

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Ibrahim Nergiz

Effektivität der Initialkariestherapie mit Fluoriden im bleibenden Gebiss - eine systematische Literaturübersicht

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Samantha Johanna Eliana Wussow
geb. Dietze
aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.01.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Ulrich Schiffner

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Dr. Henning Hanken

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Arbeitshypothese	1
2	Literaturübersicht.....	4
2.1	Karies	4
2.1.1	Kariesätiologie	4
2.1.2	Initialkaries	7
2.1.3	Kariesdiagnostik	9
2.1.4	Kariestherapie	12
2.1.4.1	Invasive Kariestherapie.....	12
2.1.4.2	Non-invasive Kariestherapie	15
2.2	Kariesprävention	16
2.2.1	Maßnahmen der Kariesprävention	16
2.2.2	Fluoride in der Kariesprophylaxe.....	17
2.2.2.1	Aufnahme, Wirkungsmechanismen und Darreichungsformen....	17
2.2.2.2	Klinische Effekte	20
2.3	Fluoride in der non-invasiven Kariestherapie	21
2.4	Methodischer Hintergrund	23
2.4.1	Systematische Literaturübersicht.....	23
2.4.2	Beurteilung der Studienqualität.....	23
3	Methodik der Literaturrecherche	26
4	Ergebnisse	29
4.1	Ergebnisübersicht	29
4.2	Einbezogene Studien	32
4.2.1	Studien mit positivem Outcome für einen therapeutischen Fluorideffekt.....	32
4.2.2	Studien mit negativem oder fehlendem Outcome für einen therapeutischen Fluorideffekt.....	51
4.3	Einbezogene Reviews	63
4.4	Tabellarische Ergebniszusammenfassung.....	67
5	Diskussion	72
5.1	Diskussion der Methodik	72
5.2	Diskussion der Ergebnisse	73
5.3	Schlussfolgerungen	82
6	Zusammenfassung	84
7	Summary	87

8	Literaturverzeichnis	90
9	Abkürzungsverzeichnis	106
10	Danksagung	107
11	Lebenslauf	108
12	Eidesstattliche Erklärung	109

1 Einleitung und Arbeitshypothese

Karies ist eine der häufigsten chronischen Krankheiten weltweit, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (Petersen 2003, Walsh et al. 2010, Jin et al. 2016, Veiga et al. 2016). Die Erkrankung kann sowohl die allgemeine körperliche Gesundheit als auch die Lebensqualität deutlich einschränken (Veiga et al. 2016).

Die Therapie der Karies hat sich in den letzten Jahren jedoch weg von hauptsächlich operativer, also invasiver Behandlung ("Bohren"), zu einer zeitigeren, weniger oder non-invasiven Behandlung verschoben. Sensitivere Detektionsmethoden ermöglichen eine frühere Intervention und somit im Idealfall ein Stoppen oder eine Umkehr des kariösen Prozesses. Bestenfalls gibt es aufgrund guter Prophylaxe keinen Therapiebedarf.

Ein wesentlicher Pfeiler der Kariesprävention liegt in der regelmäßigen Applikation von Fluoridverbindungen auf die Zahnoberflächen. Die präventive Wirkung der Fluoridapplikation zur Kariesprävention bei Kindern (Mejàre et al. 2015) und bei Erwachsenen ist mit hohem Evidenzgrad belegt. Der seit Jahrzehnten international beobachtete Kariesrückgang in der Bevölkerung wird dieser Tatsache zugeschrieben (Walsh et al. 2010, Buzalaf et al. 2011).

Die DGZMK empfiehlt ab dem Durchbruch des ersten Milchzahnes die tägliche Nutzung fluoridhaltiger Zahnpaste. Zusätzlich werden je nach Fluoridanamnese und Kariesrisiko Fluoridapplikationen als Mundspüllösungen, Gele, Lacke oder Tabletten ausgeführt (Hellwig et al. 2013b).

An der Zahnoberfläche liegt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation vor. Fluorid greift remineralisationsfördernd in dieses Gleichgewicht ein. Damit ist es auch in der Lage, beginnende, noch nicht makroskopisch sichtbare kariöse Läsionen zu reparieren. Dieser Effekt ist in Labor- und In-situ-Studien nachgewiesen worden (Dunipace et al. 1997, ten Cate et al. 2008).

Es ist jedoch wichtig, zwischen In-vitro- und In-vivo-Situation zu unterscheiden. Einige Autoren beschreiben beispielsweise deutliche Unterschiede in Dauer und Ablauf der Remineralisation (Gelhard und Arends 1984). Intraorale In-situ-Applikationen liegen in anderer Weise als natürliche Zähne im Zahnbogen und die Umspülung mit Speichel und die Anlagerung der Schleimhäute differieren. Die Remineralisierung dauert intraoral deutlich länger als in vitro. Außerdem remineralisiert künstlich erzeugte Karies deutlich schneller als natürlich entstandene (Al-Khateeb et al. 1998).

Zusätzlich muss zwischen adultem und juvenilem Mundraum unterschieden werden. So ist das kindliche orale Milieu bezüglich der Wirkung von Fluoriden spezifisch in der Aussagekraft, da es während der Schmelzreifung zusätzlich anderen Faktoren unterliegt. Zudem spielen Kaubelastung, Veränderungen innerhalb der Mundflora, die Speichelzusammensetzung und allgemeinmedizinische Phänomene, wie zum Beispiel Mundatmung, eine Rolle.

Dennoch wird die aus In-vitro- und In-situ-Studien belegte remineralisierend-reparierende Fluoridwirkung seit Jahrzehnten regelmäßig auch für klinische Belange zitiert, denen zufolge als „White Spot“ makroskopisch erkennbare initiale Schmelzdefekte durch Fluorid klinisch oder röntgenologisch zur Ausheilung gebracht werden können („Caries Reversal“) (Featherstone 2006). Oft geht diese Zuweisung einer klinisch erkennbaren Ausheilung initialer Schmelzdefekte durch Fluorid auf eine Studie von Backer Dirks (1966) zurück.

Auch in der Lehre und Fortbildung verläuft die Abgrenzung zwischen subklinisch nachgewiesenen Effekten und klinischer Überprüfbarkeit unter den Schlagworten der „non-operativen“ oder „non-invasiven“ „Kariesbehandlung mit Fluorid“ uneinheitlich. Das Verfolgen von einzelnen Quellen, die als Beleg für diese Strategie angegeben werden, führt zu nur wenigen Originalstudien und vielfach zu In-situ- und In-vitro-Untersuchungen.

Studien, die älter als 25-30 Jahre sind, entsprechen häufig in ihrer Durchführung nicht mehr den heutigen Studienstandards und würden den RCT-Kriterien des CONSORT Statements nicht statthalten (Zero 2006). So wird bemängelt, dass

Zahnpflegeprodukte immer seltener in klinischen Studien überprüft werden würden und somit die klinische Evidenz für die Effektivität konkreter Fluoriddarreichungen nicht ausreichend gegeben sei (Zero 2006).

2001 konkludierten Bader et al., es würde aufgrund zu geringer Studienanzahl mit statistisch abgesicherten Ergebnissen keine Evidenz zur Effektivität einer Fluoridtherapie zur Arretierung oder Reversibilität der Initialkaries geben. 2011 belegte ein Systematic Review, dass sich der derzeitige Wissensstand zur Therapie der Initialkaries mit Fluoriden im Erwachsenenengebiss auf Wurzelkaries und Prävention im erweiterten Sinne beschränkt (Gibson et al. 2011).

Mithin scheinen die im zahnärztlichen Alltag durchgeführten Fluoridierungsmaßnahmen bei erkennbaren Initialläsionen auf Analogieschlüssen von Labor- und In-situ-Studien zu basieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, das Wissen über die Remineralisation oder Arretierung klinisch oder röntgenologisch erkennbarer initialkariöser Läsionen zu aktualisieren und zusammenzufassen. Hierzu soll eine systematische Literaturübersicht erstellt werden

Die Arbeitshypothese der Übersichtsarbeit lautet: „Die Aussage, Fluorid-Applikationen auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare kariöse Initialläsionen im bleibenden Gebiss führe zu klinisch oder röntgenologisch nachweisbarer Remineralisation oder Arretierung der Initialkaries, ist nur auf geringem Evidenzniveau abgesichert.“

2 Literaturübersicht

2.1 Karies

2.1.1 Kariesätiologie

Karies ist eine multifaktorielle, lokal das Zahnhartgewebe betreffende Erkrankung. Ursächlich ist die Akkumulation bakterieller Besiedlungen auf der Zahnoberfläche zusammen mit der bakteriellen Verstoffwechselung von Kohlenhydraten zu Säuren, welche in Abhängigkeit von der Zeit die Zahnoberfläche demineralisieren.

