

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ZAHNERHALTUNG UND
PARODONTOLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. W. BUCHALLA
AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ÜBERLEBENSANALYSE UND
KLINISCHE LANGZEITERGEBNISSE BIS ZU 26 JAHRE
NACH GUIDED TISSUE REGENERATION-THERAPIE IN
INTRAOSSÄREN PARODONTALEN DEFEKTEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Insa Ihlenfeld

2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ZAHNERHALTUNG UND
PARODONTOLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. W. BUCHALLA
AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ÜBERLEBENSANALYSE UND
KLINISCHE LANGZEITERGEBNISSE BIS ZU 26 JAHRE
NACH GUIDED TISSUE REGENERATION-THERAPIE IN
INTRAOSSÄREN PARODONTALEN DEFEKTEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Insa Ihlenfeld

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Fabian Cieplik

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Carola Kolbeck

Tag der mündlichen Prüfung:

15.10.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	2
2	Einleitung	4
3	Material und Methoden	6
3.1	Studiendesign	6
3.2	Patientenrekrutierung	6
3.3	Membranmaterialien	6
3.4	Defektauswahl	7
3.5	Therapeutisches Vorgehen.....	8
3.6	Untersuchungsmethoden.....	9
3.6.1	Anamnese	9
3.6.2	Klinische Untersuchung	10
3.7	Statistische Analyse.....	11
4	Ergebnisse	12
4.1	Patientenrekrutierung	12
4.2	UPT während des Untersuchungszeitraum	15
4.3	Überlebensanalyse	15
4.3.1	Zahnerhalt insgesamt	15
4.3.2	Zahnspezifische Faktoren.....	17
4.3.3	Patientenspezifische Faktoren.....	21
4.4	Klinische Untersuchung	25
5	Diskussion.....	31
5.1	Überlebensanalyse	32
5.2	Klinische Untersuchung	36
6	Zusammenfassung	38
7	Publikation	40
8	Anhang.....	52
9	Literaturverzeichnis.....	59
10	Danksagung.....	64

1 Vorwort

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer Originalpublikation, die in der Fachzeitschrift ***Journal of Clinical Periodontology*** erschienen ist. Dem Abdruck der englischsprachigen Originalarbeit ist hier eine Zusammenfassung in deutscher Sprache vorangestellt.

Der Titel der Publikation lautet folgendermaßen:

Fabian Cieplik*, Insa Ihlenfeld*, Karl-Anton Hiller, Andreas Pummer, Gottfried Schmalz, Wolfgang Buchalla, Michael Christgau (2020): Tooth survival and clinical outcomes up to 26 years after guided tissue regeneration therapy in deep intra-bony defects: follow-up investigation of three randomized clinical trials. *J. Clin. Periodontol.* [Online ahead of print; 2020 May 11].

* Geteilte Erstautorenschaft

2 Einleitung

Wie neueste Daten zeigen, gehört die Parodontitis zu den am weitesten verbreiteten Erkrankungen mit einer Prävalenz von etwa 796 Millionen betroffenen Erwachsenen weltweit [22]. Darüber hinaus gilt die Parodontitis als die häufigste Ursache für Zahnverlust [43] und beeinträchtigt zudem die auf die orale Gesundheit bezogene Lebensqualität [6, 25]. Während das vorrangige Ziel einer Parodontalbehandlung darin besteht, dysbiotische mikrobielle Gemeinschaften in subgingivaler Plaque und die damit einhergehende parodontale Entzündung aufzulösen [5], stellt die Regeneration der verlorenen gegangenen parodontalen Gewebe, mit dem Ziel der Wiederherstellung ihres ursprünglichen Aufbaus und ihrer Funktion, die größte Herausforderung in der klinischen Parodontologie dar [14, 40]. In diesem Zusammenhang stellt die gesteuerte Geweberegeneration (*guided tissue regeneration*; GTR) ein allgemein wissenschaftlich und klinisch anerkanntes Behandlungskonzept für tiefe intraossäre Knochendefekte dar [14, 23, 38, 40, 44]. Die GTR-Therapie basiert auf der Anwendung von zelloklusiven Barrieremembranen, die verhindern, dass Epithelzellen entlang der Wurzeloberfläche in den knöchernen Defekt einwandern und so ein geschützter Raum innerhalb des Knochendefektes erhalten bleibt. Dies ermöglicht die Proliferation des langsam wachsenden parodontalen Ligaments (PDL) und des Alveolarknochens in den offengehaltenen Defekt [24, 29, 40]. Während bei konventionellen nicht-chirurgischen Behandlungsverfahren ein verlängertes Saumepithel entsteht, konnten zahlreiche histologische Studien die Regeneration von PDL, Zement und Alveolarknochen nach GTR-Therapie nachweisen [24, 29, 40]. Die klinischen Ergebnisse nach der regenerativen Parodontalbehandlung weisen aufgrund mehrerer Einflussfaktoren, die entweder auf den einzelnen Patienten, den Defekt oder die angewandte Operationstechnik bezogen sein

können, immer noch eine hohe Variabilität auf [12, 14]. Dies gilt insbesondere für die GTR, die bekanntlich eine hochsensible und technisch anspruchsvolle Technik ist [4, 14, 40]. Da die GTR-Therapie zudem ein recht kostenintensives Verfahren ist, sind klinische Daten über den Langzeiterfolg für eine suffiziente Aufklärung von Patienten und ausreichende Informationen für Gesundheitsdienstleister wünschenswert [15, 18]. Entsprechend kamen Wu *et al.* in einem kürzlich durchgeführten systematischen Review zu dem Schluss, dass dringend mehr Langzeitdaten über die Ergebnisse nach parodontalen regenerativen Therapien wie der GTR-Therapie benötigt werden [44]. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, eine Nachuntersuchung von drei randomisierten kontrollierten Studien vorzunehmen, die zwischen 1992 und 1996 die klinischen Heilungsergebnisse nach GTR-Therapie bei tiefen intraossären Knochendefekten mit verschiedenen Barrieremembranen untersuchten [7, 8, 9], um so das Zahnüberleben und die klinische Langzeitergebnissen nach bis zu 26 Jahren zu ermitteln.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine Nachuntersuchung von drei kontrollierten randomisierten prospektiven klinischen Split-Mouth-Studien [7, 8, 9], mit der die langfristigen Ergebnisse nach bis zu 26 Jahre nach GTR-Therapie untersucht werden. Das vorliegende Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg gemäß der Helsinki-Erklärung von 1964 und deren späteren Änderungen und vergleichbaren ethischen Standards genehmigt (Referenz: 18-897-101).

3.2 Patientenrekrutierung

Die drei in dieser Nachuntersuchung enthaltenen Studien umfassten ursprünglich 74 Patienten mit insgesamt 172 Knochendefekten, die aus dem Patientenpool der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Regensburg (Regensburg, Deutschland) rekrutiert worden waren. Die Rekrutierung der Teilnehmer aus den Originalstudien für diese Folgestudie erfolgte telefonisch und kann in Abbildung 1 nachvollzogen werden. Die Nachuntersuchung und Datenerhebung fanden nach vorheriger eingehender Aufklärung über Ziel und Ablauf der Nachuntersuchung sowie Unterzeichnen einer Einwilligungserklärung statt. Die Teilnahme an dieser Studie konnte von jedem Teilnehmer jederzeit und ohne Begründung abgebrochen werden.

3.3 Membranmaterialien

Die ursprünglichen Studien untersuchten die klinischen Heilungsergebnisse nach erfolgter GTR-Therapie mit

- einer nicht-resorbierbaren Polytetrafluorethylen Membran (ePTFE; Gore-Tex Parodontalmaterial, W.L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, USA) im Vergleich zu einer resorbierbaren Polyglactin-910 Membran (PG-910; Vicryl-Netz Parodontal-Zuschnitt, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) (Studie 1) [9],
- einer Polylactid Membran (PLA; Guidor bioabsorbierbare Matrixbarriere, Guidor AB, Huddinge, Schweden) im Vergleich zur PG-910 Membran (Vicryl-Netz Parodontal-Zuschnitt) (Studie 2) [8],
- bzw. einer Polydioxanon Membran (PDS; Mempol, Ethicon) im Vergleich zur PLA Membran (Guidor bioabsorbierbare Matrixbarriere) (Studie 3) [7].

3.4 Defektauswahl

Voraussetzung für die Aufnahme in die Originalstudien [7, 8, 9] war das Vorhandensein von mindestens einem Paar kontralateraler tiefer intraossärer Knochendefekte mit einer Sondierungstiefe (PPD) von mindestens 6 mm und dem radiologischen Nachweis eines Knochenverlustes von mindestens 4 mm zu Studienbeginn bei jedem Patienten. Das supra- und subgingivale Debridement, die Wurzelglättung sowie die Schienung hochmobiler Zähne mussten mindestens 4-6 Wochen vor der Operation erfolgreich abgeschlossen sein. Als Einschlusskriterium für diese Folgestudie galt, dass die Patienten die geplante GTR-Therapie erhalten und an der klinischen Untersuchung, sowohl zu Studienbeginn als auch nach einem Jahr, teilgenommen hatten. Ausgeschlossen von dieser Nachuntersuchung wurden Zähne, die zu Studienbeginn neben dem intraossären Defektanteil auch eine Furkationsbeteiligung aufwiesen.

3.5 Therapeutisches Vorgehen

Alle chirurgischen Eingriffe wurden zwischen 1992 und Ende 1996 von einem parodontalchirurgisch ausgewiesenen Zahnarzt (Prof. Dr. Michael Christgau) nach den Prinzipien der GTR-Therapie durchgeführt und sind in den jeweiligen Publikationen ausführlich beschrieben [7, 8, 9]. Die jeweiligen chirurgischen Behandlungen bei einem Patienten fanden alle innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen bis 5 Monaten statt. Im Rahmen der GTR-Therapie wurden nach sulkulärer Schnitfführung bukkale und orale Mukoperiostlappen präpariert. Vertikale Entlastungsschnitte wurden vermieden, um die Lappenvaskularisation nicht zu gefährden. Anschließend wurde ein gründliches Defekt-Debridement durchgeführt.

Die Operationsstellen der einzelnen Patienten wurden für die Behandlung mit einer der beiden Membranen der jeweiligen Studie randomisiert. Die Membranen wurden an die individuelle Defektmorphologie angepasst und das Operationsgebiet durch Reposition der Lappen nach koronal spannungsfrei verschlossen, um eine primäre Membranabdeckung sicherzustellen. Im Falle der nicht resorbierbaren ePTFE-Membran wurde nach 4-6 Wochen ein zweiter chirurgischer Eingriff zur Entfernung der Membran vorgenommen. Außerdem wurde ein Antibiotikum zur postoperativen Infektionsprophylaxe verschrieben (Studie 1 und 2: Doxycyclin für 10 Tage; Studie 3: Amoxicillin bzw. Clindamycin für 2 Tage). In den ersten 6 postoperativen Wochen wurden die Patienten angewiesen, die mechanische Zahnreinigung im OP-Bereich zu unterlassen und stattdessen dreimal täglich mit 0,2%iger Chlorhexidin-Mundspüllösung zu spülen. Darüber hinaus wurden wöchentlich Nachsorgetermine einschließlich einer supragingivalen Zahnreinigung durchgeführt. Alle Patienten wurden für das erste postoperative Jahr in ein striktes Recall-Programm zur unterstützenden Parodontitistherapie (UPT) in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums

Regensburg mit Nachsorgeterminen alle 2-3 Monate eingegliedert. Im Anschluss daran wurden die Patienten eingehend aufgeklärt, weiter an diesem UPT-Programm teilzunehmen, doch die meisten von ihnen kehrten zu ihren überweisenden Zahnärzten zurück. Die verbliebenen Patienten wurden zweimal jährlich im Studentenkurs der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie zur UPT einbestellt.

3.6 Untersuchungsmethoden

Neben einer ausführlichen Anamnese wurden die operierten Knochendefekte ein Jahr und bis zu 26 Jahre nach dem chirurgischen Eingriff untersucht und klinische Daten erhoben.

3.6.1 Anamnese

Bei jedem Patienten wurde eine detaillierte Anamnese erhoben, um mögliche Zusammenhänge zwischen Zahnverlust und zahn- oder patientenbezogener Faktoren feststellen zu können, wobei die Faktoren Diabetes mellitus und Rauchgewohnheiten besonders berücksichtigt wurden. Bei der Dokumentation des Diabetes mellitus wurde jedoch nicht zwischen Typ I- und Typ II- Diabetes unterschieden. Es wurde ebenso nicht berücksichtigt, wie gut der Diabetes-Patient am Tag der Untersuchung dieser Folgestudie metabolisch eingestellt war. Das Rauchverhalten wurde mithilfe der Berechnung von pack years quantifiziert, die wie folgt berechnet wurden:

$$1 \text{ pack year} = \frac{1 \text{ pack}}{\text{day}} \times 1 \text{ year}$$

Ein pack year bedeutet somit, dass ein Patient ein Jahr lang jeden Tag eine Schachtel Zigaretten geraucht hat oder aber auch zwei Jahr lang eine halbe Schachtel pro Tag. Bei dieser Berechnung war für diese Folgestudie lediglich der Zeitraum zwischen dem Tag des chirurgischen Eingriffs und der Nachuntersuchungszeitpunkt dieser Folgestudie relevant.

Weiterhin wurde das Extraktionsdatum bei Verlust eines behandelten Zahnes entweder aus der zahnärztlichen Akte oder durch Befragung des jeweiligen Patienten ermittelt. Auf diese Weise wurde auch die UPT-Teilnahme festgestellt. Sobald ein Patient mit zwei Terminen im Jahr bei einer UPT teilgenommen hat, galt dies als „reguläre UPT“, unabhängig davon, wo die UPT stattgefunden hatte. Darüber hinaus wurde auch das Patientenalter am Operationstag dokumentiert.

3.6.2 Klinische Untersuchung

Die klinischen Nachuntersuchungen dieser Folgestudie wurden von zwei Prüfarzten (Priv.-Doz. Dr. Fabian Cieplik; Dr. Andreas Pummer) durchgeführt, die zuvor auf den behandelnden Chirurgen der Originalstudien (Prof. Dr. Michael Christgau) kalibriert worden waren [7, 8, 9]. Die Prüfarzte waren nicht an den Behandlungen beteiligt und wussten nicht, welche Barriermembran bei den einzelnen Defekten verwendet wurde. Die Mundhygiene wurde durch den approximalen Plaque Index (API) [28] und die gingivale Entzündung mit Hilfe des Papillenblutungsindex (PBI) [41] bewertet. Des Weiteren wurden folgende klinischen Parameter für die Beurteilung der parodontalen Situation bis zu 26 Jahre nach GTR-Therapie mit einer PCPUNC15-Parodontalsonde (PCPUNC156; Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) erhoben: Rezession (REC) als Abstand zwischen Schmelz-Zement-Grenze oder dem Rand einer Restauration zum Gingivarand, Sondierungstiefe (PPD) als Abstand vom Gingivarand zum Fundus der Zahnfleischtasche und der klinische Attachmentverlust (CAL) als Abstand

von der Schmelz-Zement-Grenze oder Rand einer Restauration zum Fundus der Zahnfleischtasche.

Außerdem wurde das Auftreten von Blutungen bei der Sondierung (BOP) dokumentiert und der vertikale relative Attachmentgewinn (V-rAG) als Prozentsatz des CAL-Gewinns bezogen auf die intraoperativ gemessene Tiefe des knöchernen Defekts berechnet [7, 8, 9].

3.7 Statistische Analyse

Der einzelne Defekt wurde in dieser Studie als statistische Einheit betrachtet. Analog zu den Originalstudien [7, 8, 9] wurden klinische Parameter als Medianwerte (mit 1. und 3. Quartilen) angegeben und statistisch mit χ^2 -Tests und nichtparametrischen Mann-Whitney-Tests auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ausgewertet. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde zur Analyse der Überlebensraten eingesetzt, gefolgt von Log-Rank, Breslow und Tarone-Tests zur Bestimmung signifikanter Unterschiede zwischen den Überlebenskurven ($\alpha = 0,05$). Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS für Windows, Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

Aufgrund des Ausscheidens von Patienten der ursprünglichen Studien konnte das Split-Mouth-Design und der Vergleich zwischen den verschiedenen Barrieremembranen in der vorliegenden Studie nicht fortgesetzt werden. Stattdessen wurde der Fokus auf das Überleben der Zähne und die langfristige klinische Stabilität gelegt, unabhängig von den verwendeten Barrieremembranmaterialien. So befasst sich der erste Teil der Ergebnisse mit einer Überlebensanalyse, gefolgt von den Ergebnissen der Entwicklung der klinischen Parameter noch vorhandener Zähne gegenüber der im Laufe des Untersuchungszeitraums extrahierten Zähne, wobei der einzelne Defekt selbst und nicht der Patient die statistische Einheit darstellt.

4.1 Patientenrekrutierung

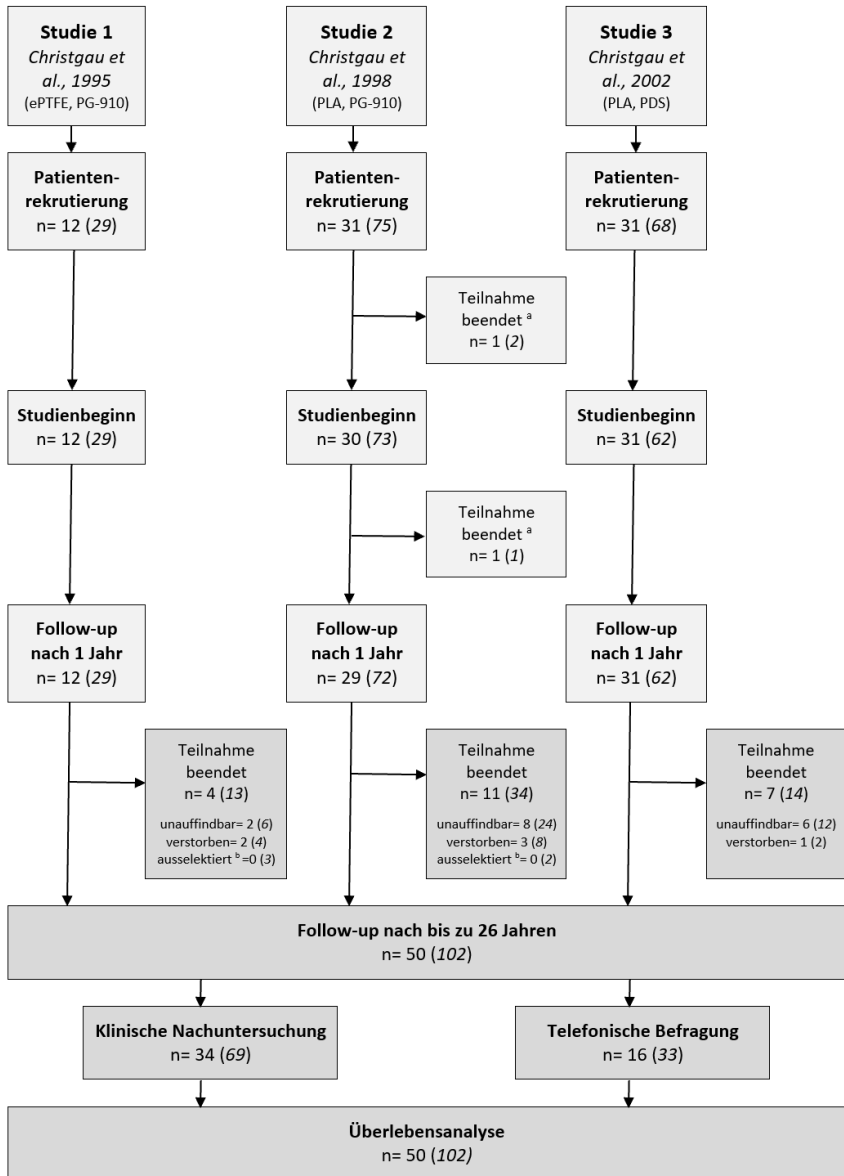
Um in diese Folgestudie aufgenommen werden zu können, mussten die Patienten die geplante Behandlung erhalten und an den klinischen Untersuchungen sowohl zu Studienbeginn als auch nach einem Jahr erfolgreich teilgenommen haben. Aus diesem Grund mussten 2 Patienten von den ursprünglich 74 Patienten ausgeschlossen werden, da sie nicht an der Untersuchung nach einem Jahr teilgenommen haben. Weitere 22 Patienten konnten nicht nachuntersucht werden, da die Knochendefekte entweder nicht den Einschlusskriterien dieser Studie in Bezug auf die Defektklassifizierung (keine Furkationsbeteiligung) entsprachen oder die Patienten nicht mehr ausfindig zu machen waren. Von den restlichen 50 Patienten mit 102 Operationsstellen konnten 34 Patienten (mit 69 Operationsstellen) für die klinische Nachuntersuchung in die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Regensburg einbestellt werden, während die anderen 16 Patienten (mit 33

Operationsstellen) nur für ein mündliches Gespräch am Telefon zur Verfügung standen. Folglich konnte an 102 operierten Zähnen bei 50 Patienten eine Überlebensanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patienten und Defekte, die für diese Folgestudie aus jeder Originalstudie verfügbar waren, und zeigt die jeweilige mediane Studiendauer. Abbildung 1 zeigt den Teilnehmerfluss im Studienverlauf.

Tabelle 1. Anzahl der Patienten und Defekte, die für diese Nachuntersuchung aus der jeweiligen Originalstudie verfügbar waren, sowie der jeweilige Nachuntersuchungszeitraum [7, 8, 9].

	Studie 1 Christgau <i>et al.</i> , 1995	Studie 2 Christgau <i>et al.</i> , 1998	Studie 3 Christgau <i>et al.</i> , 2002	insgesamt
Patienten n	8	18	24	50
Defekte n	16	38	48	102
Untersuchungs- zeitraum Median (min; max)	25.4 (25.2; 26.2)	23.5 (23.1; 24.5)	21.8 (21.3; 22.3)	23.3 (21.3; 26.2)



n= Patienten (Defekte)

^a Ursache unbekannt

^b 3 Defekte aus Studie 1 und 2 Defekte aus Studie 2 entsprechen nicht der Defekt-Klassifizierung um in diese Folgestudie aufgenommen zu werden

Abb. 1 Flussdiagramm des Studienverlaufs

4.2 UPT während des Untersuchungszeitraum

Die Ermittlung des UPT-Verhaltens und der UPT-Häufigkeit erfolgte auf Basis der zahnärztlichen Akten (für jene Patienten, die weiterhin am Universitätsklinikum Regensburg betreut wurden) und der eigenen Angaben der Patienten bei der Nachuntersuchung nach bis zu 26 Jahren.

Nach dem ersten postoperativen Jahr bis zur Nachuntersuchung dieser Folgestudie erhielten die Patienten von insgesamt 40,2% der operierten Zähne UPT am Universitätsklinikums Regensburg, während Patienten von insgesamt 13,7% der Zähne nach dem ersten postoperativen Jahr ausschließlich von den überweisenden Zahnärzten behandelt wurden. Die meisten Patienten (die 46,1% der Zähne beitrugen) erhielten während diesen langen Untersuchungszeitraum UPT alternierend vom Universitätsklinikum Regensburg und privaten Praxen.

4.3 Überlebensanalyse

4.3.1 Zahnerhalt insgesamt

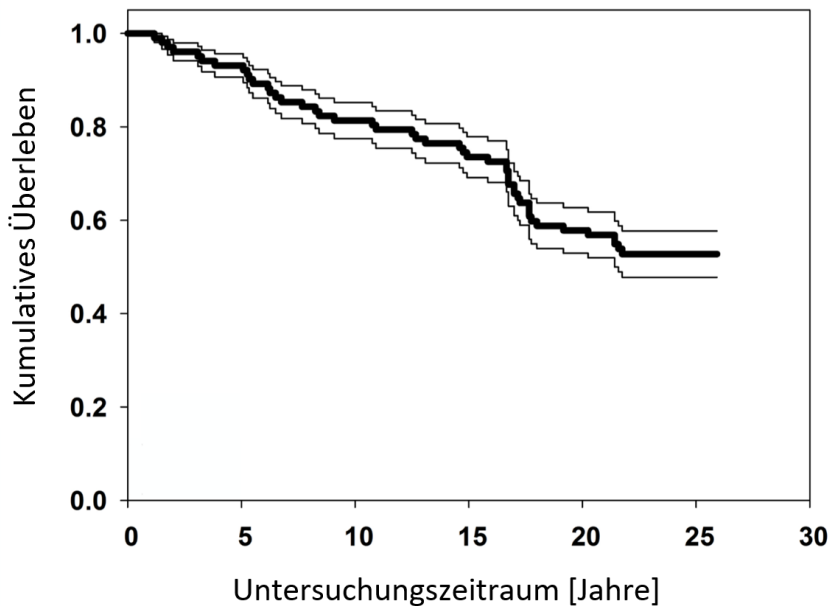
Die Überlebensanalyse konnte bei 50 Patienten an 102 Operationsstellen durchgeführt werden. Bis zu 26 Jahre nach der GTR-Therapie waren 52,9% der Zähne noch *in situ*, während 47,1% extrahiert werden mussten (Tabelle 2) (Abb. 2). 19 Patienten verloren keinen der behandelten Zähne, während 16 Patienten mindestens einen Zahn verloren. Bei 15 Patienten mussten alle behandelten Zähne extrahiert werden. Bei den Zähnen, die bei dieser Nachuntersuchung noch *in situ* waren, beträgt die mediane (1.; 3. Quartil) Überlebensdauer 23,4 (21,9; 23,8) Jahre und 13,8 (6,2; 17,2) Jahre für die Zähne, die im Laufe des Nachuntersuchungszeitraums extrahiert werden mussten.

Tabelle 2 Häufigkeitsverteilung der Operationsstellen hinsichtlich des Zahnverlusts (extrahiert) und des Zahnerhalts (*in situ*) nach bis zu 26 Jahren.

	In situ	extrahiert	insgesamt
Defekte	54 (52,9%)	48 (47,1%)	102 (100%)

n: Anzahl der Operationsstellen

Abb. 2 Ergebnisse der Überlebensanalyse: kumulatives Überleben (dicke Linie) einschließlich der 95% Konfidenzintervalle (dünne Linien) aller in dieser Studie berücksichtigten Defekte, unabhängig von allen anderen Parametern.



4.3.2 Zahnspezifische Faktoren

Die Stratifizierung der Defekte nach zahnspezifischen Faktoren wie Zahntyp (Abb. 3A), CAL zu Studienbeginn (Abb. 3B), CAL nach einem Jahr (Abb. 3C) und PPD nach einem Jahr (Abb. 3D) ergab die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse.

Zahntyp

Bei der Einteilung der Zähne in Frontzähne (Inzisivi, Canini), Prämolaren und Molaren zeigte sich eine Tendenz zu mehr Zahnverlust bei Prämolaren ($p = 0,132$) und Molaren ($p = 0,105$) im Vergleich zu Frontzähnen (Abb. 3A). Während von den 21 Frontzähnen nur 6 Zähne (28,6%) extrahiert werden mussten, wurden sowohl bei den Prämolaren (51,4%) als auch bei den Molaren (52,2%) über die Hälfte der Zähne extrahiert (Tabelle 3).

CAL zu Studienbeginn

Auch bei der Klassifizierung der Defekte nach dem CAL zu Baseline ist eine Tendenz zu mehr Zahnverlust bei Defekten mit $CAL \geq 12$ mm zu Studienbeginn im Vergleich zu Defekten mit $CAL \leq 8$ mm ($p = 0,08$) oder $CAL 9-11$ mm ($p = 0,078$) festzustellen (Abb. 3B).

Tabelle 3 zeigt eine Häufigkeitsverteilung aller nachuntersuchten Operationsstellen nach Zahntyp und CAL zu Studienbeginn unter dem Gesichtspunkt, ob die Zähne nach bis zu 26 Jahren noch *in situ* waren oder nicht.

Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung von 102 Operationsstellen bei 50 Patienten nach

		insgesamt	<i>in situ</i>	extrahiert
Zahntyp	Inzisivi, Canini	21 20.6% [†]	15 71.4% [‡]	6 28.6% [‡]
	Prämolaren	35 34.3% [†]	17 48.6% [‡]	18 51.4% [‡]
	Molaren	46 45.1% [†]	22 47.8% [‡]	24 52.2% [‡]
CAL zu Baseline	≤ 8 mm	27 26.5% [†]	16 59.3% [‡]	11 40.7% [‡]
	9-11 mm	47 46.1% [†]	27 57.4% [‡]	20 42.6% [‡]
	≥ 12 mm	28 27.5% [†]	11 39.3% [‡]	17 60.7% [‡]

[†] Prozentsatz des jeweiligen Zahntyps bzw initialen CAL zu Beginn der Originalstudien [7, 8, 9]

[‡] Prozentsatz der *in situ*- oder extrahierten Zähne innerhalb der jeweiligen Kategorie Zahntyp bzw CAL zu Studienbeginn
Zahntyp und CAL zu Studienbeginn, in Abhängigkeit davon, ob die Zähne nach bis zu 26 Jahren noch *in situ* waren oder extrahiert wurden.

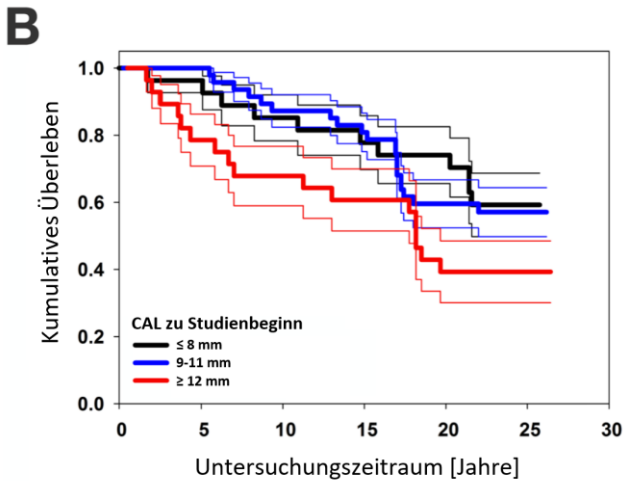
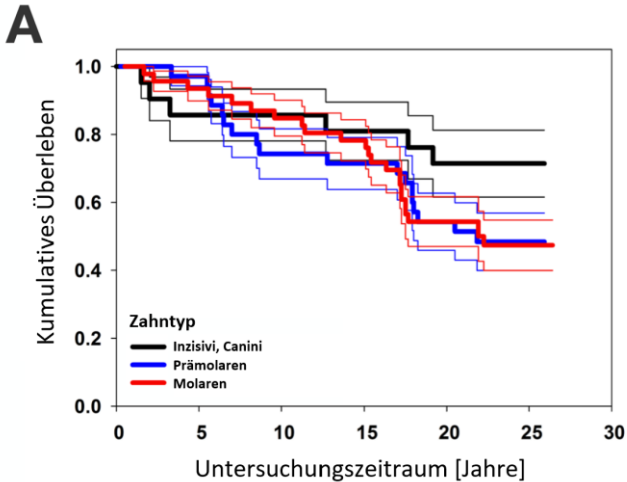
CAL nach einem Jahr

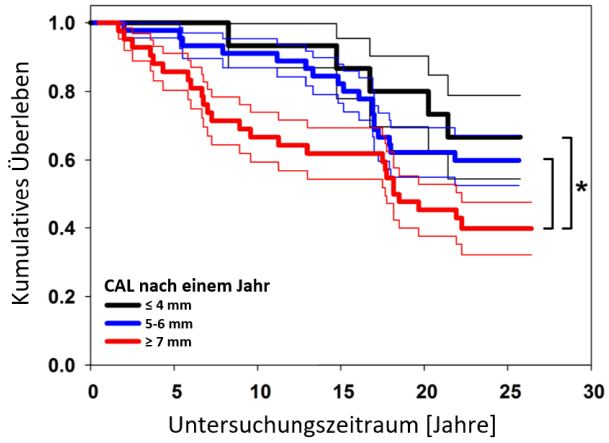
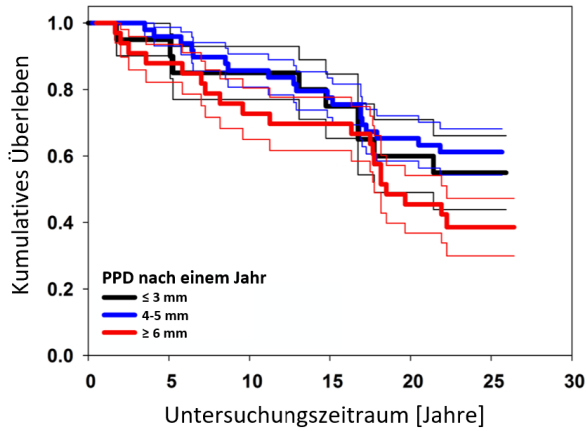
Bei der Betrachtung des CAL nach einem Jahr konnte bei tieferen Defekten mit CAL ≥ 7 mm nach einem Jahr signifikant mehr Zahnverlust im Vergleich zu Defekten mit CAL ≤ 5-6 mm ($p = 0,043$) oder CAL < 4 mm ($p = 0,045$) festgestellt werden (Abb. 3C).

PPD nach einem Jahr

Bei der Klassifizierung der Defekte nach dem PPD nach einem Jahr konnte eine Tendenz zu mehr Zahnverlust bei tieferen Defekten mit PPD ≥ 6 mm nach einem Jahr im Vergleich zu Defekten mit PPD ≤ 4-5 mm und PPD ≤ 3 mm nach einem Jahr festgestellt werden (Abb. 3D).

Abb.3 Ergebnisse der Überlebensanalyse: kumulatives Überleben (dicke Linien) einschließlich der 95% Konfidenzgrenze (dünne Linien) aller in dieser Studie eingeschlossenen Defekte, gruppiert nach den zahnbezogenen Faktoren: Zahntyp (A), CAL zu Studienbeginn (B), CAL nach einem Jahr (C) und PPD nach einem Jahr (D) unabhängig von allen anderen Parametern. Sternchen stellen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Überlebenskurven dar.



C**D**

4.3.3 Patientenspezifische Faktoren

Die Berücksichtigung patientenbezogener Faktoren wie Alter zu Studienbeginn (Abb. 4A), Diabetes mellitus (Abb. 4B), Rauchgewohnheiten (Abb. 4C), Häufigkeit der UPT nach der GTR-Therapie (Abb. 4D) und der Zahnanzahl insgesamt nach bis zu 26 Jahren ergab die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse:

Patientenalter zu Studienbeginn

Bei der Einteilung der Defekte nach Alter der Patienten am Tag des chirurgischen Eingriffs konnte eine leichte Tendenz zu mehr Zahnverlust bei Patienten in einem Alter von mindestens 51 Jahren zu Studienbeginn im Vergleich zu der jüngeren Patientengruppe mit Patienten in einem Alter von maximal 40 Jahren festgestellt werden ($p = 0,233$). Während Defekte von Patienten in der Altersgruppe unter oder genau 40 Jahre am Operationstag noch zu 60 % nach bis zu 26 Jahren erhalten werden konnten, wurden 59.3% der Zähne von über 50-Jährigen am Operationstag im Laufe des Nachuntersuchungszeitraums extrahiert.

Diabetes mellitus

Die Defekte von Patienten mit Diabetes mellitus zeigen ein signifikant schlechteres Zahnüberleben gegenüber Defekten von Nicht-Diabetikern. Defekte, die bei Patienten mit Diabetes mellitus operiert wurden, waren nur noch zu 20% *in situ*, während die Zähne von Nicht-Diabetikern noch zu 61% *in situ* waren ($p = 0,001$).

Rauchgewohnheiten

Mithilfe der Berechnung von pack years konnte festgestellt werden, dass Zähne von Nichtrauchern zu 57,5% erhalten werden konnten, während die Zähne von Rauchern mit mindestens 10 pack years nach bis zu 26 Jahren

lediglich zu 25% *in situ* waren. Dieser Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern mit mindestens 10 pack years war ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,011$).

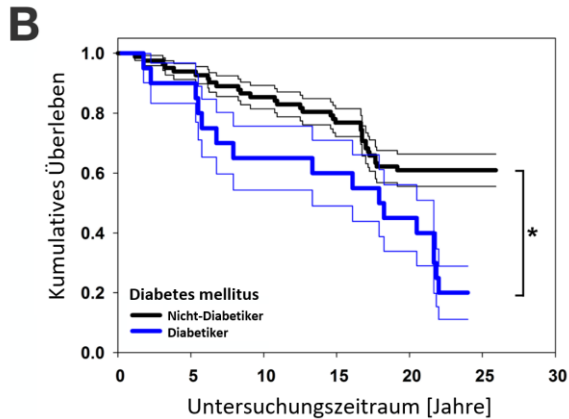
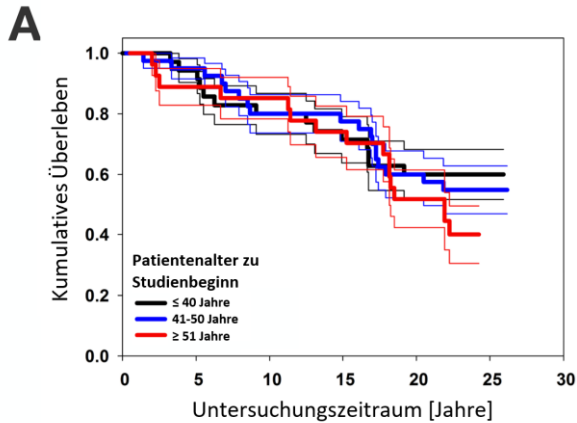
UPT während des Untersuchungszeitraums

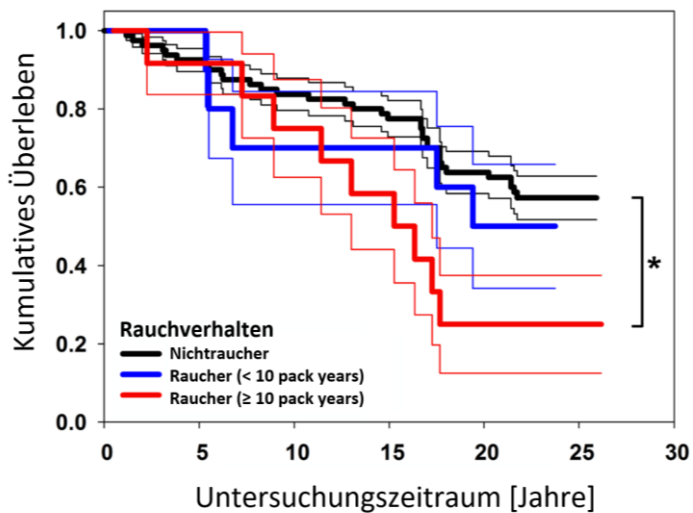
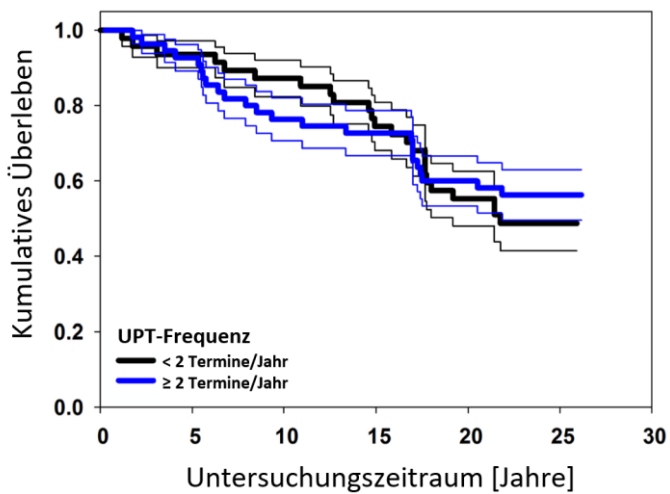
Wie bereits erwähnt erfolgte die Ermittlung der UPT-Häufigkeit auf Basis der zahnärztlichen Akten bei Patienten, die weiterhin am Universitätsklinikum Regensburg betreut wurden und der eigenen Angaben der übrigen Patienten. 53,9% der Patienten haben bei einer UPT mit mindestens zwei Terminen im Jahr und 47,1% der Patienten mit weniger als zwei Terminen im Jahr teilgenommen. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zahnverlust und Häufigkeit der UPT-Teilnahmen gefunden werden.

Zahnanzahl nach bis zu 26 Jahren

Bei der Nachuntersuchung nach bis zu 26 Jahren wurde neben den schon genannten Parametern auch die Zahnanzahl eines Patienten insgesamt dokumentiert. Hier konnte festgestellt werden, dass GTR-behandelte Zähne, die nach bis zu 26 Jahren noch *in situ* waren, mit einer Gesamtzahnzahl von im Median (1.; 3. Quartil) 25 (18,8; 27) Zähnen assoziiert waren, wohingegen GTR-behandelte Zähne, die innerhalb des Untersuchungszeitraums extrahiert worden waren, mit einer Gesamtzahnzahl von nur 12 (4; 21) Zähnen assoziiert waren. Dieser Unterschied stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p=0,000$).

Abb. 4 Ergebnisse der Überlebensanalyse: kumulatives Überleben (dicke Linien) einschließlich der 95% Konfidenzgrenze (dünne Linien) aller in dieser Studie enthaltenen Defekte, gruppiert nach patientenbezogenen Faktoren: Alter zu Studienbeginn (A), Diabetes mellitus (B), Raucherverhalten (C) und UPT-Frequenz in den letzten bis zu 26 Jahren (D), ungeachtet aller anderen Parameter. Sternchen stellen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Überlebenskurven dar.



C**D**

4.4 Klinische Untersuchung

Die klinische Nachuntersuchung konnte bei 34 Patienten, mit ursprünglich 69 Defekten, durchgeführt werden. Tabelle 5 zeigt die klinischen Daten der Zähne zu Studienbeginn, nach einem Jahr und nach bis zu 26 Jahre nach GTR-Therapie, eingeteilt nach Zähnen, die noch *in situ* sind, sowie Zähnen, die im Laufe des Untersuchungszeitraums extrahiert wurden. Des Weiteren zeigt die Tabelle die entsprechenden Veränderungen der Parameter nach einem und nach bis zu 26 Jahren.

Tabelle 5 Papillenblutungsindex (PBI), Rezession (REC), Sondierungstiefe (PPD) und klinischer Attachmentverlust (CAL) an allen Operationsstellen zu Studienbeginn, nach einem Jahr und nach bis zu 26 Jahren sowie die jeweiligen Veränderungen der Rezession (REC), Sondierungstiefe (PPD), des klinischen Attachmentverlustes (CAL) und des vertikalen relativen Attachmentgewinns (V-RAG) an den Operationsstellen für die Zeitabstände Studienbeginn - 1 Jahr, Studienbeginn - bis zu 26 Jahren und 1 Jahr - bis zu 26 Jahren.

	in situ						extrahiert									
	PBI [Grad]		REC [mm]		PPD [mm]		CAL [mm]		PBI [Grad]		REC [mm]		PPD [mm]		CAL [mm]	
	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile
Studienbeginn	43 [†]	1	54	1.5 ^{b,*}	54	8 ^{a,b}	54	9 ^{a,b}	37 [†]	2	48	2 [*]	48	9 ^a	48	10 ^a
	(0; 2)	(0; 2)	(0; 2)	(0; 2)	(7; 9)	(7; 9)	(8; 11)	(8; 11)	(0.5; 2)	(1; 3)	(1; 3)	(1; 3)	(7; 10)	(9; 12)	(9; 12)	(9; 12)
1 Jahr	43 [†]	1	54	2 ^{c,*}	54	4 ^{a,*}	54	6 ^{a,c,*}	37 [†]	1	48	2 [*]	48	5 ^{a,*}	48	7 ^{a,*}
	(0; 2)	(0; 2)	(1; 2)	(1; 2)	(4; 5)	(4; 5)	(5; 7)	(5; 7)	(1; 2)	(1; 3)	(1; 3)	(1; 3)	(4; 6)	(5; 8)	(5; 8)	(5; 8)
≤ 26 Jahre	43	1	43	3 ^{b,c}	41 [†]	4 ^b	41 [†]	7 ^{b,c}	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	(0; 2)	(0; 2)	(2; 4)	(2; 4)	(3; 6)	(3; 6)	(5; 8)	(5; 8)								
	Δ REC [mm]		Δ PPD [mm]		Δ CAL [mm]		V-rAG [%]		Δ REC [mm]		Δ PPD [mm]		Δ CAL [mm]		V-rAG [%]	
	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile	Median	Quartile
Studienbeginn-1 Jahr	54	0 ^{d,e}	54	4 ^e	54	4 ^e	54	66.7 ^e	48	0	48	3	48	3	48	-60
	(-1; 0)	(-1; 0)	(3; 5)	(3; 5)	(3; 5)	(3; 5)	(50; 80)	(50; 80)	(-1; 0)	(3; 5)	(3; 5)	(2; 4)	(2; 4)	(2; 4)	(2; 4)	(-75; -35)
Studienbeginn – ≤ 26 Jahre	43	-2 ^{d,f}	41 [†]	4 ^f	41 [†]	3 ^f	41 [†]	57.1 ^f	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	(-3; -1)	(-3; -1)	(3; 6)	(3; 6)	(2; 5)	(2; 5)	(36; 75)	(36; 75)								
1 year – ≤ 26 years	43	-1 ^{e,f}	41 [†]	0 ^{e,f}	41 [†]	0 ^{e,f}	41 [†]	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	(-2; -1)	(-2; -1)	(-1; 2)	(-1; 2)	(-2; 0)	(-2; 0)										

n: Anzahl der Defekte

† bei 11 Defekten einer Studie [9] wurde kein PBI zu Studienbeginn und nach einem Jahr dokumentiert.

‡ ein Patient mit zwei Defekten verweigerte die Messung von CAL und PPD.

a statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und 1 Jahr (p ≤ 0.05).

b statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und ≤ 26 Jahren (p ≤ 0.05).

c statistisch signifikanter Unterschied zwischen 1 Jahr und ≤ 26 Jahren (p ≤ 0.05).

d statistisch signifikanter Unterschied zwischen (Studienbeginn – 1 Jahr) und (Studienbeginn – ≤ 26 Jahren) (p ≤ 0.05).

e statistisch signifikanter Unterschied zwischen (Studienbeginn – 1 Jahr) und (1 Jahr – ≤ 26 Jahren) (p ≤ 0.05).

f statistisch signifikanter Unterschied zwischen (Studienbeginn – ≤ 26 Jahren) und (1 Jahr – ≤ 26 Jahren) (p ≤ 0.05).

* statistisch signifikanter Unterschied zwischen in situ und extrahiert (p ≤ 0.05).

Die mediane PPD zu Studienbeginn betrug 8,0 mm (*in situ*) bzw. 9,0 mm (extrahiert) und verringerte sich nach einem Jahr auf 4,0 mm bzw. 5,0 mm. Für die sich noch *in situ* befindlichen Zähne konnte nach bis zu 26 Jahren kein Anstieg der PPD festgestellt werden. Die mediane REC in der *in situ*-Gruppe lag bei 1,5 mm zu Studienbeginn und stieg bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr auf 2,0 mm und nach bis zu 26 Jahren auf 3,0 mm an. Dagegen blieb der mediane REC der extrahierten Zähne bei Studienbeginn und der 1-Jahres-Nachuntersuchung bei 2,0 mm konstant. Der mediane CAL zu Studienbeginn betrug 9,0 mm bei den über die Zeit erhaltenen Zähnen und 10,0 mm für extrahierte Zähne, wobei beide einen signifikanten CAL-Gewinn von 3,0 mm auf 6,0 mm (*in situ*) bzw. 7,0 mm (extrahiert) bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr aufwiesen. Im Falle der noch vorhandenen Zähne gab es zwischen der 1-Jahres-Nachuntersuchung und der Folgestudie nach bis zu 26 Jahren keine Veränderung des CAL. Die 1-Jahres-Daten unterscheiden sich statistisch signifikant zwischen den noch *in situ* befindlichen Zähnen und den später extrahierten Zähnen in folgenden Parametern: mediane PPD ($p = 0,03$), mediane REC ($p = 0,008$) und medianes CAL ($p = 0,022$). Der mediane V-RAG lag zwischen Studienbeginn und einem Jahr bei 66,7% in der *in situ*-Gruppe und bei 60,0% in der Gruppe der später extrahierten Zähnen. Bei den noch nach bis zu 26 Jahren erhaltenen Zähnen beträgt der mediane V-RAG 57,1% im Zeitraum zwischen Studienbeginn und dieser Folgestudie. Ergänzend zeigt Tabelle 6 die klinischen Ergebnisse abhängig von der jeweiligen Barrieremembran. Auf Grund des nicht zu vermeidenden Ausscheidens von Patienten bei diesem langen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 26 Jahren, sind die Fallzahlen der vier verwendeten Membrantypen zu unterschiedlich groß, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob ein Membrantyp gegenüber einem anderen statistisch signifikant bessere Langzeitergebnisse zeigte. Schon bei den Originalstudien konnten

bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Membranmaterialien festgestellt werden [7, 8, 9]. In Abbildung 6 und 7 werden die Ergebnisse der Entwicklung der klinischen Parameter durch zwei Patientenbeispiele veranschaulicht.

Tabelle 6 Rezession (REC), Sondierungstiefe (PPD) und klinisches Attachmentlevel (CAL) an allen Operationsstellen zu Beginn, nach 1 Jahr und nach bis zu 26 Jahren in Abhängigkeit von der jeweiligen verwendeten Barrieremembran (Median, 1. und 3. Quartile).

		ePTFE (Gore-Tex Periodontal Material)		PG-910 (Vicryl-Netz Parodontal- Zuschnitt)		PLA (Guidor bioabsorbabl e matrix barrier)		PDS (Mempol)	
		n	Median (1.; 3. Quartile)	n	Median (1.; 3. Quartile)	n	Median (1.; 3. Quartile)	n	Median (1.; 3. Quartile)
REC [mm]	Studien- beginn	8	2 (1; 2)	29	2 (1; 2)	41	2 (0; 3)	24	2 (1; 3)
	1 Jahr	8	2 (1.3; 3)	29	2 (1; 2)	41	2 (1; 3)	24	2 (1.3; 4)
	≤ 26 Jahre	2 [†]	3; 4.5	10	3 (1.8; 4)	21	3 (2; 4)	10	3.5 (2.8; 4.5)
PPD [mm]	Studien- beginn	8	8 (7.3; 9.8)	29	7 (6; 8.5)	41	9 (8; 10)	24	9 (8; 10.8)
	1 Jahr	8	3 (3; 5.8)	29	4 (3; 5)	41	5 (4; 6)	24	5.5 (4.3; 7)
	≤ 26 Jahre	2 [†]	3; 3.5	10	4 (2.8; 5.3)	20 [‡]	4 (3.3; 6)	9 [‡]	4.5 (3.5; 5.5)
CAL [mm]	Studien- beginn	8	9.5 (8.3; 12.3)	29	9 (7; 9.5)	41	10 (8.5; 11.5)	24	10.5 (9.3; 12.8)
	1 Jahr	8	5.5 (4.3; 8)	29	6 (4; 7)	41	6 (5; 8)	24	7 (6; 9)
	≤ 26 Jahre	2 [†]	5; 6.5	10	6 (5.8; 8)	20 [‡]	6.5 (5; 8)	9 [‡]	7 (6; 9.5)

n: Anzahl der Defekte

[†] da hier innerhalb der Gruppe n=2 ist, werden beide individuelle Werte angezeigt.

[‡] ein Patient mit zwei Defekten verweigerte die Messung von CAL und PPD.

Abb 6. Beispiel für den Heilungsverlauf nach GTR-Therapie des Zahnes 44 mit der Barrieremembran PG-910 aus Studie 2 [8]. Die chirurgische Behandlung erfolgte 1994. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 46 Jahre alt, ist Nichtraucher und leidet nicht an Diabetes mellitus. Er nimmt zwei Mal im Jahr am Uniklinikum Regensburg am UPT-Programm teil.

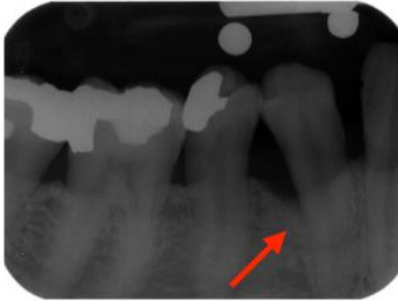


Abb. 6.1 Zahn 44 präoperativ: Ausgangsröntgenbild (Zeitpunkt BL) mit markierten Ausgangsdefekt.



Abb. 6.2 Folgeröntgenbild von Zahn 44 ein Jahr p.o. nach GTR-Therapie.



Abb. 6.3 Folgeröntgenbild von Zahn 44 nach GTR-Therapie 24 Jahre p.o.



Abb. 6.3 klinisches Bild von Zahn 44 nach GTR-Therapie 24 Jahre p.o.

Abb 7. Beispiel für den Heilungsverlauf nach GTR-Therapie des Zahnes 46 mit der Barrieremembran PG-910 aus Studie 1 [9]. Die chirurgische Behandlung erfolgte 1992. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 43 Jahre alt, ist Nichtraucher und leidet nicht an Diabetes mellitus. Er nimmt einmal im Jahr am Uniklinikum Regensburg am UPT-Programm teil.



Abb. 7.1 Zahn 46 präoperativ: Ausgangsröntgenbild (Zeitpunkt BL) mit markierten Ausgangsdefekt.

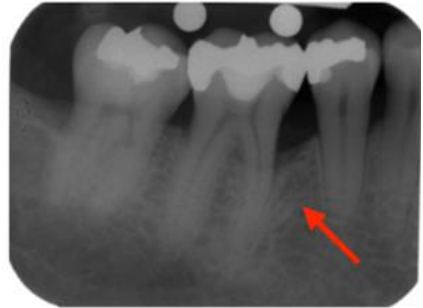


Abb. 7.2 Folgeröntgenbild von Zahn 46 ein Jahr p.o. nach GTR-Therapie.



Abb. 7.3 Folgeröntgenbild von Zahn 46 nach GTR-Therapie 24 Jahre p.o.



Abb. 7.3 klinisches Bild von Zahn 46 nach GTR-Therapie 26 Jahre p.o.

5 Diskussion

Es gibt nur sehr wenige Studien die sich mit den Langzeitergebnissen nach regenerativen Parodontaltherapien befassen, worauf Wu *et al.* in ihrem systematischen Review kürzlich hingewiesen haben [44]. Hinsichtlich der GTR (oder kombinierten GTR/Graft-Therapie) bei intraossären Defekten gibt es nur fünf Studien mit Beobachtungszeiträumen von 10 Jahren [32, 33, 36, 37, 42], eine Studie mit einer 13-jährigen Nachbeobachtungszeit [11] und zwei Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren [15, 35]. Bei den beiden letztgenannten Studien handelt es sich um prospektive klinische Studien, welche die GTR-Therapie und das Open Flap-Debridement (OFD) vergleichen. Die Studie von Cortellini *et al.* umfasst 45 Defekte bei 12 Patienten im Split-Mouth-Design und die Studie von Petsos *et al.* umfasst 38 Defekte bei lediglich 12 Patienten [15, 35]. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, langfristige Ergebnisse bei einer höheren Anzahl von Defekten zu ermitteln, wobei der Schwerpunkt auf dem Zahnerhalt dieser GTR-behandelten Zähne lag. Zu diesem Zweck wurden Patienten aus drei prospektiv randomisierten klinischen Studien [7, 8, 9], die ursprünglich jeweils zum Vergleich der klinischen Heilungsergebnisse von zwei unterschiedlichen Barrieremembranen in einem Split-Mouth-Ansatz konzipiert waren, zu einer Langzeit-Follow-up-Untersuchung bis zu 26 Jahre (mediane Follow-up-Dauer 23,3 Jahre) nach der GTR-Therapie zusammengefasst. Langzeitstudien mit Nachbeobachtungszeiträumen von 20 oder mehr Jahren werden generell dadurch erschwert, dass aufgrund von unvermeidbarem Ausscheiden der Patienten aus der Studie (z.B. Umzug, Tod etc.) nur noch ein Teil der anfänglichen Patientenpopulationen vorhanden ist. Das kann zu der Notwendigkeit führen, dass das ursprüngliche Studiendesign geändert werden muss, was auch bei dieser vorliegenden Studie nötig war, bei der das Split-Mouth-Design der

ursprünglichen Studien und der Vergleich zwischen den verschiedenen Barriermembranen nicht weiter berücksichtigt werden konnte. Stattdessen wurde der Fokus auf das Überleben der Zähne und die langfristige klinische Stabilität gelegt, unabhängig von der jeweilig verwendeten Barriermembran. Zu diesem Zweck wurde nicht der einzelne Patient, sondern der operierte Defekt als statistische Einheit verwendet. Da die Patienten unterschiedlich viele Defekte aufweisen, können mögliche Abhängigkeitsbeziehungen zwischen den Operationsstellen bei einem Patienten nicht ausgeschlossen werden. Dieser Nachteil wurde aber bewusst in Kauf genommen, um die Anzahl der Operationsstellen für diese Langzeitstudie nicht weiter zu reduzieren. Das Überleben der Zähne konnte so an 102 Zähnen (bei 50 Patienten) beurteilt und die langfristige klinische Stabilität an 69 Zähnen (bei 34 Patienten) klinisch erneut untersucht werden. Obwohl der vorliegenden Studie eine OFD-Kontrollgruppe fehlt, zeigt sie eindeutig den längsten Nachbeobachtungszeitraum und umfasst die bisher größte Anzahl von operierten tiefen intraossären Knochendefekten in der Literatur.

5.1 Überlebensanalyse

Wie von Hujuel *et al.* empfohlen, sollten neben klinischen Parametern wie beispielsweise Veränderungen des CAL auch tatsächliche Endpunkte, wie in diesem Fall der Zahnverlust, verwendet werden, um parodontale Behandlungsansätze zu beurteilen [21]. In dieser Studie konnten 52,9% der anfänglich schwer erkrankten Zähne bis zu 26 Jahre erhalten werden. Dies steht in deutlichem Gegensatz zu Cortellini *et al.*, die beschreiben, dass alle der mittels GTR-Therapie behandelten Zähne nach 20 Jahren noch *in situ* waren [15], und zu Petsos *et al.*, die über einen Zeitraum von 20 Jahren den Zahnerhalt von etwa 79% an den mittels GTR-Therapie behandelten Zähnen

verzeichneten [35]. Dieser Unterschied kann auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden:

UPT-Teilnahme

Die regelmäßige Teilnahme an einem UPT-Programm ist bekanntlich entscheidend für den langfristigen Erfolg einer Parodontalbehandlung [2, 3, 30], insbesondere bei regenerativen Parodontalbehandlungen [13, 16]. Alle in diese Folgestudie einbezogenen Patienten haben im ersten postoperativen Jahr an einem strikten UPT-Programm des Universitätsklinikums Regensburg teilgenommen. Aufgrund des weiten Einzugsgebietes des Universitätsklinikums Regensburg und der geografischen Gegebenheiten der Oberpfalz zogen es viele Patienten anschließend vor, zu ihren überweisenden Zahnärzten vor Ort zurück zu kehren, anstatt lange Wege und zusätzliche Reisekosten auf sich zu nehmen, um Regensburg zu erreichen. Hinzu kommt, dass der Studienleiter (Prof. Dr. Michael Christgau), der alle chirurgischen Eingriffe durchgeführt hat, das Universitätsklinikum Regensburg 2002 verlassen hat und dies zu einem weiteren Verlust an Patienten geführt haben könnte. Cortellini *et al.* konnte diesbezüglich zeigen, dass eine ausgezeichnete UPT-Teilnahme über einen langen Zeitraum erreicht werden kann, wenn die Patienten über diesen langen Zeitraum von ein und demselben Zahnarzt behandelt werden [15].

Letzten Endes erhielten nur 53,9% der operierten Defekte über den gesamten Untersuchungszeitraum von bis zu 26 Jahren regelmäßig UPT-Termine mindestens zwei Mal im Jahr (einschließlich supra- und subgingivalen Debridements). Diese Daten basieren jedoch zumindest teilweise auf den Angaben der Patienten selbst. Obwohl eine große Anstrengung für eine detaillierte und gründliche Befragung der Patienten unternommen wurde, konnten die selbst angegebenen Daten nicht

kontrolliert werden und müssen daher mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden.

Auch Petsos *et al.* beschreiben, dass ihre Patienten während des 20-jährigen Nachbeobachtungszeitraums nicht dauerhaft an einem regulären UPT-Programm teilnahmen [35]. Im Gegensatz dazu berichteten Cortellini *et al.*, dass die Patienten ihrer Studie an einem UPT-Programm in einer Facharztpraxis mit Terminen alle drei Monate teilnahmen und 41 von 45 Patienten dieses Programm seit mehr als 20 Jahren in Anspruch nehmen [15]. Eine derartig gute Compliance einschließlich der UPT-Protokolle ist nach einer GTR-Therapie ausgesprochen wünschenswert, kann aber nicht ohne Weiteres gewährleistet werden [18], was auch in zwei kürzlich erschienenen Übersichtsarbeiten belegt werden konnte [1, 17]. Diese kamen zu dem Ergebnis, dass die Compliance bei der UPT sehr variabel ist, da nur etwa 30% der Patienten die empfohlenen UPT-Richtlinien langfristig befolgen [1, 17].

Zahntyp, CAL und PPD

Die Auswertung bezüglich Zahnerhalt nach den zahnspezifischen Faktoren wie Zahntyp, CAL zu Studienbeginn beziehungsweise nach einem Jahr und PPD nach einem Jahr zeigte Tendenzen zu mehr Zahnverlust bei Prämolaren und Molaren, bei Defekten mit höheren CAL zu Studienbeginn und höherem PPD nach einem Jahr beziehungsweise einen statistisch signifikanten Unterschied bei höherem CAL nach einem Jahr. Auch Helal *et al.* berichten in ihrem systematischen Review zur Prognose von Zähnen in Parodontitispatienten über ein höheres Zahnverlust-Risiko bei Molaren (odds ratio (OR): 4.22, 95% Konfidenzintervalle (CI): 2.12-8.39) und Zähnen mit hoher PPD (OR: 3.19; 95% CI: 1.7-5.98) [20]. Ein weiterer Grund für das bessere Zahnüberleben der beiden anderen Studien könnte also sein, dass der Anteil der Molaren in der vorliegenden Studie deutlich höher (46,2%) als

in beiden anderen Studien (etwa 11% der mit GTR behandelten Zähne bei Cortellini *et al.* [15] und 32% bei Petsos *et al.* [35]) ist. Mehrwurzelige Zähne können im Allgemeinen aufgrund einer möglichen Furkationsbeteiligung anfälliger für Parodontalerkrankungen sein und auch ein höheres Risiko für endodontische Komplikationen aufweisen und können somit im Vergleich zu einzelwurzeligen Zähnen schwerer zu behandeln sein [20]. Bei der Auswertung der 1-Jahres-Daten fanden wir signifikant weniger Zahnüberleben bei Zähnen, die nach einem Jahr immer noch $CAL \geq 7$ mm und eine Tendenz zu weniger Zahnüberleben bei Zähnen, die nach einem Jahr einen $PPD \geq 6$ mm aufweisen. Somit hatten chirurgische Stellen, die nicht optimal auf die GTR-Therapie reagierten und ein Jahr nach der Operation immer noch persistierende Taschen aufwiesen, ein höheres Risiko für Zahnverlust.

Diabetes mellitus und Raucheranamnese

Bei der Bewertung des Zahnerhalts nach patientenbezogenen Faktoren konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Rauchern mit mindestens 10 pack years deutlich mehr Zahnverlust festgestellt werden. Gleiches wird von Helal *et al.* berichtet, die bei Rauchern (OR: 1,98; 95% CI: 1,58-2,48) und Diabetikern (OR: 1,8; 95% CI: 1,26-2,57) über ein deutlich höheres Zahnverlust-Risiko berichten [20]. Rauchen und Diabetes mellitus sind als wichtige Risikofaktoren für den Beginn und das Fortschreiten der Parodontitis bekannt [26, 27, 39] und werden in der neuen Klassifikation von Parodontalerkrankungen als Modifikatoren bei der Einteilung in die verschiedenen Grade explizit berücksichtigt [34].

Patientenalter zu Studienbeginn

Darüber hinaus gab es eine leichte Tendenz zu mehr Zahnverlust bei Patienten in einem Lebensalter von mindestens 51 Jahren am Tag des chirurgischen Eingriffs, was vor allem auf eine verminderte Fähigkeit zurückzuführen ist, mit zunehmendem Alter eine optimale Mundhygiene durchzuführen [19]. Zu Bedenken ist, dass diese Patienten inzwischen über 70 Jahre alt sind.

5.2 Klinische Untersuchung

Wie bereits erwähnt, erschwert der nicht verhinderbare Verlust an Patienten bei einem derartig langen Nachbeobachtungszeitraum nach der GTR-Therapie die statistische Aussagekraft bei dem Vergleich der verschiedenen Barrieremembranen. Aus diesem Grund wurde das ursprüngliche Split-Mouth-Design der Original-Studien aufgehoben, um eine gemeinsame Analyse aller Defekte zu ermöglichen. Der mediane CAL-Gewinn, der ein Jahr nach dem chirurgischen Eingriff erzielt wurde, betrug 4,0 mm für die Zähne, die nach bis zu 26 Jahren noch *in situ* waren, und 3,0 mm für die Zähne, die in der Zwischenzeit extrahiert wurden. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien über GTR-Therapien bei tiefen intraossären Defekten überein [31]. Bei Zähnen, die nach bis zu 26 Jahren noch *in situ* waren, beträgt der mediane CAL-Gewinn 3,0 mm im Vergleich zur Ausgangssituation. Bemerkenswerterweise gab es zwischen der einjährigen Nachuntersuchung und dieser Nachuntersuchung keinen neuen medianen CAL-Verlust. Dieses Ergebnis muss jedoch mit einer gewissen Vorsicht bewertet werden, da nur Zähne, bei denen die GTR-Behandlung erfolgreich verlief und das Behandlungsergebnis über diesen langen Untersuchungszeitraum konstant blieb, nach bis zu 26 Jahren erneut untersucht werden konnten. Der Großteil der extrahierten Zähne (wahrscheinlich mit CAL-Verlust) wurde dagegen bereits vor dieser

Nachuntersuchung extrahiert. Trotz alledem wurde im Vergleich dazu bei Petsos *et al.* zwischen der einjährigen und der 20-jährigen Untersuchung ein durchschnittlicher CAL-Verlust von 0,53 mm festgestellt [35]. Auch Cortellini *et al.* ermittelten zwischen der Nachuntersuchung nach einem Jahr und jener nach 20 Jahren einen neuen medianen CAL-Verlust von 0,1 mm beziehungsweise 0,5 mm, abhängig von der jeweiligen verwendeten Operationstechnik (modifizierte Papillenerhaltungstechnik bzw. Zugangslappen) [15].

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, nach bis zu 26 Jahren das Zahnüberleben und die klinischen Langzeitergebnisse nach GTR-Therapie bei tiefen intraossären Knochendefekten zu untersuchen.

In dieser klinischen Studie wurde von 50 Patienten mit insgesamt 102 Knochendefekten aus drei kontrollierten randomisierten Split-Mouth-Studien Langzeitdaten erhoben, um das Überleben und die klinische Stabilität über den Zeitraum von bis zu 26 Jahren festzustellen. Dabei wurde durch eine klinische Nachuntersuchung die klinischen Parameter und durch eine ausführliche Anamnese bezüglich zahnspezifischer und patientenbezogener Faktoren Daten erhoben und ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass Knochendefekte von Diabetikern und Rauchern mit mindestens 10 pack years, berechnet ab dem Zeitpunkt der chirurgischen Behandlung, ein signifikant schlechteres Zahnüberleben aufwiesen gegenüber Defekten von Patienten ohne Diabetes beziehungsweise Nichtrauchern. Es zeigten sich zudem Tendenzen für mehr Zahnverlust bei Prämolaren und Molaren gegenüber Frontzähnen, bei Defekten mit initial tieferen Defekten ($CAL \geq 12$ mm) gegenüber Defekten initial geringerem CAL ($CAL < 12$ mm) und bei Patienten höheren Alters (≥ 51 Jahre) gegenüber Patienten jüngeren Alters am Tag des chirurgischen Eingriffs (≤ 50 Jahre). Zudem konnte signifikant mehr Zahnverlust bei Zähnen festgestellt werden, die ein Jahr nach der Operation persistierende Taschen mit einem $CAL \geq 7$ mm beziehungsweise mit einer PPD von ≥ 6 mm aufwiesen. In Hinblick auf die Entwicklung der klinischen Parameter kam es zu keinem neuen medianen CAL-Verlust in dem Zeitraum zwischen der Nachuntersuchung nach einem Jahr und dieser Folgestudie.

Im Rahmen dieser Überlebensanalyse zeigte diese Studie keinen Zusammenhang zwischen Zahnverlust und UPT-Verhalten. Dennoch kann der Verlust von 47,1% der behandelten Zähne zumindest teilweise auf die unregelmäßige und wahrscheinlich unzureichende UPT zurückgeführt werden.

7 Publikation

Received: 19 November 2019 | Revised: 21 March 2020 | Accepted: 2 May 2020

DOI: 10.1111/jcpe.13302

CLINICAL PERIODONTOLOGY

Journal of Clinical
Periodontology WILEY

Tooth survival and clinical outcomes up to 26 years after guided tissue regeneration therapy in deep intra-bony defects: Follow-up investigation of three randomized clinical trials

Fabian Cieplik¹  | Insa Ihlenfeld¹ | Karl-Anton Hiller¹ | Andreas Pummer¹ | Gottfried Schmalz^{1,2} | Wolfgang Buchalla¹ | Michael Christgau^{1,3}

¹Department of Conservative Dentistry and Periodontology, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

²Department of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland

³Private Practice, Düsseldorf, Germany

Correspondence

Fabian Cieplik, Department of Conservative Dentistry and Periodontology, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany.
Email: fabian.cieplik@ukr.de

Funding information

Fabian Cieplik received funding from the Medical Faculty of the University of Regensburg (ReForM B program).

Abstract

Aim: To investigate tooth survival and clinical long-term outcomes up to 26 years following guided tissue regeneration (GTR) therapy in deep intra-bony defects.

Methods: Patients from three prospective clinical split-mouth studies, which investigated the outcomes of GTR therapy, were re-evaluated 21–26 years after surgery independent of the membrane type used, and tooth survival was assessed according to several site-specific and patient-related factors.

Results: About 50 patients contributing 102 defects were available for this long-term follow-up. After up to 26 years (median 23.3 years), 52.9% of the teeth were still in situ. The median survival of the extracted teeth was 13.8 years. Patients with diabetes mellitus and/or smoking history lost significantly more teeth in the long term. Compared to the 1-year situation, there was no new median CAL loss after up to 26 years in the teeth which were still in situ.

Conclusions: Within the limitations of this study, our data show that more than 50% of the initially seriously diseased teeth were still in situ up to 26 years following GTR therapy despite an overall limited adherence to SPT. In the majority of these teeth, the CAL gain 1 year after GTR could be maintained over this long period.

KEY WORDS

guided tissue regeneration, intra-bony defects, long-term results, periodontal surgery

1 | INTRODUCTION

Periodontal disease is among the most prevalent human diseases with a prevalence of about 796 million affected adults worldwide (James et al., 2018). Furthermore, periodontitis is regarded to be the most common cause for tooth loss (Tonetti, Jepsen,

Jin, & Otomo-Corgel, 2017) and a limitation of oral health-related quality of life (Buset et al., 2016; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017).

While the first and foremost aim of any periodontal treatment is to resolve dysbiotic microbial communities in subgingival plaque and the concomitant periodontal inflammation (Bostanc

Cieplik and Ihlenfeld contributed equally.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2020 The Authors. *Journal of Clinical Periodontology* published by John Wiley & Sons Ltd

J Clin Periodontol. 2020;00:1–12.

wileyonlinelibrary.com/journal/jcpe 1

& Belibasakis, 2017), regeneration of the lost periodontal tissues in terms of reconstitution of their original architecture and function represents the ultimate challenge in clinical periodontology (Cortellini & Tonetti, 2015; Sallum, Ribeiro, Ruiz, & Sallum, 2019). In this context, guided tissue regeneration (GTR) and the use of enamel matrix derivatives are scientifically accepted and clinically available treatment concepts for predictive regenerative periodontal therapy in deep intra-bony periodontal defects (Cortellini & Tonetti, 2015; Kao, Nares, & Reynolds, 2015; Reynolds et al., 2015; Sallum et al., 2019; Wu, Lin, Song, Su, & Tu, 2017). GTR therapy is based on the use of cell-occlusive barrier membranes that prevent down-growth of epithelial cells along the root surface and maintain a protected space within the periodontal defect that allows for proliferation of the slowly migrating periodontal ligament (PDL) cells (Karring, Nyman, Gottlow, & Laurell, 1993; Larsson et al., 2016; Sallum et al., 2019). While conventional non-surgical or surgical periodontal treatment approaches result in the formation of a long-junctional epithelium as a reparative tissue, numerous histological studies demonstrated regeneration of PDL, cementum and alveolar bone following GTR therapy (Karring et al., 1993; Larsson et al., 2016; Sallum et al., 2019).

Clinical outcomes after regenerative periodontal therapy still exhibit high variability due to several factors, which can either be related to the individual patient, the defect or the surgical technique used (Cortellini & Tonetti, 2000, 2015). This may particularly hold true for GTR, which is known to be a technically sensitive and highly demanding technique (Bashutski, Oh, Chan, & Wang, 2011; Cortellini & Tonetti, 2015; Sallum et al., 2019). As GTR therapy is a very complex and also rather cost-intensive procedure, clinical data on its long-term efficacy are desirable for sufficient information of patients and healthcare providers (Cortellini, Buti, Pini Prato, & Tonetti, 2017; Elangovan, 2016).

Consequently, the aim of this study was to perform a follow-up examination of three randomized controlled clinical trials, which had been carried out between 1992 and 1996 and examined the clinical healing results following GTR in deep intra-bony periodontal defects with different types of barrier membranes (Christgau et al., 2002; Christgau, Bader, Schmalz, Hiller, & Wenzel, 1998). In particular, the present study focused on investigating tooth survival and long-term treatment outcomes up to 26 years following GTR therapy in general, independent of the membrane type used.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

The present study is a follow-up investigation of three controlled randomized prospective clinical split-mouth studies (Christgau et al., 2002; Christgau et al., 1998) and investigates the long-term outcomes up to 26 years following GTR therapy. These original studies investigated the clinical performance of

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: To investigate the long-term outcomes up to 26 years after GTR therapy in deep intra-bony defects.

Principal findings: In teeth, which survived, the 1-year CAL gain remained stable. However, almost 50% of the teeth were lost most probably due to an irregular and insufficient SPT. Diabetics and smokers showed significantly less tooth survival.

Practical implications: Our data indicate that regenerated tissue can be maintained over a very long period of time. However, the implementation of an adequate SPT and control of the known risk factors smoking and diabetes seem to be crucial in those patients.

- non-resorbable expanded polytetrafluoroethylene membranes (ePTFE; Gore-Tex Periodontal Material, W.L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, USA) compared to resorbable Polyglactin-910 membranes (PG-910; Vicryl-Netz Parodontal-Zuschnitt, Ethicon, Norderstedt, Germany; study 1; Christgau, Schmalz, Reich, & Wenzel, 1995),
- polylactic acid membranes (PLA; Guidor bioabsorbable matrix barrier, Guidor AB, Huddinge, Sweden) compared to PG-910 membranes (Vicryl-Netz Parodontal-Zuschnitt; study 2; Christgau et al., 1998) or
- experimental polydioxanone membranes (PDS; Mempol, Ethicon) compared to PLA membranes (Guidor bioabsorbable matrix barrier; study 3; Christgau et al., 2002).

Due to non-avoidable drop outs, the original split-mouth design and the comparison between different membrane types could not be followed in the present follow-up. Instead, the focus was set on tooth survival and long-term stability of the attachment gain following GTR therapy in general, independent of the membrane type used. The present study design was approved by the ethics committee of the University of Regensburg (reference: 18-897-101) in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments and comparable ethical standards. After detailed description of the proposed clinical examinations, written informed consent was obtained from each individual participant included in this follow-up.

2.2 | Patient population

The three studies included in this follow-up originally comprised 74 patients that had been recruited from the patient pool of the Department of Conservative Dentistry and Periodontology of the University Hospital Regensburg (Germany). For inclusion in the original studies (Christgau et al., 1995, 1998, 2002), all patients had

to have a pair of contra-lateral deep interproximal intra-bony periodontal defects with a probing pocket depth (PPD) of at least 6 mm and radiographic evidence of angular bone loss of at least 4 mm at baseline. Full-mouth supra- and subgingival scaling and root planing as well as splinting of highly mobile teeth had to be successfully completed at least 4–6 weeks before surgery. For inclusion in this follow-up, patients had to have received the intended treatment and successfully completed clinical examinations at baseline as well as after 1 year. Only defects without any furcation involvement at baseline were included in this follow-up.

2.3 | Clinical therapeutic procedures

All surgical interventions were performed by one experienced surgeon (MC) according to the principles of GTR therapy between April 1992 and December 1996 and have been described in detail in the respective original publications (Christgau et al., 1995, 1998, 2002). Thus, only a brief summary is given here, as follows: buccal and oral mucoperiosteal flaps were elevated after sulcular incisions. Vertical releasing incisions were avoided in order not to interfere with the flap vascularization. Subsequently, a thorough defect debridement was performed. The surgical sites in each patient were randomized for treatment with one of the two different barrier membranes in the respective study. The barrier membranes were adjusted to the individual defect morphology, and the surgical sites were closed tension-free by coronally repositioned flaps to ensure primary membrane coverage. In the case of the non-resorbable ePTFE membranes, a second surgical procedure was performed after 4–6 weeks for membrane removal. For peri-operative infection prophylaxis, systemic antibiotic therapy was performed (studies 1 and 2 [Christgau et al., 1995, 1998]: doxycycline for 10 days; study 3 [Christgau et al., 2002]: amoxicillin or clindamycin for 2 days). During the first 6 post-operative weeks, all patients had to suspend mechanical oral hygiene procedures in the area of surgery, rinse with 0.2% chlorhexidine solution and undergo weekly inspections including tooth cleaning. All patients were scheduled in a strict supportive periodontal therapy (SPT) programme at the Department of Conservative Dentistry and Periodontology of the University Hospital Regensburg for the first post-operative year with visits every 2–3 months. After that period, patients were encouraged to further participate in this SPT programme but most of them returned to their referring dentists. The remaining patients were scheduled for SPT twice a year in the undergraduate programme of the Department of Conservative Dentistry and Periodontology.

2.4 | Clinical examinations

The clinical examinations of this follow-up study were performed by two blinded examiners (FC; AP), who had previously been calibrated to the principal investigator (MC). The examiners were not

involved in the treatments and not aware of the treatment modality used in the individual defects. Oral hygiene was assessed by the approximal plaque index (API; Lange, Plagmann, Eenboom, & Promesberger, 1977) and gingival inflammation by the papillary bleeding index (PBI; Saxer & Mühlemann, 1975). The following clinical parameters were recorded for the assessment of the periodontal situation using a PCP-UNC-15 periodontal probe (PCP-UNC-156; Hu-Friedly): gingival recession (REC) as the distance between the cemento-enamel junction (CEJ) or the cervical margin of a restoration to the gingival margin, probing pocket depth (PPD) as the distance from the gingival margin to the fundus of a periodontal pocket, and clinical attachment level (CAL) as the distance from the CEJ or the cervical margin of a restoration to the fundus of a periodontal pocket. Furthermore, bleeding on probing (BOP) was recorded. In addition, the vertical relative attachment gain (V-rAG) was calculated as the percentage of the CAL gain related to the baseline depth of the osseous defect measured intra-operatively (Christgau et al., 1995, 1998, 2002). Furthermore, the total number of residual teeth at this follow-up was recorded for each patient.

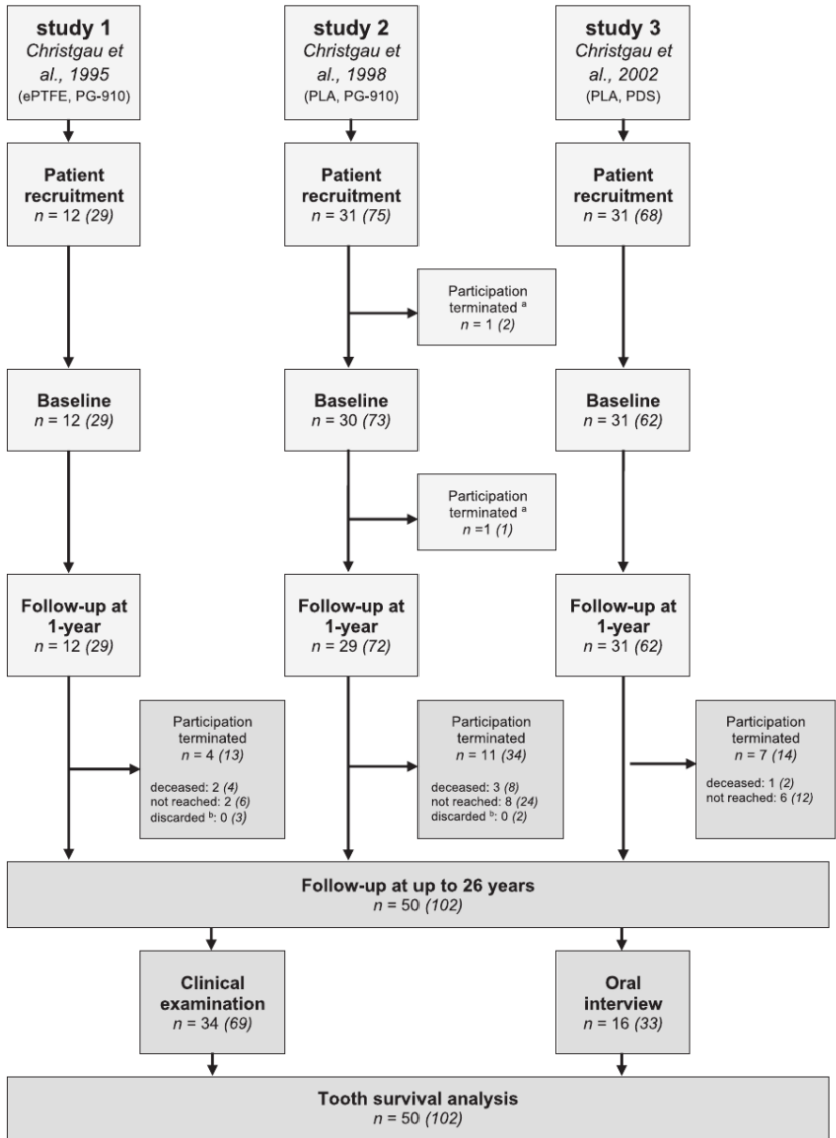
Apart from the clinical parameters, a detailed anamnesis of the medical history of the individual patient was obtained, with particular emphasis on the aspects of smoking habits and history of diabetes mellitus. Smoking habits were recorded as pack-years. History of diabetes comprised both type I and type II diabetes. However, there were no data available on the quality of metabolic control during this long period of time. The timepoint of a possible loss of a treated tooth was obtained either from the dental charts or by interview of the respective patient. Furthermore, the frequency of SPT participation was examined based on the dental charts (for individuals still being patients at the University Hospital) or the self-reported information provided by the patients. SPT participation at least twice per year (irrespective of the SPT provider) was classified as "regular SPT."

2.5 | Data analysis

The single defect was regarded as statistical unit in this study. As discussed previously (Christgau, Schmalz1, Wenzel, & Hiller, 1997), clinical measurements are reported as median values (with 1st and 3rd quartiles) and were statistically evaluated using chi-square tests and non-parametric Mann-Whitney tests on a significance level of $\alpha = 0.05$. The Kaplan-Meier procedure was applied for survival analysis followed by log-rank tests for determining significant differences between survival curves ($\alpha = 0.05$). All statistical analyses were performed using SPSS for Windows, version 25 (SPSS Inc.).

3 | RESULTS

For inclusion in this follow-up study, patients had to have received the intended treatment and successfully completed clinical



n = patients (surgical sites)

^a reason unknown

^b 3 surgical sites from study 1 and 2 surgical sites from study 2 did not satisfy the defect classification for inclusion in this study

FIGURE 1 Flowchart of the study outline

examinations at baseline as well as after 1 year. Therefore, 2 out of the initially recruited 74 patients had to be excluded due to missing baseline or 1-year data. Further 22 patients could not be re-examined because the surgical site either did not correspond to the inclusion criteria of this study with regard to defect classification (i.e. no furcation involvement) or the patient was not available.

From the remaining 50 patients contributing 102 surgical sites, 34 (contributing 69 surgical sites) could be scheduled for clinical examination at the Department of Conservative Dentistry and Periodontology of the University Hospital Regensburg, while the other 16 patients (contributing 33 surgical sites) were only available for an oral interview by telephone. Consequently, tooth survival analyses could be performed in 102 surgical sites in 50 patients. Figure 1 shows the flow of participants through the stages of this study. Table 1 gives an overview of the patients and defects that were available for this follow-up.

3.1 | Compliance with SPT

The calculation of the SPT frequencies was carried out based on the dental charts (for individuals still being patients at the University Hospital) and the information provided by the 50 patients who were available for tooth survival analysis. After the first post-operative year, 40.2% of all surgical sites received SPT only at the University Hospital, 13.7% only at their referring dentists and 46.1% alternating between the University Hospital and the referring dentists. 53.9% of the surgical sites received SPT at least twice a year (irrespective of the SPT provider), while 46.1% of the surgical sites received SPT less than twice a year.

3.2 | Tooth survival analysis

Tooth survival analysis was performed in 50 patients contributing 102 surgical sites. Up to 26 years after GTR therapy, 52.9% of the teeth were still in situ, while 47.1% had been extracted (Figure 2). Table 2 shows a frequency distribution of all included teeth with regard to tooth type and CAL at baseline. 19 patients did not lose any of the treated teeth, whereas 16 patients lost at least one tooth, and 15 patients lost all treated teeth. The median (1st; 3rd quartile) duration of tooth survival was found to be 23.4 (21.9; 23.8) years for

teeth which were still in situ at this follow-up examination and 13.8 (6.2; 17.2) years for extracted teeth.

When classifying the defects according to tooth-related and site-specific factors, there was a tendency for more tooth loss in premolars ($p = .132$) and molars ($p = .105$) as compared to anterior teeth (Figure 3a) and in initially deeper defects with CAL ≥ 12 mm at baseline as compared to defects with CAL ≤ 8 mm ($p = .08$) or CAL 9–11 mm ($p = .078$; Figure 3b). Considering the 1-year data, there was significantly more tooth loss in surgical sites still exhibiting CAL ≥ 7 mm at 1 year as compared to surgical sites with CAL ≤ 4 mm ($p = .045$) and CAL 5–6 mm ($p = .043$; Figure 3c). Furthermore, there was a tendency for more tooth loss in surgical sites with residual PPD ≥ 6 mm at 1 year as compared to sites with 1-year PPD ≤ 3 mm and 1-year PPD 4–5 mm (Figure 3d).

Taking patient-related factors into account, that is age at baseline (Figure 4a), history of diabetes (Figure 4b), smoking habits (Figure 4c) and frequency of SPT participation between 1 and 26 years after GTR therapy (Figure 4d), there was significantly more tooth loss in diabetic patients as compared to non-diabetics and in patients with smoking history of at least 10 pack-years as compared to non-smokers and patients with smoking history of less than 10 pack-years. In diabetic patients, only 20% of the treated teeth were still in situ, whereas in non-diabetics 61% of the treated teeth were still in situ ($p = .001$). In non-smokers, 57.5% of the treated teeth could be preserved, while in smokers with history of at least 10 pack-years only 25% of the treated teeth were still in situ ($p = .011$). There was a slight tendency for more tooth loss in patients with an age of at least 51 years at baseline compared to the younger patient groups. On the contrary, no statistically significant association could be found between tooth loss and frequency of SPT participation between 1 and 26 years.

Additionally, the total number of residual teeth at the long-term follow-up was recorded in 44 patients contributing 89 surgical sites. GTR-treated teeth, which were still in situ, were accompanied by 25 (18.8; 27) residual teeth in median (1st; 3rd quartile), while sites, where the GTR-treated tooth was lost, were accompanied by only 12 (4; 21) residual teeth. This difference was found statistically significant ($p = .000$).

3.3 | Clinical examinations

Clinical examinations could be performed in 34 patients, originally contributing 69 defects, which showed a median (1st; 3rd quartile)

TABLE 1 Numbers of patients and defects available for this follow-up from each original study and the respective follow-up durations

	Study 1 Christgau et al. (1995)	Study 2 Christgau et al. (1998)	Study 3 Christgau et al. (2002)	Total
Patients N	8	18	24	50
Defects n	16	38	48	102
Years of follow-up median (min; max)	25.4 (25.2; 26.2)	23.5 (23.1; 24.5)	21.8 (21.3; 22.3)	23.3 (21.3; 26.2)

API of 33% (20%; 44%). Table 3 reports the clinical periodontal data for teeth still in situ as well as for the extracted teeth. Furthermore, the respective changes of periodontal parameters after 1 and up to 26 years are reported.

The median baseline PPD was 8.0 mm (in situ) or 9.0 mm (extracted) and decreased to 4.0 mm or 5.0 mm, respectively, after 1 year. After up to 26 years, no increase in PPD was found for the teeth that were still in situ. Median baseline REC of teeth still in situ was 1.5 mm and increased to 2.0 mm after 1 year and 3.0 mm after up to 26 years. In contrast, median REC of extracted teeth was found constant at 2.0 mm at baseline and the 1-year follow-up. The median baseline CAL was 9.0 mm (in situ) or 10.0 mm (extracted), both exhibiting a significant CAL gain of 3.0 mm resulting in 6.0 mm (in situ) or 7.0 mm (extracted) at the 1-year examination. For the teeth found still in situ, there was no median change in CAL between the 1-year examination and the follow-up after up to 26 years. The clinical 1-year data differed statistically significantly between the teeth

still in situ and those extracted over time in median PPD ($p = .03$), median REC ($p = .008$) and median CAL ($p = .022$). The median V-rAG was found 66.7% (in situ) and 60.0% (extracted) between baseline and 1 year, and 57.1% in the in situ-group between baseline and the follow-up after up to 26 years.

4 | DISCUSSION

There are only very few studies reporting on long-term outcomes after regenerative periodontal therapies, as it was recently concluded by Wu et al. (2017) in their systematic review. With regard to GTR (or combined GTR/graft therapy) in intra-bony defects, there are only five studies with follow-up periods of 10 years (Nickles, Ratka-Krüger, Neukranz, Raetzke, & Eickholz, 2009; Nygaard-Østby, Bakke, Nesdal, Susin, & Wikesjö, 2010; Pretzl, Kim, Holle, & Eickholz, 2008; Pretzl et al., 2009; Sculean et al., 2008), one study with 13-year follow-up evaluating additional application of autogenous platelet concentrate (Cieplik et al., 2018) and two studies with follow-up periods of 20 years (Cortellini et al., 2017; Petsos et al., 2019). These latter two studies are prospective clinical studies comparing GTR therapy and open flap debridement (OFD) but comprise only 41 defects (in 41 patients; parallel design; Cortellini et al., 2017) or 38 defects (in 12 patients; split-mouth design; Petsos et al., 2019), respectively. In the present study, patients from three prospective randomized clinical trials (Christgau et al., 1995, 1998, 2002), which each originally had been designed to compare clinical healing outcomes of two different types of barrier membranes in a split-mouth approach, have been pooled to conduct a long-term follow-up investigation of up to 26 years (median follow-up duration 23.3 years) after GTR therapy. A common drawback of long-term studies with follow-up periods of 20 or even more years is that only parts of the initial patient populations are still available due to non-avoidable drop outs (e.g., move and death). Therefore, in the present study the split-mouth design of the original studies and the comparison between different

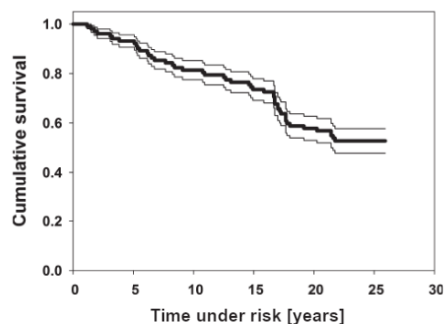


FIGURE 2 Results of tooth survival analysis: cumulative survival (thick lines) including 95% confidence limits (hairlines) of all surgical sites included in this study, irrespective of all other parameters

		Total	In situ	Extracted
Tooth type	Incisors, canines	21 20.6% ^a	15 71.4% ^b	6 28.6% ^b
	Premolars	35 34.3% ^a	17 48.6% ^b	18 51.4% ^b
	Molars	46 45.1% ^a	22 47.8% ^b	24 52.2% ^b
CAL at baseline	≤8 mm	27 26.5% ^a	16 59.3% ^b	11 40.7% ^b
	9–11 mm	47 46.1% ^a	27 57.4% ^b	20 42.6% ^b
	≥12 mm	28 27.5% ^a	11 39.3% ^b	17 60.7% ^b

^a Percentages of the respective tooth types or CAL at baseline categories.

^b Percentages of in situ or extracted teeth within the respective tooth type or CAL at baseline category.

TABLE 2 Frequency distribution of 102 surgical sites in 50 patients according to tooth type and CAL at baseline with regard to whether teeth were still in situ after up to 26 years or had been extracted

membrane types were not followed anymore, particularly as none of the three original studies had found significant differences in clinical parameters between the respective membrane types investigated (Christgau et al., 1995, 1998, 2002). Instead, the focus of the present study was set on tooth survival and clinical long-term stability, independent of the respective type of barrier membrane used. Therefore, not the individual patient but the single surgical site was chosen as statistical unit for this study. Since patients contributed different numbers of defects, dependencies among the surgical sites in one patient cannot be excluded. The authors are aware of this problem, but accepted it in order to not further reduce the numbers of surgical sites for this long-term follow-up.

Tooth survival could be assessed in 102 surgical sites (in 50 patients), and clinical examinations were possible in 69 surgical sites (in 34 patients). Although the present study lacks an OFD control group, it reports the longest follow-up after GTR therapy with the largest number of re-examined surgical sites in the literature, so far.

4.1 | Compliance with SPT

Regular participation in a SPT programme is known to be crucial for long-term success of periodontal treatment (Axelsson & Lindhe, 1978; Axelsson, Nyström, & Lindhe, 2004; Mombelli, 2019) and particularly of regenerative periodontal therapy (Cortellini, Prato, & Tonetti, 1996; Cortellini & Tonetti, 2004). All patients included in this follow-up had participated in a strict SPT programme at the University Hospital within the first post-operative year. Due to the wide catchment area of the University Hospital Regensburg and the geographical context of the Oberpfalz Region, many patients subsequently preferred to attend their referring local dentists rather than to accept long distances and shoulder additional travel costs to reach Regensburg. Furthermore, the principal investigator, who had performed all surgical procedures (MC), left the University Hospital Regensburg in 2002, which may further have deteriorated patients' adherence, whereas Cortellini *et al.* showed that a high degree of SPT adherence can be achieved, if patients are treated by the same dentist over a long period of time (Cortellini *et al.*, 2017).

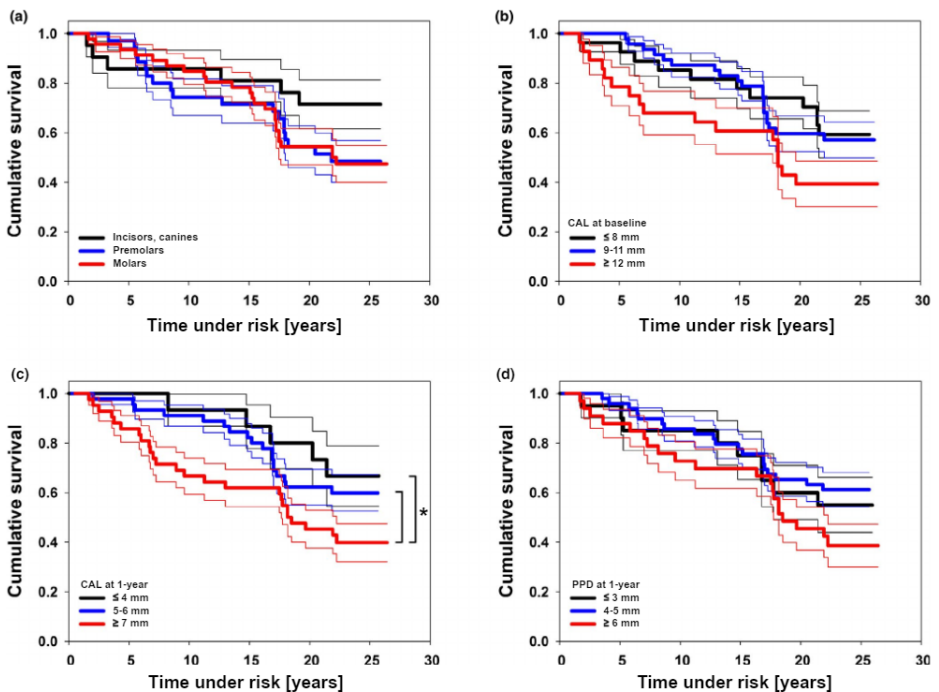


FIGURE 3 Results of tooth survival analysis: cumulative survival (thick lines) including 95% confidence limits (hairlines) of all surgical sites included in this study grouped according to tooth-related factors: tooth type (a), CAL at baseline (b), CAL at 1-year (c) and PPD at 1-year (d), irrespective of all other parameters. Asterisks depict statistically significant differences ($p < .05$) between survival curves

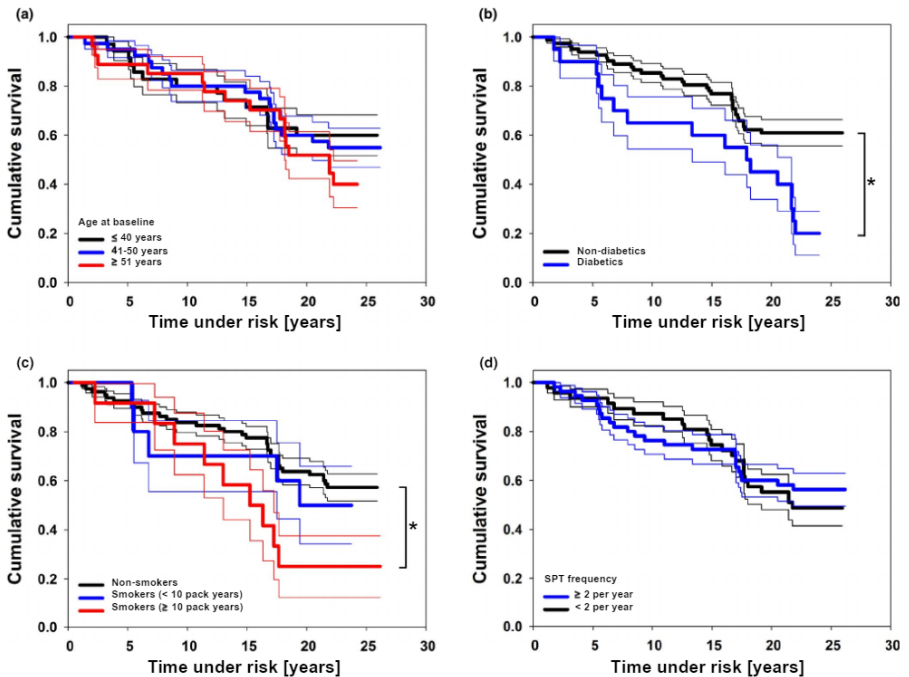


FIGURE 4 Results of tooth survival analysis: cumulative survival (thick lines) including 95% confidence limits (hairlines) of all surgical sites included in this study grouped according to patient-related factors: age at baseline (a), history of diabetes mellitus (b), smoking habits (c) and SPT frequency between 1 and up to 26 years (d), irrespective of all other parameters. Asterisks depict statistically significant differences ($p < .05$) between survival curves

All in all, only 53.9% of the surgical sites received at least two SPT appointments per year (including periodontal examinations and supra- and subgingival tooth cleaning) over the whole examination period of up to 26 years. However, these data are at least partly based on the information provided by the patients. Although big efforts were made for a detailed and thorough questioning of the patients, the self-reported data could not be controlled and thus must be interpreted with some caution. Petsos *et al.* also described that their patients were not permanently kept in regular SPT during their 20-year follow-up (Petsos *et al.*, 2019). On the contrary, Cortellini *et al.* (2017) reported that their patients received SPT in a specialist practice with appointments every three months and that 41 out of 45 patients complied with this programme for more than 20 years. Such good compliance with SPT protocols is highly desirable after periodontal therapy, particularly following regenerative periodontal procedures such as GTR, but may not be generally realizable (Elangovan, 2016). Accordingly, two recent reviews pointed out that the adherence to SPT is highly variable with only

about 30% of the patients following the recommended SPT regimens in the long term (Amerio *et al.*, 2020; Echeverría, Echeverría, & Caffesse, 2019).

4.2 | Tooth survival analysis

As suggested by Hujuel *et al.*, true end points like tooth loss should be used for evaluating periodontal treatment approaches (Hujuel, Armitage, & Garcia, 2000). In this study, 52.9% of the initially heavily diseased teeth were still in situ at the follow-up examination up to 26 years after GTR therapy. This stands in marked contrast to Cortellini *et al.* who described that all teeth that had received GTR therapy were still in function after 20 years (Cortellini *et al.*, 2017) and to Petsos *et al.* who reported a 20-year tooth survival of about 79% in the sites treated with GTR (Petsos *et al.*, 2019). This difference may be attributed to several factors: as outlined above, only about half of the defects included here received SPT with at least two regular

TABLE 3 Papillary bleeding index (PBI), gingival recession (REC), probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) at all surgical sites at baseline, after 1 year and after up to 26 years as well as the respective changes in gingival recession (REC), probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) at the surgical sites for the time intervals baseline–1 year, baseline–up to 26 years, and 1 year–up to 26 years, and vertical relative attachment gain (V-RAG) for the time intervals baseline–1 year and baseline–up to 26 years

	Extracted																							
	In situ			PPD [mm]			CAL [mm]			PBI [score]			REC [mm]			PPD [mm]			CAL [mm]					
	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)		
Baseline	43 ^h	1	54	1.5 ^{h,g}	54	8 ^{h,b}	54	9 ^{a,b}	37 ⁿ	2	48	2 ^g	48	2 ^g	48	9 ^a	48	10 ^a	48	7 ^a	48	7 ^a	48	7 ^a
1 year	43 ^h	1	54	2 ^{c,g}	54	4 ^{a,g}	54	6 ^{a,c,g}	37 ⁿ	1	48	2 ^g	48	2 ^g	48	5 ^{a,g}	48	7 ^{a,g}	48	5 ^{a,g}	48	5 ^{a,g}	48	7 ^{a,g}
≤26 years	43	1	43	3 ^{b,c}	41 ^a	4 ^b	41 ^a	7 ^{b,c}	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
				(2; 4)	(3; 6)	(3; 6)	(5; 8)	(5; 8)																
	Δ REC [mm]			Δ PPD [mm]			Δ CAL [mm]			V-RAG [%]			Δ REC [mm]			Δ PPD [mm]			Δ CAL [mm]			V-RAG [%]		
	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)	n	Median (1st; 3rd quartile)
	54	0 ^{d,e}	54	4 ^e	54	4 ^e	54	66.7	48	0	48	3	48	3	48	3	48	3	48	3	48	3	48	60
Baseline–1 year				(-1; 0)		(3; 5)		(50; 80)																(35; 75)
Baseline–≤26 years				-2 ^{d,f}	41 ^a	3 ^f	41 ^a	57.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
1 year–≤26 years				-3; -1)	(3; 6)	(2; 5)	(36.7; 75)																	
1 year–≤26 years				-1 ^f	41 ^a	0 ^f	41 ^a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
1 year–≤26 years				(-2; -1)	(-1; 2)	(-2; 0)																		

Abbreviation: n, number of surgical sites.

^aStatistically significant difference between baseline and 1 year ($p \leq .05$).

^bStatistically significant difference between baseline and ≤ 26 years ($p \leq .05$).

^cStatistically significant difference between 1 year and ≤ 26 years ($p \leq .05$).

^dStatistically significant difference between (baseline–1 year) and (baseline–≤26 years); $p \leq .05$.

^eStatistically significant difference between (baseline–1 year) and (1 year–≤26 years); $p \leq .05$.

^fStatistically significant difference between (baseline–≤26 years) and (1 year–≤26 years); $p \leq .05$.

^gStatistically significant difference between in situ and extracted ($p \leq .05$).

^hIn 11 teeth from one study (Christgau et al., 1995), no PBI was recorded at baseline and after 1 year.

ⁱOne patient contributing two defects refused measurement of PPD, CAL and PPD.

recall appointments per year over the whole study period. The lack of a clear association between tooth loss and irregular SPT participation found here may be attributed to the at least partially self-reported data from the patients and a potentially insufficient quality of SPT provided by the referring dentists which both could not be controlled by the investigators. Accordingly, tooth survival was found slightly higher for patients who continuously received SPT at the University Hospital, which did not reach the level of statistical significance (data not shown). Therefore, besides the fact that teeth with very deep defects were treated, the consistent loss of teeth observed in this study may be at least partly attributed to the irregular and probably insufficient SPT over this long study period.

Another aspect may be the higher proportion of molars (46.2%) in the present study as compared to both other studies (about 11% or 32% of teeth treated with GTR for Cortellini et al. (2017) or Petsos et al. (2019), respectively). Accordingly, when evaluating tooth survival with regard to the site-specific factor tooth type and CAL at baseline, there was a trend for higher tooth loss in premolars and molars and defects with higher CAL at baseline. Helal et al. also reported significantly higher risk of tooth loss for molars (odds ratio (OR): 4.22, 95% confidence intervals (CI): 2.12–8.39) and teeth with high PPD (OR: 3.19; 95% CI: 1.7–5.98) in their systematic review on predictors of tooth loss in periodontitis patients (Helal et al., 2019). Multi-rooted teeth may be, in general, more prone to periodontal disease due to potential furcation involvement, but also may have higher risk for endodontic complications and may be more heavily restored as compared to single-rooted teeth (Helal et al., 2019). When stratifying according to the 1-year data, we also found significantly less tooth survival in teeth still showing CAL \geq 7 mm and a tendency for less tooth survival in teeth with a residual PPD \geq 6 mm after 1 year. Thus, surgical sites which did not optimally respond to GTR therapy and still exhibited persistent pockets 1 year after surgery had a higher risk for tooth loss.

When evaluating tooth survival according to patient-related factors, we found significantly more tooth loss in patients with diabetes and in smokers with a history of at least 10 pack-years. This also is consistent with Helal et al. who reported significantly higher risk of tooth loss for smokers (OR: 1.98; 95% CI: 1.58–2.48) and diabetics (OR: 1.8; 95% CI: 1.26–2.57). Smoking and diabetes are known as important risk factors for onset and progression of periodontitis (Knight, Liu, Seymour, Faggion, & Cullinan, 2016; Kocher, König, Borgnakke, Pink, & Meisel, 2018; Ryder, Couch, & Chaffee, 2018) and have also been included as grade modifiers in the new classification of periodontal diseases (Papapanou et al., 2018). There was also a slight trend for higher tooth loss in patients with an age of at least 51 years at baseline. Age has been shown to be a constant risk factor for tooth loss in general, particularly due to an impaired ability to manage oral hygiene properly with increasing age (Grönbeck Lindén, Hägglin, Gahnberg, & Andersson, 2017). With respect to the present study, this seems reasonable given the fact that patients aged 51 at baseline have now reached their mid-70s.

Interestingly, we found that, if a GTR-treated tooth was still in situ, it was accompanied by significantly more residual teeth in the

respective patient (median 25 teeth) as compared to sites, where the GTR-treated tooth was already lost (median 12 teeth). Since many patients returned to their referring dentists after the 1-year follow-up, the reasons for extractions are not transparent and may be very subjective according to the approach of the respective general practitioner.

4.3 | Clinical examinations

As discussed above, a strongly reduced statistical power due to non-avoidable drop outs up to 26 years after GTR therapy impeded sufficient comparisons between the distinct types of barrier membranes. Therefore, the original split-mouth design of the included studies was left for a joint analysis of all defects. The median CAL gain obtained 1 year after periodontal surgery measured 4.0 mm for defects found still in situ after up to 26 years and 3.0 mm for defects that had been extracted in the meanwhile. These results are in line with those from previous studies on GTR therapy in intra-bony defects (Murphy & Gunsolley, 2003). For teeth still in situ after up to 26 years, the median CAL gain was 3.0 mm as compared to baseline. Interestingly, there was no new median CAL loss between the 1-year examination and this follow-up. However, this finding must be interpreted with some caution because only a selection of "successful" teeth could be re-examined after up to 26 years. The large part of failing teeth (probably showing CAL loss) was already extracted before this follow-up examination. Petsos et al. (2019) recently reported a mean CAL loss of 0.53 mm only between their 1-year and their 20-year examination. Likewise, Cortellini et al. found mean new CAL losses of 0.1 mm or 0.5 mm between 1 and 20 years, depending on the surgical technique used (modified papilla preservation technique or access flap, respectively).

5 | CONCLUSIONS

Up to 26 years following GTR therapy, 52.9% of the treated teeth were still found in situ. The loss of 47.1% of the treated teeth may be at least partially attributed to the irregular and probably insufficient SPT. Diabetic patients and individuals with smoking history of at least 10 pack-years showed statistically significant worse tooth survival, while there were also trends for worse tooth survival for premolars and molars as well as for defects with baseline CAL \geq 12 mm. Teeth that were found still in situ after up to 26 years exhibited no new median CAL loss as compared to the 1-year follow-up.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

ORCID

Fabian Cieplik  <https://orcid.org/0000-0002-1750-7380>

REFERENCES

- Amerio, E., Mainas, G., Petrova, D., Tarrida, L. G., Nart, J., & Monje, A. (2020). Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 81–100. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13204>
- Axelsson, P., & Lindhe, J. (1978). Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 5, 133–151. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1978.tb01914.x>
- Axelsson, P., Nyström, B., & Lindhe, J. (2004). The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 31, 749–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x>
- Bashutski, J., Oh, T.-J., Chan, H.-L., & Wang, H.-L. (2011). Guided tissue regeneration: A decision-making model. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 13, 48–57.
- Bellibasakis, G. N., & Bostanci, N. (2017). Periodontal Pathogenesis: Conclusions and Future Directions. In N. Bostanci, & G. N. Bellibasakis (Eds.), *Pathogenesis of periodontal diseases*. Cham, Switzerland: Springer.
- Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- Christgau, M., Bader, N., Felden, A., Gradi, J., Wenzel, A., & Schmalz, G. (2002). Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanone (PDS) membrane. A 24-month split-mouth study. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 710–723. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2002.290808.x>
- Christgau, M., Bader, N., Schmalz, G., Hiller, K.-A., & Wenzel, A. (1998). GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes: 12-month results. *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 499–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02479.x>
- Christgau, M., Schmalz, G., Reich, E., & Wenzel, A. (1995). Clinical and radiographical split-mouth-study on resorbable versus non-resorbable GTR-membranes. *Journal of Clinical Periodontology*, 22, 306–315. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00153.x>
- Christgau, M., Schmalz, G., Wenzel, A., & Hiller, K.-A. (1997). Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes: 30-month results. *Journal of Clinical Periodontology*, 24, 17–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb01179.x>
- Cieplik, F., Tabenski, L., Hiller, K.-A., Schmalz, G., Buchalla, W., & Christgau, M. (2018). Influence of autogenous platelet concentrate on combined GTR/graft therapy in intrabony defects: A 13-year follow-up of a randomized controlled clinical split-mouth study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 382–391. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12855>
- Cortellini, P., Buti, J., Pini Prato, G., & Tonetti, M. S. (2017). Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: Tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, 58–66. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12638>
- Cortellini, P., Prato, G. P. P., & Tonetti, M. S. (1996). Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 23, 106–111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00542.x>
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2000). Focus on intrabony defects: Guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000, 22, 104–132. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220108.x>
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2004). Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *Journal of Periodontology*, 75, 672–678. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.5.672>
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontology* 2000, 68, 282–307. <https://doi.org/10.1111/prd.12048>
- Echeverria, J. J., Echeverria, A., & Caffesse, R. G. (2019). Adherence to supportive periodontal treatment. *Periodontology* 2000, 79, 200–209. <https://doi.org/10.1111/prd.12256>
- Elangovan, S. (2016). Treatment of select intrabony defects by periodontal regeneration could be cost-effective long term in compliant patients. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 16, 243–245. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2016.11.004>
- Grönbeck Lindén, I., Hägglin, C., Gahnberg, L., & Andersson, P. (2017). Factors affecting older persons' ability to manage oral hygiene: A qualitative study. *JDR Clinical & Translational Research*, 2, 223–232. <https://doi.org/10.1177/2380084417709267>
- Helal, O., Göstemeier, G., Krois, J., Fawzy El Sayed, K., Graetz, C., & Schwendicke, F. (2019). Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 699–712. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13118>
- Hujoel, P. P., Armitage, G. C., & Garcia, R. I. (2000). A perspective on clinical significance. *Journal of Periodontology*, 71, 1515–1518. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.9.1515>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392, 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Kao, R. T., Nares, S., & Reynolds, M. A. (2015). Periodontal regeneration – intrabony defects: A systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86, 577–104. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130685>
- Karring, T., Nyman, S., Gottlow, J., & Laurell, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontology* 2000, 1, 26–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M., & Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 71, 22–51. <https://doi.org/10.1111/prd.12110>
- Kocher, T., König, J., Borgnakke, W. S., Pink, C., & Meisel, P. (2018). Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology* 2000, 78, 59–97. <https://doi.org/10.1111/prd.12235>
- Lange, D. E., Plagmann, H. C., Eenboom, A., & Promesberger, A. (1977). Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 32, 44–47.
- Larsson, L., Decker, A. M., Nibali, L., Pilipchuk, S. P., Berglundh, T., & Giannobile, W. V. (2016). Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Dental Research*, 95, 255–266. <https://doi.org/10.1177/0022034515618887>
- Mombelli, A. (2019). Maintenance therapy for teeth and implants. *Periodontology* 2000, 79, 190–199. <https://doi.org/10.1111/prd.12255>
- Murphy, K. G., & Gunsolley, J. C. (2003). Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8, 266–302. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.266>
- Nickles, K., Ratka-Krüger, P., Neukranz, E., Raetzke, P., & Eickholz, P. (2009). Open flap debridement and guided tissue regeneration after 10 years in intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 976–983. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01474.x>

- Nygaard-Østby, P., Bakke, V., Nesdal, O., Susin, C., & Wikesjö, U. M. E. (2010). Periodontal healing following reconstructive surgery: Effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized-controlled trial 10-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 37, 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01532.x>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S162–S170.
- Petsos, H., Ratka-Krüger, P., Neukranz, E., Raetzke, P., Eickholz, P., & Nickles, K. (2019). Infrabony defects 20 years after open flap debridement and guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 552–563. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13110>
- Pretzl, B., Kim, T. S., Holle, R., & Eickholz, P. (2008). Long-term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. IV. A case series of infrabony defects after 10 years. *Journal of Periodontology*, 79, 1491–1499. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070571>
- Pretzl, B., Kim, T. S., Steinbrenner, H., Dörfer, C., Himmer, K., & Eickholz, P. (2009). Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers III 10-year results in infrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 349–356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01378.x>
- Reynolds, M. A., Kao, R. T., Camargo, P. M., Caton, J. G., Clem, D. S., Fiorellini, J. P., ... Nevins, M. L. (2015). Periodontal regeneration - intrabony defects: A consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86, S105–S107. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140378>
- Ryder, M. I., Couch, E. T., & Chaffee, B. W. (2018). Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient. *Periodontology 2000*, 78, 30–46. <https://doi.org/10.1111/prd.12229>
- Sallum, E. A., Ribeiro, F. V., Ruiz, K. S., & Sallum, A. W. (2019). Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 79, 22–55. <https://doi.org/10.1111/prd.12246>
- Saxer, U. P., & Mühlemann, H. R. (1975). Motivation und Aufklärung. *Schweizer Monatsschrift Für Zahnmedizin*, 85, 905.
- Sculean, A., Kiss, A., Miliuskaite, A., Schwarz, F., Arweiler, N. B., & Hannig, M. (2008). Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 817–824. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01295.x>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Wu, Y.-C., Lin, L.-K., Song, C.-J., Su, Y.-X., & Tu, Y.-K. (2017). Comparisons of periodontal regenerative therapies: A meta-analysis on the long-term efficacy. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, 511–519. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12715>

How to cite this article: Cieplik F, Ihlenfeld I, Hiller K-A, et al. Tooth survival and clinical outcomes up to 26 years after guided tissue regeneration therapy in deep intra-bony defects: Follow-up investigation of three randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2020;00:1–12. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13302>

8 Anhang

Untersuchung des Langzeiterfolgs nach GTR-Therapie



Pat.-Nr.: _____

OP-Zähne: _____

Datum: _____

Untersucher: _____

Allgemeine Anamnese

Allgemeinerkrankungen:

Medikamente:

Diabetes? Typ: _____
Seit wann? _____
HbA_{1c}-Wert _____

Nikotinabusus?
Seit wann? _____ Während OP? _____
Wie viel? _____ Wann aufgehört? _____
pack years _____

Unterstützende Parodontitis-Therapie (UPT, „Recall“)

Im Haus? _____

Bei Hauszahnarzt? _____

Wie oft? _____

Unterschrift des Untersuchers: _____

Untersuchung des Langzeiterfolgs nach GTR-Therapie



Pat.-Nr.: _____
OP-Zähne: _____

Datum: _____
Untersucher: _____

Zahn _____	bukkal			oral		
	mb	b	db	mo	o	do
REC						
PPD						
BOP	%					
PBI am OP-Zahn						
Lockerungsgrad						
Furkationsbefall						
Fotodoku erfolgt?						
Rö erfolgt?	<input type="checkbox"/> Zahnfilm			<input type="checkbox"/> OPG		<input type="checkbox"/> altes Bild (vom _____)
Bemerkung: _____						
Zahn extrahiert?	Grund: <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> PRO <input type="checkbox"/> Caries/Endo <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/> k.A.					
	Wann?					
	Wo?					

GTR-Datum: _____
In situ: _____
Alter bei OP: _____

Zahn _____	bukkal			oral		
	mb	b	db	mo	o	do
REC						
PPD						
BOP	%					
PBI am OP-Zahn						
Lockerungsgrad						
Furkationsbefall						
Fotodoku erfolgt?						
Rö erfolgt?	<input type="checkbox"/> Zahnfilm			<input type="checkbox"/> OPG		<input type="checkbox"/> altes Bild (vom _____)
Bemerkung: _____						
Zahn extrahiert?	Grund: <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> PRO <input type="checkbox"/> Caries/Endo <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/> k.A.					
	Wann?					
	Wo?					

GTR-Datum: _____
In situ: _____
Alter bei OP: _____

Unterschrift des Untersuchers: _____

Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Buchalla

Dr. Fabian Cieplik

Telefonnummer: 0941 944-6163

Sekretariat: 0941 944-6024

Fax: 0941 944-6025

fabian.cieplik@ukr.de

Patienten-Name (Aufkleber)

„Untersuchung des Langzeiterfolgs nach GTR-Therapie bei intraossären parodontalen Defekten“

Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden von einem unserer zahnärztlichen Kollegen telefonisch kontaktiert, da wir bei Ihnen eine Nachuntersuchung der zwischen 1990 und 2002 von Herrn Prof. Dr. Michael Christgau im Rahmen klinischer Studien an einzelnen Zähnen mit Knochendefekten durchgeführten parodontalchirurgischen Eingriffe zur GTR-Therapie durchführen wollen. Dieses Schreiben dient dazu, Sie über das Ziel und die Durchführung der Nachuntersuchungen zu informieren. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, dieses Dokument zu lesen, und fragen Sie gerne bei etwaigen Unklarheiten nach.

Die GTR-Therapie ist eine etablierte parodontalchirurgische Behandlungsmethode. In der aktuellen Literatur gibt es allerdings relativ wenige Studien zum klinischen Langzeiterfolg nach GTR-Therapie (Nachuntersuchung nach Zeiträumen >10 Jahren). Daher sind Daten aus Nachuntersuchungen mit längeren Beobachtungszeiträumen von großer Bedeutung, um den Langzeiterfolg dieser Therapie beurteilen zu können.

Einschlusskriterien für potenzielle Teilnehmer:

- Teilnahme an einer der in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie beschriebenen prospektiven klinischen Studien zur GTR bei intraossären parodontalen Defekten (Studienleiter: Prof. Dr. Michael Christgau)
- Schriftliche Einwilligungserklärung nach detaillierter Erklärung von Ablauf der Nachuntersuchungen und des Ziels der Studie
- Keine schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen

Klinische Nachuntersuchung:

Die Gesamtdauer der klinischen Nachuntersuchung beträgt etwa 30 Minuten. Es werden klinische Untersuchungen durchgeführt, wie sie auch in der unterstützenden Parodontitistherapie (UPT; „Recall“) üblicherweise durchgeführt werden, wie z.B. die Erhebung von Indizes zur Beurteilung der kurzfristigen wie auch der langfristigen Mundhygiene im gesamten Gebiss sowie Messung der Taschentiefen, des Zahnfleischrückgangs sowie des Entzündungsgrads an den damals operierten Zähnen. Bei entsprechender Indikation sowie mit Ihrer Zustimmung können zusätzlich auch Röntgenaufnahmen erfolgen. Die Nachuntersuchung ist schmerzfrei. Für Sie besteht dabei keinerlei gesundheitliches Risiko. Alle klinischen Daten werden pseudonymisiert und mit Codes versehen.

Als Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme an dieser Studie bieten wir Ihnen an, dass im Rahmen des Nachuntersuchungstermins kostenfrei eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt wird.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Bei weitergehenden Fragen steht Ihnen der betreuende Zahnarzt Dr. Fabian Cieplik gerne jederzeit zur Verfügung. Sie erreichen uns über eine der oben angegebenen Telefonnummern.

Bemerkungen zum Aufklärungsgespräch:

Datum

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

Datum

Unterschrift der Patientin / des Patienten

Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Buchalla

Patienten-Name (Aufkleber)

Dr. Fabian Cieplik

Telefonnummer: 0941 944-6163

Sekretariat: 0941 944-6024

Fax: 0941 944-6025

fabian.cieplik@ukr.de

Patienteneinwilligung

Hiermit willige ich

_____ (Name, Vorname)

_____ (Geburtsdatum)

_____ (Adresse)

_____ (Code-Nummer)

in die Teilnahme an der Studie

„Untersuchung des Langzeiterfolgs nach GTR-Therapie bei intraossären parodontalen Defekten“

ein,

bei welcher im Rahmen eines Termins in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie eine Nachuntersuchung der zwischen 1990 und 2002 von Herrn Prof. Dr. Michael Christgau im Rahmen klinischer Studien an einzelnen Zähnen mit Knochendefekten durchgeführten parodontalchirurgischen Eingriffe zur GTR-Therapie erfolgt (Gesamtdauer: ca. 30 Minuten).

Es werden klinische Untersuchungen durchgeführt, wie sie auch in der unterstützenden Parodontistherapie (UPT; „Recall“) üblicherweise durchgeführt werden, wie z.B. die Erhebung von Indizes zur Beurteilung der kurzfristigen wie auch der langfristigen Mundhygiene im gesamten Gebiss sowie Messung der Taschentiefen, des Zahnfleischrückgangs sowie des Entzündungsgrads an den damals operierten Zähnen (Testzähne). Die klinische Untersuchung ist schmerzfrei und es besteht dabei keinerlei gesundheitliches Risiko. Zusätzlich werden bei entsprechender Indikation und mit meinem Einverständnis Röntgenaufnahmen der Testzähne durchgeführt.



Alle klinischen Daten werden pseudonymisiert und mit einem Code versehen. Dadurch wird gewährleistet, dass im Rahmen der Auswertung und Veröffentlichung der Studienergebnisse keine Rückschlüsse auf meine Identität möglich sind.

Ort, Datum _____

Unterschrift des Patienten _____

Das Aufklärungsgespräch hat geführt (Name des Studienarztes in Druckschrift):

Erklärung des aufklärenden Zahnarztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Patienten/in am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort, Datum _____

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes _____

9 Literaturverzeichnis

- 1 Amerio, E., Mainas, G., Petrova, D., Tarrida, L. G., Nart, J., and Monje, A. (2020). Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 47, 81–100.
- 2 Axelsson, P., and Lindhe, J. (1978). Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.* 5, 133–151.
- 3 Axelsson, P., Nyström, B., and Lindhe, J. (2004). The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.* 31, 749–757.
- 4 Bashutski, J., Oh, T.-J., Chan, H.-L., and Wang, H.-L. (2011). Guided tissue regeneration: a decision-making model. *J. Int. Acad. Periodontol.* 13, 48–57.
- 5 Bostanci, N., and Belibasakis, G. N. (2017). *Pathogenesis of Periodontal Diseases*. eds. N. Bostanci and G. N. Belibasakis Cham: Springer.
- 6 Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., and Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J. Clin. Periodontol.* 43, 333–344.
- 7 Christgau, M., Bader, N., Felden, A., Gradl, J., Wenzel, A., and Schmalz, G. (2002). Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanon (PDS) membrane. A 24-month split-mouth study. *J. Clin. Periodontol.* 29, 710–723.
- 8 Christgau, M., Bader, N., Schmalz, G., Hiller, K.-A., and Wenzel, A. (1998). GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes: 12-month results. *J. Clin. Periodontol.* 25, 499–509.
- 9 Christgau, M., Schmalz, G., Reich, E., and Wenzel, A. (1995). Clinical and radiographical split-mouth-study on resorbable versus non-resorbable GTR-membranes. *J. Clin. Periodontol.* 22, 306–315.

- 10 Christgau, M., Schmalz¹, G., Wenzel, A., and Hiller, K.-A. (1997). Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes: 30-month results. *J. Clin. Periodontol.* 24, 17–27.
- 11 Cieplik, F., Tabenski, L., Hiller, K.-A., Schmalz, G., Buchalla, W., and Christgau, M. (2018). Influence of autogenous platelet concentrate on combined GTR/graft therapy in intrabony defects: a 13-year follow-up of a randomized controlled clinical split-mouth study. *J. Clin. Periodontol.* 45, 382–391.
- 12 Cortellini, P., and Tonetti, M. S. (2000). Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol.* 2000 22, 104–132.
- 13 Cortellini, P., and Tonetti, M. S. (2004). Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *J. Periodontol.* 75, 672–678.
- 14 Cortellini, P., and Tonetti, M. S. (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol.* 2000 68, 282–307.
- 15 Cortellini, P., Buti, J., Pini Prato, G., and Tonetti, M. S. (2017). Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *J. Clin. Periodontol.* 44, 58–66.
- 16 Cortellini, P., Prato, G. P. P., and Tonetti, M. S. (1996). Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J. Clin. Periodontol.* 23, 106–111.
- 17 Echeverría, J. J., Echeverría, A., and Caffesse, R. G. (2019). Adherence to supportive periodontal treatment. *Periodontol.* 2000 79, 200–209.
- 18 Elangovan, S. (2016). Treatment of Select Intrabony Defects by Periodontal Regeneration Could Be Cost-effective Long Term in Compliant Patients. *J. Evid. Based Dent. Pract.* 16, 243–245.
- 19 Grönbeck Lindén, I., Hägglin, C., Gahnberg, L., and Andersson, P. (2017). Factors Affecting Older Persons' Ability to Manage Oral Hygiene: A Qualitative Study. *JDR Clin. Trans. Res.* 2, 223–232.

- 20 Helal, O., Göstemeyer, G., Krois, J., Sayed, El, K. F., Graetz, C., and Schwendicke, F. (2019). Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 46, 699–712.
- 21 Hujoel, P. P., Armitage, G. C., and García, R. I. (2000). A perspective on clinical significance. *J. Periodontol.* 71, 1515–1518.
- 22 James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., et al. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392, 1789–1858.
- 23 Kao, R. T., Nares, S., and Reynolds, M. A. (2015). Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 86, S77–104.
- 24 Karring, T., Nyman, S., Gottlow, J., and Laurell, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration--animal and human studies. *Periodontol.* 2000 1, 26–35.
- 25 Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., and Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17038.
- 26 Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M., and Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol.* 2000 71, 22–51.
- 27 Kocher, T., König, J., Borgnakke, W. S., Pink, C., and Meisel, P. (2018). Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol.* 2000 78, 59–97.
- 28 Lange, D. E., Plagmann, H. C., Eenboom, A., and Promesberger, A. (1977). [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 32, 44–47.
- 29 Larsson, L., Decker, A. M., Nibali, L., Pilipchuk, S. P., Berglundh, T., and Giannobile, W. V. (2016). Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J. Dent. Res.* 95, 255–266.

- 30 Mombelli, A. (2019). Maintenance therapy for teeth and implants. *Periodontol. 2000* 79, 190–199.
- 31 Murphy, K. G., and Gunsolley, J. C. (2003). Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann. Periodontol.* 8, 266–302.
- 32 Nickles, K., Ratka-Krüger, P., Neukranz, E., Raetzke, P., and Eickholz, P. (2009). Open flap debridement and guided tissue regeneration after 10 years in infrabony defects. *J. Clin. Periodontol.* 36, 976–983.
- 33 Nygaard-Østby, P., Bakke, V., Nesdal, O., Susin, C., and Wikesjö, U. M. E. (2010). Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized-controlled trial 10-year follow-up. *J. Clin. Periodontol.* 37, 366–373.
- 34 Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 45, S162–S170.
- 35 Petsos, H., Ratka-Krüger, P., Neukranz, E., Raetzke, P., Eickholz, P., and Nickles, K. (2019). Infrabony defects 20 years after open flap debridement and guided tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.* 46, 552–563.
- 36 Pretzl, B., Kim, T. S., Holle, R., and Eickholz, P. (2008). Long-term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. IV. A case series of infrabony defects after 10 years. *J. Periodontol.* 79, 1491–1499.
- 37 Pretzl, B., Kim, T. S., Steinbrenner, H., Dörfer, C., Himmer, K., and Eickholz, P. (2009). Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers III 10-year results in infrabony defects. *J. Clin. Periodontol.* 36, 349–356.
- 38 Reynolds, M. A., Kao, R. T., Camargo, P. M., Caton, J. G., Clem, D. S., Fiorellini, J. P., et al. (2015). Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontol.* 86, S105–7.

- 39 Ryder, M. I., Couch, E. T., and Chaffee, B. W. (2018). Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient. *Periodontol. 2000* 78, 30–46.
- 40 Sallum, E. A., Ribeiro, F. V., Ruiz, K. S., and Sallum, A. W. (2019). Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. *Periodontol. 2000* 79, 22–55.
- 41 Saxer, U. P., and Mühlemann, H. R. (1975). Motivation und Aufklärung. *Schweiz Monatsschr. Zahnmed.* 85, 905.
- 42 Sculean, A., Kiss, A., Miliauskaitė, A., Schwarz, F., Arweiler, N. B., and Hannig, M. (2008). Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.* 35, 817–824.
- 43 Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., and Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J. Clin. Periodontol.* 44, 456–462.
- 44 Wu, Y.-C., Lin, L.-K., Song, C.-J., Su, Y.-X., and Tu, Y.-K. (2017). Comparisons of periodontal regenerative therapies: A meta-analysis on the long-term efficacy. *J. Clin. Periodontol.* 44, 511-519.

10 Danksagung

Beginnen möchte ich mit einem großen Dankeschön an alle Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser Folgestudie teilzunehmen. Danke für die Zeit, Offenheit und Interesse an der Forschung.

Danke an **Prof. Dr. Wolfgang Buchalla** für die Möglichkeit, diese Dissertation in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie Regensburg durchführen zu können.

Mein außerordentlicher Dank gilt **Priv.-Doz. Dr. Fabian Cieplik** für die Überlassung dieses Themas. Danke für das Vertrauen, die großartige Betreuung und die uneingeschränkte Erreichbarkeit. Die Zusammenarbeit am Patienten hätte nicht reibungsloser verlaufen können und die Unterstützung, die ich jederzeit genießen durfte war weit mehr als man hätte erwarten können. Auch **Dr. rer. nat. Karl-Anton Hiller** möchte ich nicht unerwähnt lassen, der mir unermüdlich zur Seite stand. Ohne sein Wissen und sein Erinnerungsvermögen an die nun doch schon länger zurückliegenden Studien, wäre diese Folgestudie sicherlich nicht möglich gewesen. Danke für die wertvolle Betreuung, ihr Engagement und die vielen Stunden vor ihren Bildschirmen. Danke an **Prof. Dr. Michael Christgau** für ihren Mut vor 26 Jahren, ihren Scharfsinn und ihre wertvolle Zeit.

Danke an das Team im Zentralarchiv für die ganz selbstverständliche Hilfestellung bei der Aktenrecherche, Röntgenbildsuche und sonstigen Fragen.

Ein großes Dankeschön an die Mitarbeiter der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie für die Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft.

Und zu guter Letzt ein Dankeschön von ganzem Herzen an meine Familie. Danke für den bedingungslosen Rückhalt, die Unterstützung, die Kritik, die

Kommasetzung. Ohne euch wäre mein Studium und auch diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

