

Mohammad Alkilzy, Christian H. Splieth

Selbststrukturierende Peptide zur Kariesprävention und Behandlung von Initialkariesläsionen, ein Review*

Self-assembling peptides for caries prevention and treatment of initial carious lesions, a review

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

Die selbststrukturierenden Peptide bieten sichere, für die Patienten angenehme und effektive minimal-invasive Behandlungen von kariösen Initialläsionen.

Zusammenfassung: Der Übergang von der reparativen zur regenerativen Zahnmedizin reflektiert den aktuellen Trend in der Medizin und spiegelt die neue Erkenntnis wider, dass es sich bei Karies um eine chronische Krankheit handelt. Das selbststrukturierende Peptid P11-4 zeigt vielversprechende Ergebnisse in regenerativer biomimetischer Remineralisation von Initialkariesläsionen. Dieser Ansatz stellt eine sichere und annehmbare präventive und minimalinvasive Behandlungsmethode für Initialkaries bei Kindern und Jugendlichen dar. Weitere Studien sind empfohlen, um diesen neuen Ansatz in der Behandlung von Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation und eingebrochenen Kariesläsionen zu untersuchen.

Schlüsselwörter: P11-4; selbststrukturierende Peptide; Kariesprävention; minimalinvasive Behandlung; Kinderzahnheilkunde; biomimetische Remineralisation; Schmelzregeneration; Initialkaries; Curodont Repair

Abteilung für Kinderzahnheilkunde, Universität Greifswald, Fleischmannstr. 42, 17487 Greifswald; OA Priv.-Doz. Dr. Mohammad Alkilzy, Prof. Dr. Christian Splieth

*Deutsche Übersetzung der englischen Erstveröffentlichung Alkilzy M, Splieth CH: Self-assembling peptides for caries prevention and treatment of initial carious lesions, a review. Dtsch Zahnärztl Z Int 2020; 2: 21–25

Übersetzung aus dem Englischen: Yasmin Schmidt-Park

Zitierweise: Alkilzy M, Splieth CH: Selbststrukturierende Peptide zur Kariesprävention und Behandlung von Initialkariesläsionen, ein Review. Dtsch Zahnärztl Z 2020; 75: 97–102

Peer-reviewed article: eingereicht: 04.09.2019, revidierte Fassung akzeptiert: 30.10.2019

DOI.org/10.3238/dzz.2020.0097-0102

Self-assembling peptides for caries prevention and treatment of initial carious lesions, a review

Abstract: The shift from reparative to regenerative dentistry reflects the current trend in medicine and also mirrors the new understanding of caries as a chronic disease. Self-assembling peptide P11-4 showed promising results in the regenerative biomimetic remineralization of initial carious lesions. This approach may present safe and acceptable preventive and minimal invasive treatment for initial caries in children and adolescents. Further studies it is suggested to investigate this novel approach in treatment of molar incisor hypomineralization and cavitated carious lesions.

Keywords: P11-4; self-assembling peptide; caries prevention; minimal invasive treatment; pediatric dentistry; biomimetic remineralization; enamel regeneration; initial caries; Curodont Repair

Einleitung

Zahnkaries ist eine chronische, infektiöse, fortschreitende Krankheit, die mit initialem Verlust von Zahnmineralien beginnt und mit der Zeit bis hin zur vollständigen Zerstörung des Zahnes führt. Karies entsteht, wenn ein Ungleichgewicht zwischen Re- und Demineralisation an einer Stelle harter Zahnschubstanz mit Mineralienverlust vorliegt [23]. Daher stellt die klassische „Kariesbehandlung“ mit Bohren und Füllen der Kavität eine Reparatur des Schadens dar, aber therapiert nicht die Krankheit selbst. „Echte“ Kariesbehandlung würde das Gleichgewicht zur Remineralisation verschieben, z.B. durch Verbesserung

der täglichen Mundhygiene, gesunde Ernährung und Fluoridapplikation. Das neue Verständnis von Karieskinetik und Überwachung des De- und Remineralisationsgleichgewichts kann Maßnahmen zur Korrektur der Mineralisationsbalance induzieren [10]. In den frühen Kariesstadien vor dem Schmelzeinbruch werden viele nicht-invasive und minimalinvasive Behandlungen empfohlen, um weitere Zerstörungen des Zahnes und folgende notwendige Restaurationen zu vermeiden. Das Hauptziel der nicht-invasiven Behandlung ist es, die Karies zu arretieren oder deaktivieren. Das kann durch Ernährungskontrolle und Plaqueentfernung erreicht werden,

was den kariösen Läsionen erlaubt, auf natürlichem Wege durch Speichelfluss zu remineralisieren [9]. Die Anwesenheit von Fluorid verbessert offensichtlich die Remineralisation und verhindert weitere Demineralisation [19, 22]. Leider sind die meisten präventiven Maßnahmen vom Verhalten des Patienten abhängig und das ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen nicht immer einfach. Eine mögliche Alternative ist es, Oberflächen mit erhöhtem Kariesrisiko mechanisch zu versiegeln [2], aber Versiegler neigen zu Microleakage und langfristig zur darauffolgenden Kariesentstehung [13] (Abb. 1).

Ein alternativer Ansatz zu den aktuellen Managementstrategien von initialen nicht-kavitierten Kariesläsionen ist das kürzlich vorgestellte selbststrukturierende Peptid P11-4 [1] zur Regeneration von demineralisierter Zahnschubstanz. Dieses Peptid bildet eine 3D-Matrix innerhalb demineralisierter kariöser Läsionen, die die Bildung von Novo-Hydroxyapatitkristallen und die Regeneration der verloren gegangenen Struktur ermöglicht [10, 15] (Abb. 2). Das Peptid zeigte vielversprechende Ergebnisse als Gerüst zur Schmelzregeneration [26]. Dieser Artikel präsentiert die aktuelle wissenschaftliche Evidenz und klinische Umsetzung von selbststrukturierendem Peptid P11-4 in modernem Kariesmanagement.

Biomimetik mit selbststrukturierenden Peptiden

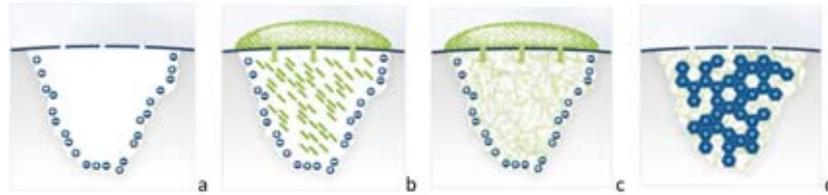
Das selbststrukturierende Peptid P11-4 ist klinisch als Curodont Repair

Konditionen und Indikationen für minimalinvasive Kariesbehandlung mit SAP	Einschränkungen und Kontraindikationen für minimalinvasive Kariesbehandlung mit SAP
Aktive Initialläsion ohne Kavitation (Abb. 4)	Kariöse Läsion mit Kavitation
Mangel an Compliance des Patienten beim Zähneputzen und der Mundhygiene	Gute Compliance der Patienten zur Mundhygiene
Moderates Kariesrisiko und Aktivität	Patienten mit niedrigem Kariesrisiko
Altersgruppen mit erhöhter Kariesaktivität wie z.B. Jugendliche und junge Erwachsene	Ältere Patienten mit langsamer Kariesprogression oder bereits arretierter Läsion
Fortschreiten der Läsion trotz präventiver Maßnahmen	Patienten mit Allergien gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Produktes

Tabelle 1 Indikationen und Einschränkungen für minimalinvasive Kariesbehandlung mit SAP



Abbildung 1 Fissurenversiegelungen neigen langfristig zu Microleakage und darauffolgender Karies und benötigen kontinuierliche Nachuntersuchungen ggf. Ergänzungen, wenn notwendig.



