

Rehabilitimi multidisciplinar i pacientit me periodontit të avancuar dhe defekt kockor në regjionin frontal maksilar

Multidisciplinary rehabilitation of a patient with advanced periodontitis and a bone defect in the maxillary anterior region

Sead Abazi¹, Marjan Petkov², Arian Daci², Fisnik Kasapi³, Artan Salii⁵, Argjentina Zendeli Abazi⁶

¹ Klinika Dentare Dentin, Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" në Shkup, Maqedonia e Veriut

² Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" në Shkup, ISHP Qendra Klinike Universitare Stomatologjike "Shën Pantelejmon", Shkup, Maqedonia e Veriut

³ Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" në Shkup, ISHP Qendra Klinike Universitare Stomatologjike "Shën Pantelejmon", Shkup, Maqedonia e Veriut

⁴ Klinika Dentare Dentin, Shkup, Maqedonia e Veriut

⁵ Klinika Dentare Art Dentis, Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" në Shkup, Maqedonia e Veriut

⁶ Klinika Dentare Ardent Da, Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" në Shkup, Maqedonia e Veriut

¹ Dentin, Dental Clinic, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia

² Cyril and Methodius University of Skopje, PHI University Dental Clinical Center "St. Pantelejmon", Skopje, North Macedonia

³ Cyril and Methodius University of Skopje, PHI University Dental Clinical Center "St. Pantelejmon", Skopje, North Macedonia

⁴ Dentin, Dental Clinic Skopje, North Macedonia

⁵ Art Dentis, Dental Clinic, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia

⁶ Ardent Da, Dental Clinic, Ss. Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia

Për korrespondencë For correspondence

Sead Abazi

sead.abazi93@gmail.com

ABSTRAKTI

Periodontiti i shoqëruar me defekte kockore vertikale në regjionin anterior paraqet një sfidë klinike dhe estetike. Qasja terapeutike në raste të tilla kërkon integrimin e disiplinave të shumta stomatologjike, përfshirë periodontologjinë, kirurgjinë orale dhe protetikën stomatologjike. Ky prezantim rasti vë në dukje rëndësinë e rigjenerimit të drejtuar kockor (GBR), augmentimin e indeve të buta dhe planifikimin e koordinuar të trajtimit multidisciplinor. Qëllimi i këtij punimi është të prezantoj menaxhimin klinik dhe rehabilitimin e pacientit me destruksion të avancuar periodontal.

Fjalët kyçe: periodontit, defekt kockor anterior, GBR, trajtim multidisciplinor.

Hyrje

Periodontiti i avancuar është një sëmundje inflamatore kronike që shkakton destruksion progresiv të aparatit mbështetës të dhëmbit, veçanërisht të kockës alveolare, duke ndikuar negativisht në funksionin mastikator, planifikimin e rehabilitimit protetik dhe rezultatin estetik. Sipas klasifikimit AAP/EFP të vitit 2017/2018 për sëmundjet periodontale dhe peri-implantare, vlerësimi i periodontitit duhet të bazohet jo vetëm në shkallën e humbjes kockore,

ABSTRACT

Periodontitis accompanied by vertical bone defects in the anterior region presents a complex clinical and aesthetic challenge. The therapeutic approach in such cases requires the integration of multiple dental disciplines, including periodontology, orthodontics, implantology, and prosthetic dentistry. This report provides an evidencebased overview supported by contemporary literature highlighting the significance of guided bone regeneration (GBR), soft-tissue augmentation, and coordinated interdisciplinary treatment planning. The objective is to outline the essential principles for restoring function, stability, and aesthetics in patients with advanced periodontal destruction of the frontal region.

Keywords: periodontitis, anterior bone defect, GBR, CTG, interdisciplinary therapy, implantology, orthodontics.

Introduction

Advanced periodontitis is a chronic inflammatory disease that causes progressive destruction of the tooth-supporting apparatus, particularly the alveolar bone, negatively affecting masticatory function, prosthetic rehabilitation planning, and aesthetic outcomes. According to the 2017/2018 AAP/EFP classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions, the assessment of periodontitis should

por edhe në stadin dhe gradën e sëmundjes, kompleksitetin klinik të rastit dhe nevojën për qasje multidisciplinare [1, 2]. Regjioni frontal maksilar paraqet një zonë me rëndësi të veçantë funksionale dhe estetike. Defektet kockore vertikale dhe horizontale në këtë regjion mund të shkaktojnë humbje të mbështetjes periodontale, alterim të margove gingivale, çrregullime fonetike dhe estetike, si dhe ulje të stabilitetit të restaurimeve protetike. Kur humbja e indeve të forta shoqërohet edhe me deficit të indeve të buta, planifikimi i rehabilitimit protetik bëhet më kompleks dhe kërkon vlerësim të kujdesshëm klinik dhe radiografik. Udhëzimet bashkëkohore për trajtimin e periodontitit të stadi IV theksojnë domosdoshmërinë e një qasjeje terapeutike të integruar, ku kontrolli i inflamacionit periodontal, procedurat rigjenerative, augmentimi i indeve të forta dhe të buta, si dhe rehabilitimi protetik koordinohen në mënyrë të planifikuar për të arritur stabilitet biologjik, funksional dhe estetik afatgjatë [3]. Në rastet me volum të pamjaftueshëm të kreshtës alveolare, augmentimi kockor dhe rigjenerimi i udhëhequr i kockës përbëjnë qasje të rëndësishme terapeutike për rikonstruksionin e defekteve kockore. Materialet kockore ksenogjene me origjinë bovine përdoren si matrica osteokonduktive, duke kontribuar në ruajtjen dhe rindërtimin e volumit kockor. Stabiliteti i graftit, përshtatja me morfologjinë e defektit dhe mbyllja pa tension e indeve të buta konsiderohen faktorë kyç për prognozën e trajtimit rigjenerues [4, 5]. Përveç materialeve kockore, përdorimi i membranave PRF paraqet një komponent biologjik shtesë në procedurat rigjenerative orale. PRF përmban një rrjet fibrine me trombocite dhe faktorë të rritjes, të cilët mund të kontribuojnë në përmirësimin e shërimit të indeve të buta dhe në mbështetjen e përgjigjes biologjike lokale [6]. Qëllimi i këtij përshkrimi rasti është të paraqesë rëndësinë e qasjes multidisciplinare në trajtimin e periodontitit të shoqëruar me resorbim të avancuar vertikal dhe horizontal të kockës alveolare në regjionin frontal maksilar, duke theksuar rolin e augmentimit kockor me material ksenogjen bovin të kombinuar me gjak autolog dhe membrana PRF, si dhe rehabilitimin protetik fiks në rikthimin e funksionit dhe estetikës.

Përshkrimi i rastit

Në vitin 2023, pacientja M.I. 45-vjeçare u paraqit në Klinikën e Protetikës pranë Qendrës Klinike Stomatologjike Universitare “Sveti Pantelejmon” në Shkup, me ankesa funksionale dhe estetike në regjionin frontal të maksilës. Pacientja kishte punime protetikore në dhëmbët frontalë maksilar, të shoqëruara me resorbim të theksuar të kreshtës alveolare, që vërehej klinikisht në pamjen frontale dhe laterale intraorale (**Figura 1, Figura 2**). Vlerësimi klinik evidentoi deficit të theksuar të indeve të forta dhe të buta në regjionin frontal maksilar, duke

be based not only on the extent of bone loss but also on the stage and grade of the disease, the clinical complexity of the case, and the need for a multidisciplinary approach [1, 2]. The maxillary anterior region represents an area of particular functional and aesthetic importance. Vertical and horizontal bone defects in this region may result in loss of periodontal support, alteration of gingival margins, phonetic and aesthetic impairments, as well as reduced stability of prosthetic restorations. When hard tissue loss is accompanied by a soft tissue deficiency, prosthetic rehabilitation planning becomes more complex and requires careful clinical and radiographic evaluation. Contemporary guidelines for the treatment of Stage IV periodontitis emphasize the necessity of an integrated therapeutic approach in which periodontal inflammation control, regenerative procedures, hard and soft tissue augmentation, and prosthetic rehabilitation are coordinated in a structured manner to achieve long-term biological, functional, and aesthetic stability [3]. In cases with insufficient alveolar ridge volume, bone augmentation and guided bone regeneration represent important therapeutic approaches for the reconstruction of osseous defects. Bovine-derived xenogeneic bone graft materials are widely used as osteoconductive matrices, contributing to the preservation and reconstruction of bone volume. Graft stability, adaptation to the morphology of the defect, and tension-free soft tissue closure are considered key factors influencing the prognosis of regenerative treatment [4, 5]. In addition to bone graft materials, the use of platelet-rich fibrin (PRF) membranes represents an additional biological component in oral regenerative procedures. PRF contains a fibrin network enriched with platelets and growth factors that may contribute to improved soft tissue healing and support the local biological response [6]. The aim of this case report is to present the importance of a multidisciplinary approach in the management of periodontitis associated with advanced vertical and horizontal resorption of the alveolar bone in the maxillary anterior region, highlighting the role of bone augmentation using bovine-derived xenogeneic graft material combined with autologous blood and PRF membranes, as well as fixed prosthetic rehabilitation, in restoring function and aesthetics.

Case Report

In 2023, a 45-year-old female patient (M.I.) came to the Department of Prosthodontics at the University Dental Clinical Center “Sveti Pantelejmon” in Skopje with functional and aesthetic complaints related to the maxillary anterior region. The patient had existing prosthetic restorations in the maxillary anterior teeth, accompanied by pronounced alveolar ridge resorption, which was clinically evident on both frontal and lateral intraoral examination (**Figure 1, Figure 2**). Clinical assessment revealed a significant deficiency of both



Figura 1 Gjendja klinike fillestare, pamje frontale, ku vërehet deficit i theksuar i indeve të forta dhe të buta në regjionin frontal maksilar. **Figure 1** Initial clinical presentation, frontal view, demonstrating a pronounced deficiency of hard and soft tissues in the maxillary anterior region.



Figura 2 Gjendja klinike fillestare, pamje laterale, me humbje të konturit alveolar dhe komprometim estetik në regjionin frontal të maksilës. **Figure 2** Initial clinical presentation, lateral view, showing loss of alveolar ridge contour and aesthetic compromise in the maxillary anterior region.

e bërë të pamundur një rehabilitim protetik pa trajtim paraprak kirurgjikal dhe rigjenerues. Radiografia panoramike konfirmoi humbje të avancuar të kockës alveolare, me komponentë të resorbimit vertikal dhe horizontal në të njëjtën zonë (**Figura 3**). Në gusht të vitit 2023, pacientja iu nënshtrua ndërhyrjes kirurgjikale në regjionin frontal maksilar. Duke marrë parasysh volumin e pamjaftueshëm të kockës alveolare, gjatë së njëjtës seancë u realizua augmentimi i defektit kockor me Cerabone, material ksenogjen me origjinë bovine. Materiali augmentues u kombinua me gjak autolog për formimin e grafitit të tipit “sticky bone”, me qëllim përmirësimin e stabilitetit të grafitit, adaptimin më të mirë në morfologjinë e defektit dhe optimizimin e kushteve lokale për rigjenerim kockor (**Figura 4, Figura 5**).

Krahas materialit augmentues, u aplikuan membrana PRF si komponent biologjik mbështetës për procesin e shërimit dhe rigjenerimit të indeve. Pas adaptimit të graf-



Figura 3 Radiografia panoramike fillestare, ku vërehet resorbim i avancuar vertikal dhe horizontal i kockës alveolare në regjionin frontal maksilar. **Figure 3** Initial panoramic radiograph demonstrating advanced vertical and horizontal resorption of the alveolar bone in the maxillary anterior region.



Figura 4 Faza intraoperative gjatë augmentimit të defektit kockor në regjionin anterior maksilar. **Figure 4** Intraoperative view during augmentation of the bone defect in the maxillary anterior region.

hard and soft tissues in the maxillary anterior region, making prosthetic rehabilitation impossible without prior surgical and regenerative treatment. Panoramic radiography confirmed advanced alveolar bone loss, with both vertical and horizontal components of resorption present in the same area (**Figure 3**). In August 2023, the patient underwent surgical intervention in the maxillary anterior region. Considering the insufficient volume of the alveolar bone, bone augmentation of the defect was performed during the same surgical session using Cerabone®, a bovine-derived xenogeneic bone graft material. The grafting material was combined with autologous blood to create a “sticky bone” graft, aiming to improve graft stability, achieve better adaptation to the morphology of the defect, and optimize local conditions for bone regeneration (**Figure 4, Figure 5**).



Figura 5 Materiali augmentues i përgatitur për aplikim, duke përfshirë materialin ksenogjen bovin të kombinuar me gjak autolog dhe membranat PRF. **Figure 5** Augmentation material prepared for application, consisting of bovine-derived xenogeneic graft material combined with autologous blood and PRF membranes.



Figura 6 Radiografia panoramike pas fazës kirurgjikale, e përdorur për vlerësimin e ecurisë pas ndërhyrjes dhe planifikimin e rehabilitimit protetik. **Figure 6** Postoperative panoramic radiograph obtained after the surgical phase, used to assess healing progress and to plan the prosthetic rehabilitation.

tit dhe vendosjes së membranave, plaga kirurgjikale u mbyll me suturim adekuat, duke synuar stabilitet të mirë të indeve dhe shërim pa tension. Në kontrollin pasues, pas periudhës 3–4 mujore të shërimit, u konstatua gjendje klinike e favorshme në zonën e intervenuar, e karakterizuar nga përmirësimi i gjendjes së indeve të buta dhe regjionit të augmentuar. Këto parametra mundësuan vazhdimin e trajtimit protetik dhe përcaktimin e planit për mbylljen përfundimtare të defektit. Radiografia panoramike në këtë fazë u përdor për vlerësimin e ecurisë pas ndërhyrjes dhe planifikimin e rehabilitimit protetik (**Figura 6**).

Në fazën finale, pacientja u rehabilitua me restaurim protetik fiks në formë ure, me qëllim rikthimin e kontinuitetit të harkut maksillar, përmirësimin e funksionit masticator, stabilitetit okluzal dhe estetikës së regjionit frontal (**Figura 7, Figura 8**). Rehabilitimi protetik u realizua pas

In addition to the grafting material, platelet-rich fibrin (PRF) membranes were applied as a supportive biological component to enhance tissue healing and regeneration. Following graft adaptation and membrane placement, the surgical site was closed with appropriate suturing to ensure tissue stability and tension-free wound healing. At the follow-up examination, after a healing period of 3–4 months, a favorable clinical condition was observed in the treated area, characterized by improvement of the soft tissues and the augmented region. These findings enabled continuation of the prosthetic treatment and planning of the definitive closure of the defect. Panoramic radiography at this stage was used to evaluate post-operative healing and to facilitate prosthetic rehabilitation planning (**Figure 6**).

In the final treatment phase, the patient was rehabilitated with a fixed bridge prosthesis to restore the continuity of the maxillary arch and improve masticatory function, occlusal stability, and the aesthetics of the anterior region (**Figure 7, Figure 8**). Prosthetic rehabilitation was performed following



Figura 7 Rezultati klinik përfundimtar pas rehabilitimit protetik fiks, pamje laterale. **Figure 7** Final clinical outcome following fixed prosthetic rehabilitation, lateral view.



Figura 8 Rezultati klinik përfundimtar pas rehabilitimit protetik fiks, pamje frontale, me përmirësim të estetikës së buzëqeshjes. **Figure 8** Final clinical outcome following fixed prosthetic rehabilitation, frontal view, demonstrating improved smile aesthetics.

vlërësimit të stabilitetit të indeve dhe kushteve lokale të krijuara pas ndërhyrjes kirurgjikale. Radiografia panoramike përfundimtare dokumentoi gjendjen pas vendosjes së restaurimit protetik fik (Figura 9).

confirmation of tissue stability and favorable local conditions established after the surgical intervention. The final panoramic radiograph documented the clinical condition following placement of the fixed prosthetic restoration (Figure 9).



Figura 9 Radiografia panoramike përfundimtare pas vendosjes së restaurimit protetik fik. **Figure 9** Final panoramic radiograph following placement of the fixed prosthetic restoration.

Diskutimi

Kompleksiteti terapeutik i rehabilitimit të regjionit frontal maksilar në prani të periodontitit të avancuar, resorbimit të theksuar të kreshtës alveolare dhe deficitit të kombinuar të indeve të forta dhe të buta në zonën estetike ndikon drejtpërdrejt në arkitekturën gingivale, mbështetjen protetike, fonetikën dhe harmoninë e buzëqeshjes te pacienti [7]. Mungesa e volumit të mjaftueshëm kockor dhe deficit i indeve të buta e bëjnë më kompleks realizimin e një rehabilitimi protetik të menjëhershëm dhe afatgjatë, prandaj, rikonstruksioni kirurgjikal paraprak i kreshtës alveolare është i nevojshëm për optimizimin e kushteve biologjike, morfologjike dhe protetike. Të dhënat nga literatura theksojnë se ruajtja dhe rikonstruksioni i kreshtës alveolare pas humbjes së dhëmbëve kanë rëndësi të veçantë në zonën estetike, veçanërisht kur defekti shoqërohet me reduktim të konturës vestibulare dhe margos ginivale në regjionin frontal maksilar [8]. Në rastin tonë, përdorimi i materialit ksenogjen bovin, i kombinuar me gjak autolog për formimin e grafitit të tipit “sticky bone”, kishte për qëllim përmirësimin e kohezionit të materialit augmentues, stabilizimin e tij në zonën e defektit dhe përshtatjen më të mirë me morfologjinë e kreshtës alveolare. Në përputhje me parimet e rigjenerimit të drejtuar të kockës, suksesi i augmentimit varet nga stabiliteti mekanik i grafitit, angiogjeneza lokale, menaxhimi atraumatik i indeve të buta, mbyllja primare

Discussion

The therapeutic complexity of rehabilitating the maxillary anterior region in the presence of advanced periodontitis, severe alveolar ridge resorption, and combined hard and soft tissue deficiencies within the aesthetic zone directly affects gingival architecture, prosthetic support, phonetics, and smile harmony [7]. The lack of adequate bone volume and soft tissue deficiency complicates both immediate and long-term prosthetic rehabilitation. Therefore, prior surgical reconstruction of the alveolar ridge is necessary to optimize the biological, morphological, and prosthetic conditions. Evidence from the literature emphasizes that preservation and reconstruction of the alveolar ridge following tooth loss are of particular importance in the aesthetic zone, especially when the defect is associated with a reduction in the vestibular contour and gingival margin in the maxillary anterior region [8]. In the present case, the use of a bovine-derived xenogeneic graft material combined with autologous blood to create a “sticky bone” graft was intended to improve the cohesion of the grafting material, enhance its stability within the defect area, and facilitate better adaptation to the morphology of the alveolar ridge. In accordance with the principles of guided bone regeneration, the success of augmentation depends on graft mechanical stability, local angiogenesis, atraumatic soft tissue management, tension-free primary wound clo-

pa tension dhe kontrolli i faktorëve inflamatorë lokalë [9, 10]. Aplikimi i membranave PRF në këtë rast përfaqësoi një komponent biologjik ndihmës në procesin e shërimit post kirurgjikal. PRF mund të kontribuojë në përmirësimin e përgjigjes indore lokale, përshpejtimin e shërimit të indeve të buta dhe stabilizimin e ambientit biologjik të plagës. Megjithatë, efekti i saj në rigjenerimin kockor duhet të interpretohet si pjesë e një protokoli të kombinuar rigjenerues dhe jo si faktor i izoluar përcaktues. Në regjionin frontal maksilar, cilësia, trashësia dhe stabiliteti i indeve të buta mbeten faktorë të rëndësishëm për strukturën gingivale dhe integrimin estetik të restaurimit përfundimtar [11]. Pas periudhës 3–4 muajore të shërimit, përmirësimi i kushteve lokale dhe konsolidimi i indeve në regjionin e augmentuar mundësuan vazhdimin e fazës protetike, ku restaurimi protetik fiks në formë ure kontribuoi në rikthimin e kontinuitetit të harkut maksilar, përmirësimin e funksionit mastikator, stabilitetit okluzal, fonetikës dhe estetikës së regjionit frontal. Kombinimi i augmentimit kockor, mbështetjes biologjike me PRF dhe rehabilitimit protetik fiks mund të kontribuojë në arritjen e një rezultati funksional dhe estetik të favorshëm, me kusht që të sigurohet kontroll efektiv i pllakut bakterial, higjienë orale adekuate dhe monitorim klinik afatgjatë [12].

sure, and effective control of local inflammatory factors [9, 10]. The application of PRF membranes in this case represented an adjunctive biological component in the postoperative healing process. PRF may contribute to improving the local tissue response, accelerating soft tissue healing, and stabilizing the biological environment of the wound. However, its effect on bone regeneration should be interpreted as part of a combined regenerative protocol rather than as an isolated determining factor. In the maxillary anterior region, the quality, thickness, and stability of the soft tissues remain important determinants of gingival architecture and the aesthetic integration of the final restoration [11]. Following a healing period of 3–4 months, the improvement of local conditions and tissue consolidation within the augmented region enabled progression to the prosthetic phase. The fixed bridge restoration contributed to the restoration of maxillary arch continuity, improvement of masticatory function, occlusal stability, phonetics, and the aesthetics of the anterior region. The combination of bone augmentation, biological support with PRF, and fixed prosthetic rehabilitation may contribute to achieving a favorable functional and aesthetic outcome, provided that effective plaque control, adequate oral hygiene, and long-term clinical monitoring are maintained [12].

Literatura References

- [1] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(Suppl 20):S161.
- [2] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. 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*. 2018;45(Suppl 20):S170.
- [3] Herrera D, Sanz M, Kebschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*. 2022;49(Suppl 24):4–71.
- [4] Buser D, Urban I, Monje A, Kunrath MF, Dahlin C. Guided bone regeneration in implant dentistry: Basic principle, progress over 35 years, and recent research activities. *Periodontology* 2000. 2023;93(1):9–25.
- [5] Sanz-Sánchez I, Ortiz-Vigón A, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*. 2015;94(9 Suppl):1285–1425.
- [6] Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2017;21(6):1913–1927.
- [7] Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology* 2000. 2017;73(1):73–83.
- [8] Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23(Suppl 5):22–38.
- [9] Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sánchez I. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(Suppl 21):319–339.
- [10] Urban IA, Monje A. Guided bone regeneration in alveolar bone reconstruction. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2019;31(2):331–338.
- [11] Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE, Sanz-Sánchez I. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29(Suppl 15):32–49.
- [12] Manresa C, Sanz-Mirallés EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;1.