Potenziell pathogene, im dentalen Biofilm vorhandene Mikroorganismen sind primär *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* und Laktobazillen (Featherstone 2004), welche niedermolekuläre Kohlenhydrate auch bei niedrigen umgebenden pH-Werten rasch zu Säuren verstoffwechseln können. Diese Säuren lösen aus den Zahnhartsubstanzen Mineralien heraus. Die Demineralisation wird durch mangelhafte Mundhygiene und Co-Faktoren begünstigt. Hierzu zählen unter anderem Schmutznischen durch Zahnanatomie oder Zahnfehlstellungen, häufige Substratzufuhr, aber auch die Speichelfließrate sowie eine geringere Pufferkapazität des Speichels, wodurch es zu längerem Vorliegen eines pH-Wertes im sauren Bereich (pH-Wert meist zwischen 4,5 und 5,5) kommt (Buzalaf et al. 2011).

Schmelz ist eine azelluläre Hartsubstanz, die zu 85 Vol. % aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$), 12 Vol. % Wasser und 3 Vol. % Proteinen besteht (Buzalaf et al. 2011). Ein Säureangriff (H^+) löst die Hydroxygruppe (OH^-) aus dem Molekül unter Bildung von H_2PO_4^- und H_2O . Wenn der pH-Wert in den neutralen Bereich (pH 7) steigt, kann der Mineralverlust mit den im Speichel vorhandenen Mineralien Calcium (Ca^{2+}), und Phosphat (PO_4^{3-}) wieder ausgeglichen werden. Dieser Vorgang wird als Remineralisation bezeichnet (Cury und Tenuta 2009, Kielbassa und Müller 2011). Ist das Fluoridion (F^-) zugegen, entsteht durch die Einlagerung von Fluorid Fluorhydroxylapatit. Hydroxylapatit geht unterhalb einer als „kritischer pH-Wert“ bezeichneten Schwelle von 5,2-5,7 in Lösung (Hellwig et al. 2010). Es findet klinisch eine Demineralisation statt. Bei Fluorhydroxylapatit liegt der Schwellenwert zur Demineralisation bei ca. 4,5 (Buzalaf et al. 2011), wenngleich andere Autoren über

deutlich geringere Differenzen im Löslichkeitsverhalten berichten (Pan und Darvell 2007). Bei Wurzeldentin beträgt der kritische pH-Wert 6,2-6,7 (Hellwig et al. 2010).

Im Dentin ist der Anteil organischen Materials am Volumen mit 33 % deutlich höher als im Schmelz und die 47 Vol % Hydroxylapatitkristalle sind geringer dimensioniert. Die reaktive Oberfläche ist dementsprechend zwar größer und somit kann die Karies im Dentin schneller fortschreiten als im Schmelz, doch als pulpo-dentines Organ ist Dentin über die Pulpa durch Mineralablagerung und Bildung von Tertiärdentin reaktionsfähig. Da dies im In-vitro-Versuch nicht mehr möglich ist schreitet die Demineralisation in vitro schneller voran als in vivo (Buzalaf et al. 2011).

Der Verlauf einer Schmelzkaries hängt entscheidend vom Verhältnis der De- und Remineralisations-Phasen zueinander ab, welche durch das Überwiegen pathologischer bzw. präventiver Faktoren gekennzeichnet sind. Dieses Aufeinandertreffen gegensätzlicher Faktoren an der Zahnoberfläche wird als dynamisches Gleichgewicht charakterisiert und unter anderem von Featherstone (2006) als „Caries Balance“ bezeichnet.

Karies ist ein Missverhältnis zwischen De- und Remineralisation (Buzalaf et al. 2011) mit Überwiegen demineralisierender Einflüsse. Aus diesem Ungleichgewicht entstehen zunächst nur im Labor darstellbare, makroskopisch nicht sichtbare Läsionen. Die ersten klinischen Zeichen sind im Schmelz die „White-Spot-Läsionen“. Im weiteren Verlauf kommt es zur Dentinkaries, zunächst ohne und schließlich mit Kavitation. Die kariöse Progredienz ist kein selbstlimitierender Prozess, sondern führt über die infektiöse Pulpenbeteiligung schließlich bis zur vollständigen Destruktion des Zahnes.

Mikromorphologisch, darstellbar mit Durchlicht- oder Polarisationsmikroskopie, unterscheidet man innerhalb der Schmelzkaries Bereiche verschiedener Demineralisationsfortschritte und unterschiedlicher Porenvolumina (Buchalla 2012). