einbezogen
BLUMENTHAL & STEINBERG	1990	10	10	R	(+)	(+)	(-)	parametr.	(-)
PRITLOVE-CARSON ET AL.	1995	20	20	NR	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
CORTELLINI ET AL.	1995	15	15	NR	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
CORTELLINI ET AL.	1995	15	15 [§]	NR	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
MORA ET AL.	1996	10	10	NR	(-)	(+)	(+)	n-parametr.	(+)
CORTELLINI ET AL.	1996	12	12	R	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
CORTELLINI ET AL.	1996	12	12 [§]	NR	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
MAYFIELD ET AL.	1998	20	18	R	(-)	(-)	(-)	n-parametr.	(-)
CORTELLINI ET AL.	1998	23	23	R	(-)	(+)	(-)	parametr.	(-)
PONTORIERO ET AL.	1999	10	10	R	(-)	(-)	(+)	parametr.	(+)
PONTORIERO ET AL.	1999	10	10	R	(-)	(-)	(+)	parametr.	(+)
PONTORIERO ET AL.	1999	10	10 [§]	NR	(-)	(-)	(+)	parametr.	(+)
SILVESTRI ET AL.	2000	10	10	NR	(-)	(+)	(+)	n-parametr.	(+)
RATKA-KRÜGER ET AL.	2000	11	11	R	(-)	(-)	(+)	parametr.	(+)
CORTELLINI ET AL.	2001	55	54	R	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
SCULEAN ET AL.	2001	14	14	R	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
ZUCHELLI ET AL.	2002	30	30	NR	(-)	(+)	(+)	parametr.	(+)
LOOS ET AL.	2002	25	25	R	(-)	(-)	(-)	parametr.	(-)
VOUROS ET AL.	2004	14	12	R	(+)	(+)	(+)	parametr.	(+)
VOUROS ET AL.	2004	14	12 [§]	R	(+)	(+)	(+)	parametr.	(+)

* R: resorbierbar; NR: nicht resorbierbar

** PD: Probing depth; PAL: Probing Attachment Level

*** Statistische Tests: parametrisch (normalverteilt) oder nicht parametrisch (schiefe Verteilung)

§ Identische Kontrolle (z. B. modifizierter Widman-Lappen für beide Testgruppen)

Tab. II Studienübersicht Schmelzmatrixproteine.

Autoren	Jahr	Anzahl Test	Anzahl Kontrolle	Anti-biotika	PD/PAL* (MW ± STD)	Stat. Tests**	Studie einbezogen
HEIJL ET AL.	1997	31	31	(+)	(+)	parametr.	(+)
PONTORIERO ET AL.	1999	10	10	(-)	(+)	parametr.	(+)
OKUDA ET AL.	2000	16	16	(+)	(+)	n-parametr.	(+)
SILVESTRI ET AL.	2000	10	10	(+)	(+)	n-parametr.	(+)
TONETTI ET AL.	2002	83	83	(-)	(-)	parametr.	(-)
ZUCCHELLI ET AL.	2002	30	30	(+)	(+)	parametr.	(+)
FRANCETTI ET AL.	2004	12	12	(+)	(+)	parametr.	(+)
FRANCETTI ET AL.	2005	64	46	(+)	(+)	parametr.	(+)
RÖSING ET AL.	2005	14	14	(+)	(+)	parametr.	(+)
BOKAN ET AL.	2006	19	18	(+)	(+)	parametr.	(+)

* PD: Probing depth; PAL: Probing Attachment Level
 ** Statistische Tests: parametrisch (normalverteilt) oder nicht parametrisch (schiefe Verteilung)

(resorbierbar oder nicht-resorbierbar, Tab. I) oder der Verwendung von Schmelzmatrixproteinen (Tab. II). Nur zwei Studien verwendeten zusätzlich Füllmaterialien zur Membranunterstützung (GTR, Tab. I). Als Kontrollgruppe diente jeweils eine Lappenoperation ohne eine dieser Massnahmen bzw. Materialien. Die Defekte oder Patienten mussten je nach Studiendesign (split-mouth oder parallele Gruppen) jeweils der Test- resp. Kontrollgruppe zufällig zugeteilt und die Behandlungsparameter mussten vor der Behandlung (Baseline) und nach zwölf Monaten aufgenommen worden sein. Ausgewertet wurden vor allem die Änderungen der Taschentiefe resp. des klinischen Attachmentniveaus. Klinische oder radiologische Messungen wurden nicht systematisch weiterverfolgt, da zu wenige Studien vorhanden waren, die diese Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle III zeigt die in diesen Studien gemessenen Therapieeffekte (modifiziert nach Test- und Kontrollgruppe).

Statistische Verfahren

Ziel der Untersuchung war es, anhand der vorliegenden Informationen, d.h. Mittelwerte und Standardabweichungen, die Wahrscheinlichkeit über der die Persistenz von Resttaschen über einem bestimmten Cut-off (Schwellenwert) im entsprechenden Untersuchungsgut zu berechnen. Hierzu wurden Werte von 3 und 5 mm Resttaschen gewählt.

Analog dazu wurden die klinischen Attachmentniveaus der Studien in Bezug zum ursprünglichen Attachmentverlauf gesetzt. Die Wahrscheinlichkeit, nach Therapie ein Attachmentniveau zu erreichen, das immer noch mehr als 1/3, 1/2 und 2/3 des ursprünglichen Attachmentverlustes entspricht, wurde hierbei berechnet. Zum Beispiel: Ideal wäre ein neues klinisches Attachmentniveau von gegen null (d.h. <<1/3) nach dem chirurgischen Eingriff. Ein Attachmentniveau, welches im Rahmen des ursprünglichen Attachmentlevels liegen würde (>>2/3), wäre ein Misserfolg.

Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten wurde davon ausgegangen, dass die Daten in den berücksichtigten Studien normalverteilt waren. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten ist unter Annahme einer Normaverteilung besonders einfach.

$$\text{Es gilt: } P(X > x) = F^{(x)}(x) = \Phi([x - \mu] / \sigma).$$

Dabei entspricht μ dem Mittelwert und σ der Standardabweichung. In unserem Fall entspricht x zudem jeweils den Cut-off-Werten, also z.B. Taschentiefen von 3 mm und 5 mm.

Tab. III Therapieeffekt ausgedrückt als Taschentiefereduktion (mm) in den eingeschlossenen Studien.

GTR				
Autoren	Jahr	Therapieeffekt		
		Test	Kontrolle	Differenz
PRITLOVE-CARSON ET AL.	1995	3.2	2.8	0.4
CORTELLINI ET AL.	1995	6.3	4.6	1.7
CORTELLINI ET AL.	1995	5.5	4.6	0.9
MORA ET AL.	1996	5.4	3.6	1.8
CORTELLINI ET AL.	1996	6.5	4.3	2.2
CORTELLINI ET AL.	1996	5.9	4.3	1.6
PONTORIERO ET AL.	1999	4.8	3.7	1.1
PONTORIERO ET AL.	1999	4.1	3.2	0.9
PONTORIERO ET AL.	1999	4.7	3.3	1.4
SILVESTRI ET AL.	2000	3.7	1.2	2.5
RATKA-KRÜGER ET AL.	2000	3.7	3.7	0.0
CORTELLINI ET AL.	2001	4.2	3.6	0.6
SCULEAN ET AL.	2001	6.5	3.7	2.8
ZUCCHELLI ET AL.	2002	6.5	4.5	2.0
VOUROS ET AL.	2004	5.1	2.4	2.7
VOUROS ET AL.	2004	4.7	2.4	2.3
Gemittelter Therapieeffekt		5.0	3.5	1.6

Schmelzmatrixproteine				
Autoren	Jahr	Therapieeffekt		
		Test	Kontrolle	Differenz
HEIJL ET AL.	1997	3.1	2.4	0.7
PONTORIERO ET AL.	1999	4.4	3.7	0.7
OKUDA ET AL.	2000	3.0	2.2	0.8
SILVESTRI ET AL.	2000	4.8	1.3	3.5
ZUCCHELLI ET AL.	2002	5.2	4.5	0.7
FRANCETTI ET AL.	2004	4.9	3.0	1.9
FRANCETTI ET AL.	2005	4.0	3.5	0.5
RÖSING ET AL.	2005	4.2	4.4	-0.2
BOKAN ET AL.	2006	3.9	3.1	0.8
Gemittelter Therapieeffekt		4.2	3.1	1.0

Für den Ausdruck Φ ($[x-\mu]/\sigma$) erhält man Werte, zu denen man in Standardnormalverteilungstabellen die gesuchten Wahrscheinlichkeiten ablesen kann (STAHEL 2002).

Meta-Analyse

Anhand der berechneten Wahrscheinlichkeiten wurde für jede Studie die Anzahl Patienten berechnet, bei denen die Werte für die Taschentiefe grösser als die festgelegten Cut-off-Werte waren, d. h. 3 resp. 5 mm. Diese Werte wurden für eine Meta-Analyse verwendet, um die Therapieeffekte für eine klinisch relevante Verbesserung zu berechnen.

In einer Meta-Analyse geht man davon aus, dass Homogenität gegeben ist, d. h., dass der «wahre» Behandlungseffekt für alle Studien gleich ist. Dies wird mit dem sogenannten Cochran-Q-basierten Test getestet. Ist diese Bedingung erfüllt, wird ein sogenanntes fixed-effect-model berechnet. Beim Vorliegen von Heterogenität wurde beschlossen, ein sogenanntes random-effect-model anstelle eines fixed-effect-model zu rechnen. Bei der Betrachtung der Persistenz von Resttaschen über 3 mm bei der Anwendung von GTR-Techniken sowie der Betrachtung der Persistenz von Resttaschen über 5 mm bei der Verwendung von Schmelzmatrixproteinen wendete man aufgrund vorliegender Heterogenität random-effect-models an.

Mittels des sogenannten «Egger regression test» wurde im Weiteren versucht, Biases in der Meta-Analyse zu entdecken (EGGER ET AL. 1997). Es handelt sich dabei um Publikations-Biases, die dadurch verursacht werden können, dass Studien, welche keine oder nur kleine Effekte zeigten, nicht publiziert wurden. Folglich kann es beim Vorliegen von Publikations-Biases zu Überschätzungen kommen, da Studien mit kleineren Effekten fehlen.

Resultate

Analysierte Studien

Ausgeschlossen wurden Studien, die keine Angaben über die Mittelwerte von Taschentiefe und klinischem Attachment-niveau im Sinne von Mittelwerten und Standardabweichungen erlaubten (Tab. I und II). Insgesamt wurden fünf Studien ausgeschlossen (4 bei GTR und 1 bei Schmelzmatrixproteinen). In diesen Arbeiten wurden lediglich Differenzen zwischen Baseline und Nachuntersuchung berechnet und dargestellt. Somit wurden elf Studien im Rahmen der GTR und neun Studien im Rahmen der Schmelzmatrixproteine re-analysiert.

Resttaschen

Insgesamt wurde im Vergleich zur Kontrolltherapie (Lappenoperation) mit GTR-Technik eine im Durchschnitt 1,6 mm höhere Taschenreduktion erreicht; im Rahmen der Therapie mit Schmelzmatrixproteinen war die Taschenreduktion 1,0 mm höher (Tab. III).

Betrachtet man die Persistenz von Resttaschen über 3 mm im Vergleich zur Kontrolltherapie, so betrug die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit 57% bei GTR und 74% bei der Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen; diejenige der Kontrolle betrug im Durchschnitt 89% resp. 84% (Tab. IV). Wendet man einen Trennwert von 5 mm an, so betrug die Werte noch 8% bei GTR und 17% bei Schmelzmatrixproteinen; die Kontrollwerte lagen bei 33% resp. 38%.

Die mittels der Meta-Analyse gepoolten Odds-ratios zeigen für die Lappenoperation ohne zusätzliche regenerative Hilfsmittel gegenüber der GTR resp. der Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen eine 6,4- (95% CI 2,9–14,0) resp. 1,6-mal (95% CI 1,0–2,5) so hohe Wahrscheinlichkeit, Taschen über

Tab. IV Wahrscheinlichkeiten der Persistenz von Resttaschen grösser als 3 resp. 5 mm nach Therapie (zu lesen: 0.8 = 80%).

GTR Wahrscheinlichkeit	Taschentiefe >3 mm		Taschentiefe >5 mm	
	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle
PRITLOVE-CARSON 1995	0.8	0.88	0.01	0.09
CORTELLINI 1995	0.04	0.71	0	0.16
CORTELLINI 1995	0.38	0.71	0.01	0.16
MORA 1996	0.31	0.83	0	0.28
CORTELLINI 1996	0.63	0.91	0.03	0.19
CORTELLINI 1996	0.46	0.91	0.01	0.19
PONTORIERO 1999	0.59	0.89	0.1	0.11
SILVESTRI 2000	0.16	1	0	0.86
RATKA-KRÜGER 2000	0.88	0.82	0.42	0.49
CORTELLINI 2001	0.7	0.89	0.21	0.42
SCULEAN 2002	0.96	0.86	0.13	0.48
ZUCHELLI 2002	0.19	0.96	0	0.23
LOOS 2002	0.99	0.99	0.08	0.05
VOUROS 2004	0.74	1	0.13	0.6
VOUROS2004	0.68	1	0.1	0.6
Mittelwert	0.57	0.89	0.08	0.33
STD	0.30	0.09	0.11	0.24

Schmelzmatrixproteine Wahrscheinlichkeit	Taschentiefe >3 mm		Taschentiefe >5 mm	
	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle
HEIJL 1997	0.92	0.92	0.27	0.53
PONTORIERO 1999	0.73	0.89	0.08	0.11
OKUDA 2000	0.68	0.83	0.03	0.17
SILVESTRI 2000	0.41	0.99	0.01	0.83
ZUCHELLI 2002	0.92	0.96	0.08	0.23
FRANCETTI 2004	0.56	0.73	0.02	0.32
FRANCETTI 2005	0.71	0.76	0.32	0.28
RÖSING 2005	0.59	0.5	0.19	0.03
BOKAN 2006	0.97	0.99	0.37	0.8
SCULEAN 2001	0.86	0.86	0.28	0.48
Mittelwert	0.74	0.84	0.17	0.38
STD	0.18	0.15	0.14	0.28

Tab. V Die Odds-ratios zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, keine Taschen unter 3 mm resp. 5 mm nach Therapie zu erhalten, bei Lappenoperationen ohne zusätzliche regenerative Hilfsmittel signifikant höher ist als bei gesteuerter Gewebegeneration mit Membran (GTR) oder bei der Verwendung von Schmelzproteinen (Odds-ratios und 95% Konfidenzintervalle in Klammern).

	Lappenoperation vgl. mit GTR	Lappenoperation vgl. mit Schmelzmatrixproteinen
Resttaschen >3 mm	6.4 (2.9, 14.0)	1.6 (1.0, 2.5)
Resttaschen >5 mm	3.9 (2.5, 6.2)	2.7 (1.2, 6.1)

3 mm zu haben (Tab. V). Wendet man einen Trennwert von 5 mm an, zeigen die mittels der Meta-Analyse gepoolten Odds-ratios für die Lappenoperation ohne zusätzliche regenerative

Hilfsmittel gegenüber der GTR resp. der Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen eine 3,9- (95% CI 2,5–6,2) resp. 2,7-mal (95% CI 1,0–2,5) so hohe Wahrscheinlichkeit, Taschen über 5 mm zu haben (Abb. 1 und 2).

Attachmentgewinn

Bezüglich klinischem Attachmentgewinn betrug die gemittelte Differenz zwischen GTR- und Kontrolltherapie 1,7 mm, bei der Therapie mit Schmelzmatrixproteinen 1,1 mm (Tab. VI).

Die Wahrscheinlichkeiten, immer noch die Hälfte des klinischen Attachmentverlustes vorliegen zu haben, betragen bei GTR 71% und bei Schmelzmatrixproteinen 85%; die Wahrscheinlichkeiten bei der Lappenoperation alleine betragen praktisch identisch 90% resp. 94% (Tab. VII). Legt man lediglich ein neues Attachmentniveau fest, welches unter $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Attachmentlevels liegt, so lag die Wahrscheinlichkeit, Werte, die grösser als diesen $\frac{2}{3}$ entsprechen, immer noch bei 36% bei GTR und 57% bei der Schmelzmatrixprotein-Anwendung. Bei der Lappenoperation alleine lagen diese Werte bei 68% und 77%.

Diskussion

Betrachtet man die Resultate der Meta-Analyse bezüglich Resttaschentiefen, so kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die Chance, bei einer Lappenoperation Taschen von mehr als 3 mm zu erhalten, gerundet etwa 6-mal so hoch ist wie bei der Anwendung von GTR-Techniken und ca. 2-mal so hoch ist wie bei Schmelzmatrixprotein-Applikation. Bezug nehmend auf Resttaschen von mehr als 5 mm, liegen die Chancen ge-

rundet bei 4 und 3 zugunsten von Lappenoperation Taschen, verglichen mit GTR resp. Schmelzmatrixproteinen.

Veröffentlichte Meta-Analysen haben gezeigt, dass sowohl GTR als auch die Anwendung von Schmelzmatrixproteinen einen klinischen Vorteil gegenüber reparativen chirurgischen Vorgehen zeigen (ESPOSITO ET AL. 2005, NEEDLEMAN ET AL. 2006). Dabei wurden die Therapieeffekte als Differenzen zwischen Test- und Kontrolltherapie in Bezug auf Taschentiefenreduktion und Attachmentgewinn angegeben. Diese Unterschiede sind für den Kliniker allerdings schwierig zu interpretieren. Um diesem Problem auszuweichen, haben diese Studien versucht, mit Risikoverhältnissen die sogenannte «number needed to treat» (NNT) zu berechnen. Im Falle der untersuchten Meta-Analysen entsprach diese NNT der Anzahl von Patienten, die behandelt werden mussten, um als Ereignis zu erreichen, dass mit GTR oder Schmelzmatrixproteinen mindestens 2 mm oder mehr Attachment gewonnen werden konnte im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Auch dies ist ein relativ abstrakter Gedanke und im Rahmen der primären parodontalen Behandlungsziele schwierig einzuordnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Wahrscheinlichkeiten der Persistenz von Resttaschen, die grösser als 3 resp. 5 mm waren, zu eruieren. Auch wenn im Rahmen der Klassifikation von Attachmentverlust ausgegangen wird, stellen 3-mm-Taschen in der Parodontologie aus klinischer Sicht den Cut-off Wert für gesunde Verhältnisse dar, 5 mm den Übergang zu tieferen Taschen (ARMITAGE 1999). Man kann davon ausgehen, dass es das primäre Ziel der aufwendigen und mit Kosten verbundenen Therapie sein muss, Taschen möglichst zu eliminieren und im Sinne der Regeneration verloren gegangenes

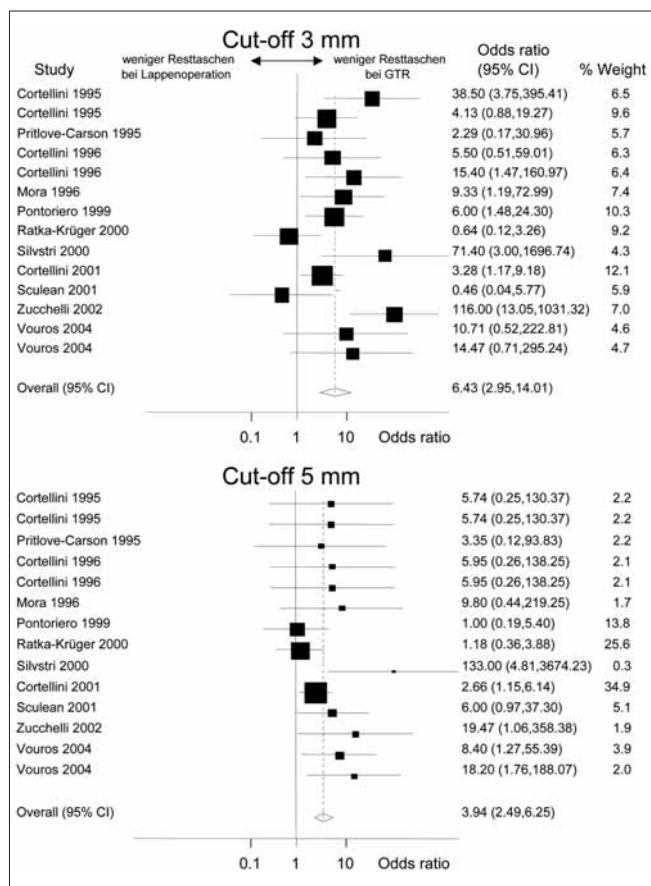


Abb. 1 Forest-Plot-Darstellung der GTR-Resultate. Als Cut-off wurden 3 und 5 mm gewählt.

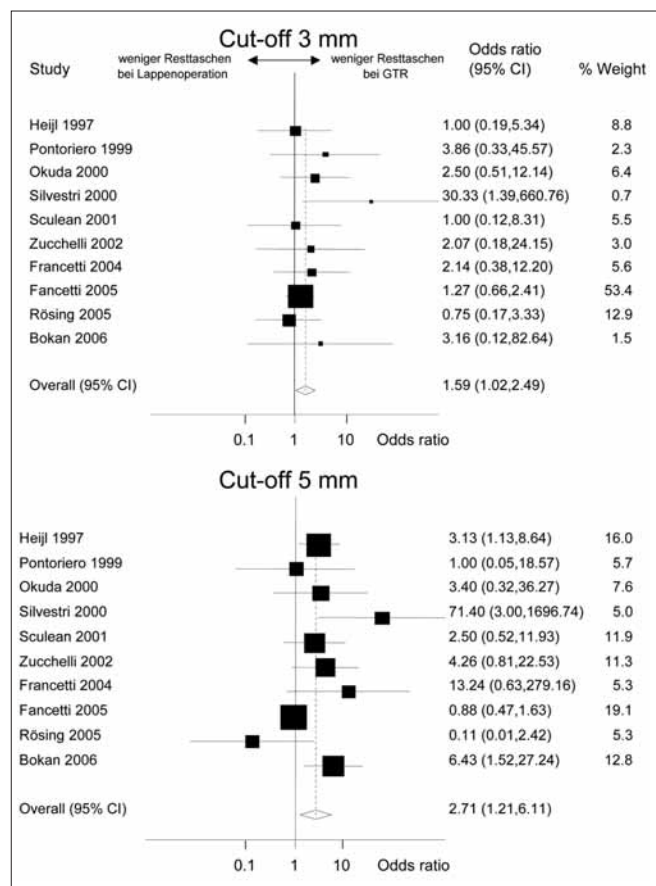


Abb. 2 Forest-Plot-Darstellung der Studien, welche Schmelzmatrixproteine untersuchten. Als Cut-off wurden 3 und 5 mm gewählt.

Tab. VI Therapieeffekte ausgedrückt als Gewinn an klinischem Attachment in mm (Differenz Baseline – 12 Monate). Test: GTR mit Membran oder Schmelzmatrixproteine; Kontrolle: Lappenoperationen ohne Membran.

GTR				
Autoren	Jahr	Therapieeffekt		
		Test	Kontrolle	Differenz
PRITLOVE-CARSON ET AL.	1995	1.8	1.8	0.0
CORTELLINI ET AL.	1995	5.2	2.4	2.8
CORTELLINI ET AL.	1995	4.0	2.4	1.6
MORA ET AL.	1996	3.9	2.5	1.4
CORTELLINI ET AL.	1996	4.6	2.3	2.3
CORTELLINI ET AL.	1996	5.2	2.3	2.9
PONTORIERO ET AL.**	1999	3.4	1.8	1.6
PONTORIERO ET AL.	1999	3.0	1.6	1.4
PONTORIERO ET AL.	1999	2.9	1.8	1.1
SILVESTRI ET AL.	2000	4.8	1.2	3.6
RATKA-KRÜGER ET AL.	2000	3.1	3.3	-0.2
CORTELLINI ET AL.	2001	3.6	2.6	1.0
SCULEAN ET AL.	2001	3.1	1.7	1.4
ZUCHELLI ET AL.	2002	4.8	2.6	2.2
VOUROS ET AL.	2004	4.4	2.4	2.0
VOUROS ET AL.	2004	3.7	2.4	1.3
Gemittelter Therapieeffekt		3.8	2.2	1.7
Schmelzmatrixproteine				
Autoren	Jahr	Therapieeffekt		
		Test	Kontrolle	Differenz
HEIJL ET AL.	1997	2.2	1.7	0.5
PONTORIERO ET AL.	1999	2.9	1.8	1.1
OKUDA ET AL.	2000	1.7	0.8	0.9
SILVESTRI ET AL.	2000	2.9	1.8	1.1
ZUCHELLI ET AL.	2002	4.3	2.6	1.7
FRANCETTI ET AL.	2004	4.1	2.3	1.8
FRANCETTI ET AL.	2005	3.4	2.0	1.4
RÖSING ET AL.	2005	2.0	2.2	-0.2
BOKAN ET AL.	2006	3.7	2.2	1.5
Gemittelter Therapieeffekt		3.0	1.9	1.1

Attachment wieder zu gewinnen. Dies wurde in der vorliegenden Studie mit den Trennwerten von $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ des ursprünglich sondierbaren Attachmentniveaus zum Ausdruck gebracht.

Die vorliegende Studie zeigte, dass diese Methode dazu verwendet werden kann, Wahrscheinlichkeiten in Prozent darzustellen, mit welchen gerechnet werden kann, ob noch Restprobleme vorliegen. Dieser Ansatz ermöglicht es aus Sicht sowohl des Behandlers als auch des Patienten, Behandlungen mit Wahrscheinlichkeiten oder Chancen ausgedrückt miteinander zu vergleichen. Bei der vorliegenden Untersuchung schnitt die GTR besser ab, wenn es darum ging, möglichst wenige Resttaschen >3 mm nach Behandlung zu haben verglichen mit der Lappenoperation alleine. Die Chancen, derartige Resttaschen zu messen, war bei der Lappenoperation 6-mal so hoch wie bei der GTR. Bei der Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen lag dieser Wert bei rund 2. Der Unterschied wurde aber geringer, wenn als Cut-off-Wert 5 mm gewählt wurde: Die Chancen, hier tiefe Resttaschen zu haben, war bei den untersuchten Thera-

pievarianten 4- resp. 3-mal kleiner als bei der Lappenoperation alleine. Dies zeigte sich auch im Rahmen der Wahrscheinlichkeitsrechnung in Prozentangaben: Sowohl bei GTR als auch bei der Verwendung von Schmelzmatrixproteinen lag diese bei über 50%. Bei beiden Methoden lag eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit vor, tiefe Taschen nach Therapie zu hinterlassen (8 resp. 17%), als bei der Kontrolltherapie (33 und 38%). Bei der Betrachtung der Persistenz von Resttaschen über 5 mm bei der Anwendung von GTR-Techniken lag allerdings ein Publikationsbias vor (P-Wert: 0,02). Dies bedeutet, dass der Effekt von GTR-Techniken bei der Betrachtung der Persistenz von Resttaschen über 5 mm vermutlich ein wenig überschätzt wird.

Keine der beiden Therapien konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 50% ein klinisches Attachmentniveau von >50% erreichen. Dies erstaunt nicht, betrachtet man die ursprünglichen Attachmentverluste und die erzielten Therapieeffekte resp. Unterschiede.

Der ermittelte Therapieeffekt (Attachmentgewinn) der GTR-Gruppe betrug in den untersuchten Studien 3,8 mm und bei der Kontrollgruppe 2,2 mm. Das entspricht einer gemittelten Differenz von 1,7 mm. Dieses Resultat ist etwas grösser verglichen mit einer kürzlich erschienenen Cochrane-Meta-Analyse, welche einen Unterschied von 1,2 mm errechnete. Andere Meta-Analysen berechneten sogar grössere Unterschiede von 2,7 mm und 1,6 mm (LAURELL ET AL. 1998, CORTELLINI & TONETTI 2000). Dies mag sich teilweise mit unterschiedlichen Einschluss- und Ausschlusskriterien erklären.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die vorgestellte Methode anhand von errechneten Wahrscheinlichkeiten die Effektivität von Therapien und deren klinische Ergebnisse zu vergleichen erlaubt. Diese Betrachtungsweise ermöglicht es sowohl dem Behandler als auch dem Patienten, anhand klinisch relevanter Schwellenwerte den Erfolg einer Therapie abzuschätzen.

Summary

SCHMIDLIN P R, HAURI D, KRÄHENMANN M A, PUHAN M A, ATTIN T: **Residual pockets after periodontal regenerative procedures – clinical relevance and interpretation of meta-analyses data** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 119: 224–231 (2009)

Meta-analyses allow to combine results systematically and to obtain more precise quantitative results on the efficacy of a therapy. For the clinician, the comparison of two therapy modalities is particularly of interest. Several meta-analyses exist in the field of periodontal regenerative procedures. The problem is that the results are difficult to interpret for the clinician. It is only the clinical effect that can indicate the superiority of a certain treatment modality, e.g. remaining periodontal pockets. The aim of the present systematic review was the re-evaluation of studies of existing meta-analyses and to determine the probability of remaining periodontal pockets of more than 3 respectively 5 mm after active therapy.

The probability of remaining periodontal pockets over 3 respectively 5 mm was significantly higher after periodontal flap procedure without regenerative procedures, compared to guided tissue regeneration (GTR) or the use of enamel matrix derivatives. Moreover, the probability of remaining pockets over 3 mm was with GTR on average 57% and with the use of enamel matrix derivatives 74%. Using the cut-off value of 5 mm this probability was reduced to 8 and 17%, respectively. A new clinical attachment that was less than 50% of the original level was to be expected in 29% (GTR) and 15% using enamel matrix derivatives.

Tab.VII Wahrscheinlichkeiten, dass der neue Attachmentverlauf nach Therapie immer noch mehr als $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ oder $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen klinischen Attachmentverlustes vor Therapie entspricht (0.99 = 99%).

GTR Wahrscheinlichkeit	PAL > $\frac{1}{3}$ PAL _{initial}		PAL > $\frac{1}{2}$ PAL _{initial}		PAL > $\frac{2}{3}$ PAL _{initial}	
	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle
PRITLOVE-CARSON 1995	0.99	0.98	0.9	0.88	0.65	0.65
CORTELLINI 1995	0.78	0.95	0.44	0.84	0.14	0.63
CORTELLINI 1995	0.93	0.95	0.73	0.84	0.38	0.63
MORA 1996	0.98	0.91	0.91	0.78	0.75	0.58
CORTELLINI 1996	0.97	0.99	0.74	0.91	0.27	0.71
CORTELLINI 1996	0.89	0.99	0.55	0.91	0.16	0.71
PONTORIERO 1999	0.97	1	0.81	0.99	0.44	0.84
SILVESTRI 2000	0.87	0.99	0.43	0.96	0.07	0.83
RATKA-KRÜGER 2000	0.91	0.89	0.74	0.72	0.47	0.46
CORTELLINI 2001	0.93	0.96	0.73	0.84	0.41	0.6
SCULEAN 2001	0.98	1	0.87	0.98	0.58	0.84
ZUCHELLI 2002	0.94	1	0.61	0.99	0.15	0.75
VOUROS 2004	0.93	1	0.68	0.98	0.29	0.67
VOUROS 2004	0.99	1	0.83	0.98	0.32	0.67
Mittelwert	0.93	0.97	0.71	0.90	0.36	0.68
STD	0.06	0.04	0.16	0.09	0.20	0.11

Schmelzmatrixproteine Wahrscheinlichkeit	PAL > $\frac{1}{3}$ PAL _{initial}		PAL > $\frac{1}{2}$ PAL _{initial}		PAL > $\frac{2}{3}$ PAL _{initial}	
	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle	Test	Kontrolle
HEIJL 1997	1	0.98	0.99	0.91	0.8	0.74
PONTORIERO 1999	0.97	1	0.81	0.99	0.44	0.84
OKUDA 2000	1	1	0.94	0.98	0.68	0.87
SILVESTRI 2000	0.78	0.99	0.51	0.95	0.23	0.78
ZUCHELLI 2002	1	1	1	0.99	0.96	0.75
FRANCETTI 2004	0.99	0.94	0.85	0.79	0.41	0.51
FRANCETTI 2005	0.87	0.93	0.65	0.82	0.36	0.62
RÖSING 2005	1	1	0.99	0.99	0.89	0.89
BOKAN 2006	0.99	1	0.83	0.99	0.4	0.86
SCULEAN 2001	1	1	0.96	0.97	0.54	0.84
Mittelwert	0.96	0.98	0.85	0.94	0.57	0.77
STD	0.07	0.03	0.16	0.07	0.25	0.12

This statistical interpretation permits not only the clinician, but also the patient to compare the efficacy of the different treatment modalities using the probability of primary clinical effect outcomes.

Résumé

Des méta-analyses permettent d'unir des résultats systématiquement et sans «bias» et d'obtenir des résultats quantitatifs et plus précis sur l'efficacité d'une thérapie. Pour le clinicien, la comparaison des deux modalités de la thérapie est particulièrement informative. Dans le secteur des procédures parodontales régénératrices beaucoup de méta-analyses existent déjà. Mais le problème, c'est que ces résultats sont difficiles à interpréter pour le praticien. Seules les différences concernant un effet clinique peuvent indiquer la meilleure qualification d'une procédure, mais normalement elles ne déclarent a priori rien sur le succès clinique des deux thérapies, c'est-à-dire concernant la pertinence des poches parodontales. L'objectif

du présent travail était la ré-évaluation des études déjà incluses dans des méta-analyses existantes et de déterminer la probabilité que des poches parodontales de plus de 3 mm, respectivement 5 mm, persistent après la thérapie.

La probabilité d'obtenir des poches plus profondes que 3 ou 5 mm après la thérapie était significativement plus haut dans le cas de la thérapie chirurgicale sans régénération que dans la thérapie GTR ou l'usage des protéines de matrice de fusion. Toutefois, la probabilité d'obtenir des poches de plus de 3 mm est élevée avec la thérapie GTR, en moyenne à 57%, et après l'application des protéines de matrice de fusion, en moyenne à 74%. Avec la valeur de séparation de 5 mm, cette probabilité se réduit en moyenne à 8%, respectivement 17%. Un nouvel attachement clinique correspondant à moins de 50% des niveaux originaux était à attendre avec une probabilité moyenne de 29% (GTR) et 15% (protéines de matrice de fusion).

Ce point de vue statistique permet aux praticiens et aux patients de comparer l'efficacité des thérapies et ses résultats cliniques au moyen des probabilités.

Literatur

- AINAMO J, BARMES D, BEAGRIE G, CUTRESS T, ARTIN J, SARDO-INFIRRI J: Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J* 32: 281–291 (1982)
- ARMITAGE G C: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4: 1–6 (1999)
- BLUMENTHAL N, STEINBERG J: The use of collagen membrane barriers in conjunction with combined demineralized bone-collagen gel implants in human intrabony defects. *J Periodontol* 61: 319–327 (1990)
- BOKAN I, BILL J S, SCHLAGENHAUF U: Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol* 33: 885–893 (2006)
- CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI M S: Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 66: 797–803 (1995)
- CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI M S: Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 67: 217–223 (1996)
- CORTELLINI P, TONETTI M S: Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol* 22: 104–132 (2000)
- CORTELLINI P, TONETTI M S, LANG N P, SUVAN J E, ZUCHELLI G, VANGSTED T, SILVESTRI M, ROSSI R, MCCLAIN P, FONZAR A, DUBRAVEC D, ADRIAENS P: The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol* 72: 1702–1712 (2001)
- EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, MINDER C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 315:629–634 (1997)
- ESPOSITO M, GRUSOVIN M G, COULTHARD P, WORTHINGTON H V: Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* CD003875 (2005)
- FRANCETTI L, DEL FABBRO M, BASSO M, TESTORI T, WEINSTEIN R: Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol* 31: 52–59 (2004)
- FRANCETTI L, TROMBELLI L, LOMBARDO G, GUIDA L, CAFIERO C, ROCUSSO M, CARUSI G, DEL FABBRO M: Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a 24-month multicenter study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 25: 461–473 (2005)
- GOTTLOW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTRÖM J: New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 13: 604–616 (1986)
- GREENSEIN G: Position paper: The role of supra- and subgingival irrigation in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol* 76: 2015–2027 (2005)
- HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTRÖM G, OSTGREN A: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24: 705–714 (1997)
- LAURELL L, GOTTLAW J, ZYBUTZ M, PERSSON R: Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* 69: 303–313 (1998)
- LINDHE J, SOCRANSKY S S, NYMAN S, HAFFAJEE A, WESTFELT E: “Critical probing depths” in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 9: 323–336 (1982)
- LOOS B G, LOUWERSE P H, VAN WINKELHOFF A J, BURGER W, GILJAMSE M, HART A A, VAN DER VELDEN U: Use of barrier membranes and systemic antibiotics in the treatment of intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 29: 910–921 (2002)
- MATULIENE G, PIJETURSSON B E, SALVI G E, SCHMIDLIN K, BRÄGGER U, ZWAHLEN M, LANG N P: Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 35: 685–695 (2008)
- MAYFIELD L, SODERHOLM G, HALLSTROM H, KULLENDORFF B, EDWARDSOON S, BRATTHALL G, BRÄGGER U, ATTSTRÖM R: Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 25: 585–595 (1998)
- MORA F, ETIENNE D, OUHAYOUN J P: Treatment of interproximal angular defects by guided tissue regeneration: 1 year follow-up. *J Oral Rehabil* 23: 599–606 (1996)
- NEEDLEMAN I G, WORTHINGTON H C, GIEDERYS-LEEPER E, TUCKER R J: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* CD001724 (2006)
- NYMAN S, LINDHE J: Examination of patients with periodontal disease. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (Eds.): *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Munksgaard, Copenhagen (1998) 383–395.
- OKUDA K, MOMOSE M, MIYAZAKI A, MURATA M, YOKOYAMA S, YONEZAWA Y, WOLFF L F, YOSHIE H: Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* 71: 1821–1828 (2000)
- PAGE R C, KORNMANN K S: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 14: 9–11 (1997)
- PONTORIERO R, NYMAN R, LINDHE J, ROSENBERG E, SANAVI F: Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 14: 618–620 (1987)
- PONTORIERO R, WENNSTRÖM J, LINDHE J: The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 26: 833–840 (1999)
- PRITLOVE-CARSON S, PALMER R M, FLOYD P D: Evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of paired periodontal defects. *Br Dent J* 179: 388–394 (1995)
- RATKA-KRÜGER P, NEUKRANZ E, RAETZKE P: Guided tissue regeneration procedure with bioresorbable membranes versus conventional flap surgery in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 27: 120–127 (2000)
- RÖSING C K, AASS A M, MAVROPULOS A, GJERMO P: Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 76: 129–133 (2005)
- SCULEAN A, WINDISCH P, CHIANTELLA G C, DONOS N, BREX M, REICH E: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 28: 397–403 (2001)
- SCULEAN A, SCHWARZ A, SCHWARZ F, BECKER J, BREX M: The application of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) in regenerative periodontal therapy: a review. *Med Princ Pract* 16: 167–180 (2007)
- SILVESTRI M, RICCI G, RASPERINI G, SARTORI S, CATTANEO V: Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a non-resorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol* 27: 603–610 (2000)
- STAHEL W A: *Statistische Datenanalyse – Eine Einführung für Naturwissenschaftler, Braunschweig/Wiesbaden*, Seiten 132–134 (2002)
- SUVAN J E: Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol* 37: 48–71 (2005)
- TONETTI M S, LANG N P, CORTELLINI P, SUVAN J E, ADRIAENS P, DUBRAVEC D, FONZAR A, FOURMOUSIS I, MAYFIELD L, ROSSI R, SILVESTRI M, TIEDEMAN C, TOPOLL H, VANGSTED T, WALKKAMM B: Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 29: 317–325 (2002)
- TU Y K, TUGNAIT A, CLEREHUGH V: Is there a temporal trend in the reported treatment efficacy of periodontal regeneration? A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Clin Periodontol* 35: 139–146 (2008)
- VOUROIS I, ARISTODIMOU E, KONSTANTINIDIS A: Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft. A clinical and radiographic study. *J Clin Periodontol* 31: 908–917 (2004)
- WENNSTRÖM J L: What is a clinically healthy periodontium? Proceedings of the conference *Periodontology Today*. Karger, Basel (1988): 1–5
- WIKESJÖ U M, NILVEUS R E, SELVIG K A: Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol* 63: 158–165 (1992)
- ZUCHELLI G, BERNARDI F, MONTEBUGNOLI L, DE S M: Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 73: 3–12 (2002)