(Abb. 2 u. 3: Mit freundliche Genehmigung von credentis ag)

Abbildung 2a–d Illustrationen der Behandlung einer kariösen Läsion mit dem selbststrukturierendem Peptid P11–4. Initialkariesläsion (a). Ein Tropfen monomerisches selbststrukturierendes Peptid P11–4 wird auf die Läsionsoberfläche aufgetragen; die Monomere diffundieren in die Läsion (b). P11–4 setzt sich innerhalb der kariösen Läsion zusammen und bildet ein 3D Gerüst (c). De-Novo-Hydroxyapatitkristalle bilden sich um das selbststrukturierende Peptid herum (d).

vorhanden und hat folgende chemische Struktur: Ace-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln-NH₂. Es ist synthetisch, wird unter cGMP-Bedingungen hergestellt und enthält keine menschlichen oder tierischen Bestandteile. Studien zur Biokompatibilität (nach ISO 10993 oder vergleichbar) haben gezeigt, dass P11-4 keine zytotoxischen Auswirkungen oder immunologische Reaktion hervorruft [7, 12, 18]. P11-4 hat sich als sicher in vivo bei Patienten und Tieren bewährt. Es wurde bis jetzt von keinen negativen Auswirkungen berichtet [3].

P11-4 durchläuft unter spezifischen physikalisch-chemischen Konditionen und oberhalb einer kritischen Konzentration eine hierarchische Selbststrukturierung und formt Bänder innerhalb Sekunden, und Fibrillen und Fasern innerhalb der darauffolgenden 24 Stunden [1, 6, 8] (Abb. 3). Die daraus folgenden

selbststrukturierenden Peptidfasern, die die 3D selbststrukturierende Peptid Matrix (Self-Assembling Peptide Matrix: SAPM) bilden, können eine signifikante Länge erreichen. Wenn die Bedingungen zur Selbststrukturierung gegeben sind, kann der Strukturierungsprozess nicht bei den Zwischenprodukten gestoppt werden, außer es sind keine monomerischen Peptide vorhanden. Konfokale Mikroskopie und Massenspektroskopie zeigen, dass monomerisches P11-4 durch die Poren von demineralisiertem Schmelz diffundiert, wo die Faserformation ausgelöst wird und die 3D-Matrix entsteht [16]. Außerdem verblieb C-gekennzeichnetes P11-4 zu ungefähr 35 % innerhalb einer künstlichen kariösen Läsion [16] und stand für eine Bildung von De-Novo-Hydroxyapatitkristall zur Verfügung. Zwei Studien [10, 15] nutzten Mikrotomographieanalysen (microCT) von remineralisierten Proben und stellten

eine Remineralisation von 90 % der originalen Schmelzdichte fest. Eine Reihe von In-vitro-Studien belegten die hohe Affinität der P11-4 Matrix für Ca²⁺-Ionen und ihre Wirkung als Nukleator für De-Novo-Hydroxyapatitbildung [6, 16, 17, 25]. Außerdem binden die P11-4 Fasern an die schon existierenden Ca²⁺-Ionen auf das Hydroxyapatitgitter des Zahnschmelzes [6] und ermöglichen eine stabile Brückenbindung zwischen dem neu regenerierten Schmelz zur Zahnhartsubstanz. Eine Studie von Kind et al. [16] untersuchte die Diffusion von P11-4 in eine kariöse Läsion mittels zeitaufgelöster Mikroskopieaufnahmen. Die Ergebnisse zeigten, dass P11-4 wie definiert in einem Mikroradiograph außerhalb des Volumens der Kariesläsion in die Schmelzschichten diffundiert. Nach vollständiger Faserformation scheinen diese Fasern die beobachtete Läsion einzunehmen.

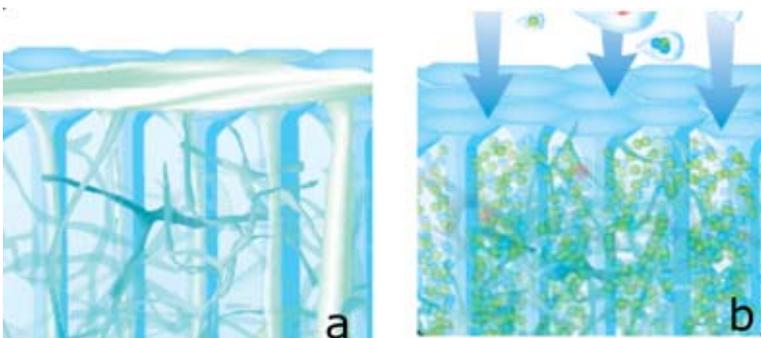


Abbildung 3a und b P11-4 bildet eine organische 3D-Matrix innerhalb einer kariösen Läsion im frühen Stadium (a), die Matrix hat eine hohe Affinität zu Ca²⁺- und PO₄²⁻-Ionen und ermöglicht dadurch eine de novo Zahnhartsubstanzbildung von biomimetischer Mineralisation (b).

Klinische Implementation von selbststrukturierenden Peptiden

Die Umsetzbarkeit der klinischen Anwendung, Sicherheit und klinische Wirkung von P11-4 wurde zuerst in einer unkontrollierten Sicherheitsstudie untersucht, in der arretierte Kariesläsionen an bukkalen Oberflächen in 15 Erwachsenen behandelt wurden [6]. Da keine negativen Nebenwirkungen durch die Nutzung dieses Produkts erfasst wurden und die verblindete Evaluation der Läsionen eine signifikante Verbesserung der Läsionen in Farbe, Größe und wahr-



Abbildung 4a–c Aktive initiale kariöse Läsionen in bleibenden Molaren während des Durchbruchs, bei denen eine Fissurenversiegelung nur sehr schwer oder gar nicht möglich ist (**a und b**). Nicht kavitierte Initialkariesläsion an einem Prämolaren (**c**). In diesen Fällen ist die minimalinvasive Behandlung mit SAP P11–4 indiziert.

zunehmender Entwicklung zeigte, wurden weitere Studien durchgeführt. Tabelle 1 zählt einige klinische Indikationen und Einschränkungen für minimalinvasive Kariesbehandlung mit selbststrukturierenden Peptiden (SAP) auf.

Selbststrukturierende Peptide für nichtinvasive und minimalinvasive Behandlung von okklusaler Initialkaries

Okklusalfächen von bleibenden Zähnen im Durchbruch sind hoch anfällig für Karies. Aufgrund der infraokklusalen Position dieser Zähne während des Durchbruchs ist effektives Zähneputzen erschwert. Selbst das Versiegeln dieser Zähne ist erschwert, da die Gingiva die Okklusalfäche von teilweise durchgebrochenen Zähnen bedeckt (Abb. 4). Demnach wurde von Alkilzy et al. [3, 4] eine randomisierte kontrollierte Einzelblindstudie an Kindern mit sichtbar aktiven kariösen Läsionen an durchbrechenden Molaren durchgeführt und die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von P11-4 zur Behandlung von Initialkaries untersucht. Die Teilnehmer wurden in eine Testgruppe (P11-4 + Fluoridlack) oder Kontrollgruppe (nur Fluoridlack) randomisiert. Karies wurde bei der Baselineuntersuchung und jeweils nach 3 und 6 Monaten mittels Laserfluoreszenz, einer visuellen Analogskala, dem International Caries Detection and Assessment System (ICDAS), und den Nyvad-Kariesaktivitätskriterien beurteilt [21]. Die Sicherheit und klinische Umsetzbarkeit der Behandlung wurden eben-

falls bewertet. Das P11-4 (Curodont Repair) wurde nach Herstelleranweisungen appliziert (Abb. 5). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Testgruppe insgesamt klinisch und statistisch signifikante Verbesserungen in allen Ergebnissen beim 3- und 6-monatigen Follow-up-Termin. Die Laserfluoreszenzwerte (Chancenverhältnis = 3,5, $P = 0,015$) und Werte der visuellen Analogskala (Chancenverhältnis = 7,9; $P < 0,0001$) waren signifikant niedriger in der Testgruppe und zeigten eine Regression im ICDAS-Wert (Chancenverhältnis = 5,1; $P = 0,018$) und Umstellung von aktiven zu inaktiven Läsionen nach Nyvadkriterien (Chancenverhältnis = 12,2; $P < 0,0001$, Abb. 6). Die Ergebnisse suggerieren, dass Curodont Repair eine einfache, sichere und effektive nicht-invasive Behandlung für Okklusalkaries im Anfangsstadium bei durchbrechenden Zähnen in Verbindung mit Fluorid bietet. Abbildung 5 zeigt die Behandlung einer Initialkaries in der Okklusalfäche am ersten bleibenden Molar im Durchbruch mit Curodont Repair.

Selbststrukturierende Peptide zur Kariesprävention in Patienten mit kieferorthopädischen Brackets

Jablonski-Momeni et al. [14] untersuchten in einer randomisierten, Cross-over In-situ-Studie die Fähigkeit von 1000 ppm selbststrukturierendem Peptid P11-4 (Curodont Protect), um künstliche Initialkaries zu remineralisieren im Vergleich zur Anwendung von 22.600 ppm Fluoridlack.

Laserfluoreszenzwerte (LF) und Micro-CT-Analysen wurden angewendet, um mineralische Veränderungen innerhalb der Probe zu bewerten. Die Testgruppe mit P11-4 zeigte eine signifikante höhere Remineralisation als die negative ($p = 0,01$) und positive Kontrollgruppe mit Fluorid ($p = 0,003$). Die Autoren konnten zeigen, dass P11-4 eine Kariesprävention und Schmelzremineralisation um kieferorthopädische Brackets herum bewirkt. Der Hersteller von Curodont Protect gibt an, dass, sobald das Produkt auf die Zahnoberfläche aufgetragen wird, die Fasern mittels der Ca^{2+} -Bindungsstelle an den aprismatischen HA-Kristall auf der Zahnoberfläche gebunden werden können. Die Zahnoberfläche, die sich ständiger Re- und Demineralisation unterzieht, ist keine prismatische Struktur und die lange Achse der HA-Kristalle steht zur Bindung zur Verfügung und das natürliche Zetapotenzial der Schmelzoberfläche scheint die Bindung zu erleichtern. Aufgrund dessen bindet die 3D-Matrix mit mehreren Bindungsstellen an die Zahnoberfläche.

Bröseler et al. [5] verglichen die Wirksamkeit von selbststrukturierendem Peptid P11-4 und Fluoridlack zur Behandlung von frühen bukkalen Kariesläsionen in einer randomisierten, klinischen Split-mouth-Studie an frühen bukkalen Kariesläsionen. Teilnehmer mit mindestens 2 klinisch betroffenen Zähnen wurden an Tag 1 (D0) und Tag 90 (D90) mit P11-4 (Test) oder Fluoridlack (Kontrolle) behandelt. An Tag 180 wurde Fluoridlack auf alle Läsionen in der Studie auf-

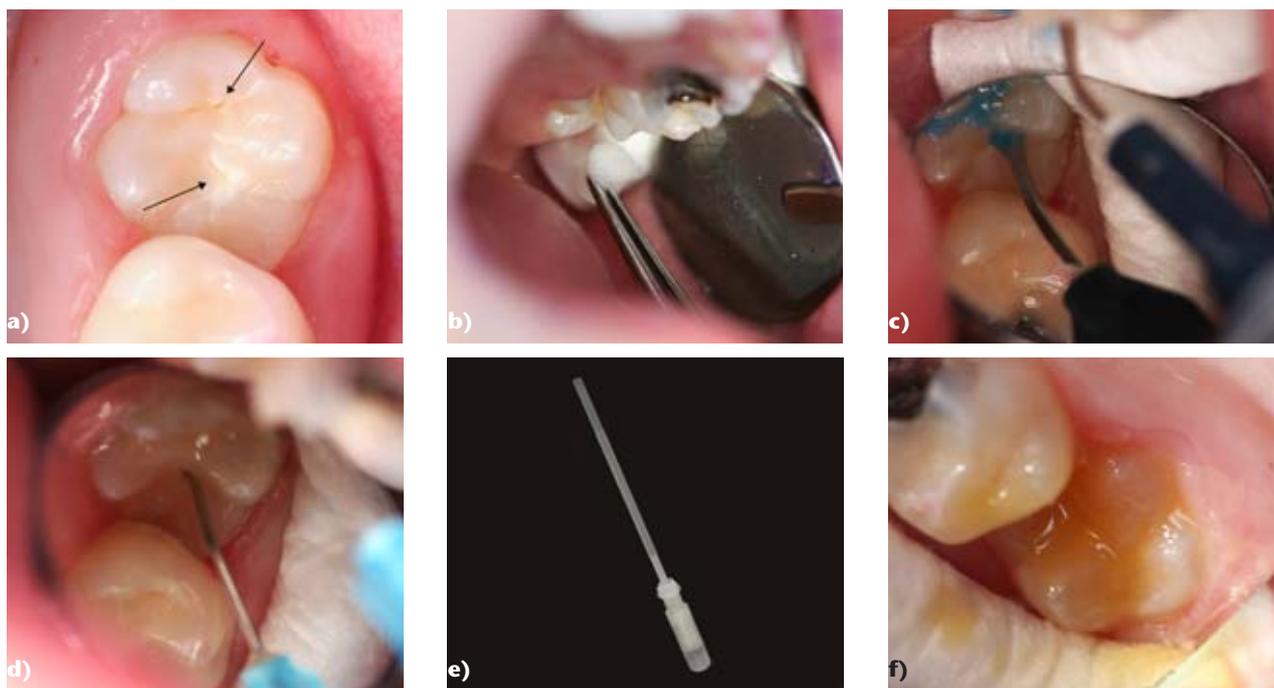


Abbildung 5a-f Klinische Anwendung von P11-4 (Curodont Repair). Initiale aktive kariöse Läsionen in den ersten bleibenden Molaren im Durchbruch (a), Eliminierung von organischen Überresten mit 3 % NaClO (b), Ätzen mit 35 % Phosphorsäure (c), Auftragen von P11-4 und Warten von 3–5 Minuten auf die Diffusion in die Läsion und Matrixformation (d), der neue Applikator von P11-4 Curodont Repair (e), Auftragen von Fluoridlack (f).

getragen. Standardisierte Fotos wurden an D0, D30, D90, D180 und D360 gemacht, sowie die Abnahme in Größe zwischen Testgruppe und Kontrollgruppe wurde verblindet morphometrisch beurteilt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppen, und indizieren einen Rückgang in Testläsionen und Stabilisierung der Kontrollläsionsgröße ($p = 0,001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Größe

der frühen Kariesläsion, die mit P11-4 behandelt wurde, signifikant reduziert wurde und diese Verkleinerung der Fluoridlackbehandlung überlegen war.

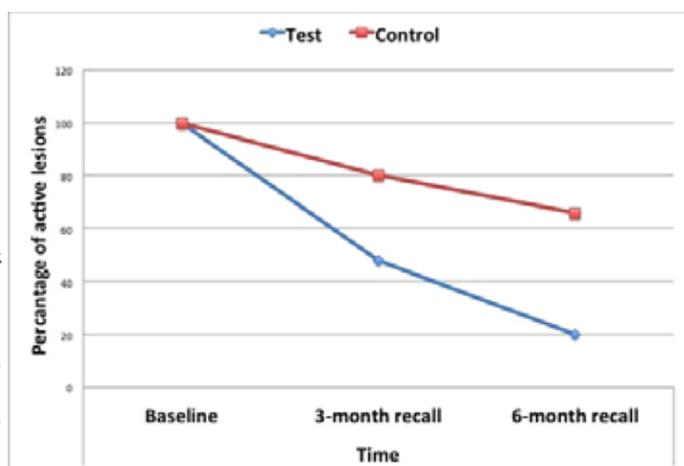
Selbststrukturierende Peptide zur Behandlung von Approximalkaries

Eine Studie von Schlee et al. [24] untersuchte die klinische Leistung von selbststrukturierendem Peptid P11-4 an nicht-kavitierten Approximalka-

riesläsionen 12 Monate nach der Behandlung. 26 Patienten mit 35 kariösen Läsionen wurden in eine praxisorientierte Fallreihe aufgenommen. Die Röntgenaufnahmen der Approximalläsionen bei der Baseline und an Tag 360 wurden paarweise evaluiert und hinsichtlich des Zeitpunkts randomisiert und verblindet. Die Ergebnisse nach einem Jahr zeigten überwiegend eine Verschiebung zur Regression der Initialläsion; 20 von 28 Läsionen zeigten totale oder partielle Regression, 4 waren unverändert und 4 weiter fortschreitend. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die initiale Approximalkariesläsion sich nach der Behandlung mit P11-4 zurückbilden kann, aber ergänzende Faktoren das Gesamtergebnis zusätzlich beeinflussen können.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Der Übergang von der reparativen zur regenerativen Zahnmedizin reflektiert den aktuellen Trend in der Medizin und spiegelt die neue Erkenntnis wider, dass es sich bei Karies um eine chronische Krankheit handelt. Das selbststrukturierende Peptid P11-4 zeigt vielversprechende Ergebnisse in



(Tab. 1, Abb. 1, 4–6; M. Alkilzy)

Abbildung 6 Signifikante Reduktion der Kariesaktivität der mit SAP behandelten Läsionen im Vergleich zur Kontrollläsion beim 3-monatigen und 6-monatigen Recall [3].

regenerativer biomimetischer Remineralisation von Initialkariesläsionen.

Dieser Ansatz kann eine sichere und akzeptable präventive und minimalinvasive Behandlungsmethode für Initialkaries in Kindern und Jugendlichen darstellen. Jedoch werden weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen benötigt, um den konsistenten Effekt von P11-4 zu bestätigen. Weitere Studien werden empfohlen, um diese Maßnahme in Bezug auf die Behandlung von Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation und kavierten Läsionen zu untersuchen.

Interessenkonflikte:

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Aggeli A, Fytas G, Vlassopoulos D, McLeish TC, Mawer PJ, Boden N: Structure and dynamics of self-assembling beta-sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules* 2001; 2: 378–388
2. Ahovuo-Saloranta A, Forss H, Walsh et al.: Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; March 28;(3):CD001830. doi: 10.1002/14651858.CD001830.pub4.
3. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH: Self-assembling peptide P11-4 and fluoride for regenerating enamel. *J Dent Res* 2018; 97: 148–154
4. Alkilzy M, Santamaria R M, Schmoedel J, Splieth CH: Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Adv Dent Res* 2018; 29: 42–47
5. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Jepsen S: Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Investig* 2019 Apr 29. doi: 10.1007/s00784-019-02901-4
6. Brunton PA, Davies RP, Burke JL et al.: Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides – a clinical safety trial. *Br Dent J* 2013; 215: E6
7. Burke, JL: In situ engineering of skeletal tissues using self-assembled biomimetic scaffolds, in Leeds Dental Institute. The University of Leeds, Leeds 2011, p. 1–277
8. Davies RP, Aggeli A, Beevers AJ et al.: Self-assembling β -sheet tape forming peptides. *Supramolecular Chemistry* 2006; 18: 435–443
9. de Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR: Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 72–80
10. Deyhle H, Dziadowiec I, Kind L, Thalmann P, Schulz G, Müller B: Mineralization of early stage carious lesions in vitro – a quantitative approach. *Dent J* 2015; 3: 111–122
11. Editorial. *Nature medicine* 2014; 20: 795
12. Felton S: Self assembling b-sheet peptide networks as smart scaffolds for tissue engineering, in chemistry. University of Leeds, Leeds 2005, p. 184
13. Heyduck C, Meller C, Schwahn C, Splieth CH: Effectiveness of sealants in adolescents with high and low caries experience. *Caries Res* 2006; 40: 375–381
14. Jablonski-Momeni A, Korbmacher-Steiner H, Heinzl-Gutenbrunner M, Jablonski B, Jaquet W, Bottenberg P: Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Sci Rep* 2019; 9: 269. doi: 10.1038/s41598-018-36536-4
15. Kang J, Davies RP, Brookes SJ, Kirkham J: Multi-level modelling to further understanding of micro-CT data. In proceedings, enamel 9 conference in Harrogate, University of Leeds, Leeds 2016, Abstract 68
16. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S et al.: Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *J Dent Res* 2017; 96: 790–797
17. Kirkham J, Firth A, Vernals D et al.: Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res* 2007; 86: 426–30
18. Kyle S, Aggeli A, Ingham E, McPherson MJ: Recombinant self-assembling peptides as biomaterials for tissue engineering. *Biomaterials* 2010; 31: 9395–9405
19. Marinho, VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE: Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Juli 11;(7):CD002279. doi: 10.1002/14651858.CD002279.pub2
20. Marthaler TM: Changes in dental caries. *Caries Res* 2004; 38: 173–181
21. Nyvad B, Machulskiego V, Bælum V: The Nyvad criteria for assessment of caries lesion activity. In: Stookey GK (editor): Clinical models workshop: remin-demin, pre cavitation, caries: proceedings of the 7th Indiana Conference, Indianapolis, Indiana, USA. Indiana University School of Dentistry 2005, p. 99–116
22. Petersson LG, Twetman S, Pakhomov GN: The efficiency of semiannual silane fluoride varnish applications: a two-year clinical study in preschool children. *J Public Health Dent* 1998; 58: 57–60
23. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD et al.: Dental caries. *Nat Rev Dis Primers* 2017; May 25; (3):17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30
24. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F: Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent* 2018; 9: e12286
25. Sousa J, Carvalho RG, Barbosa-Martins LF, Tersariol IL, Nascimento FD, Puppin-Rontani RM: Peptide P11-4 acts as a nucleator of hydroxyapatite crystals formation. *J Dent Res* 2017; 96 (Spec. Iss. A): 3297
26. Thomson BM, Hardaker L, Davies RPW et al.: P11–15 (NNRFWEFENN): a second generation biocompatible, self-assembling peptide with potential to promote enamel remineralization. *Caries Res* 2014; 48: 384–450 (Abs. Nr. 47)



(Foto: Alkilzy)

PD DR. MOHAMMAD ALKILZY
Abt. für Präventive Zahnmedizin &
Kinderzahnheilkunde
Universitätsmedizin Greifswald,
Fleischmannstr. 42, 17487 Greifswald
alkilzym@uni-greifswald.de



(Foto: Splieth)

PROF. DR. CHRISTIAN SPLIETH
Abt. für Präventive Zahnmedizin &
Kinderzahnheilkunde
Universitätsmedizin Greifswald,
Fleischmannstr. 42, 17487 Greifswald
splieth@uni-greifswald.de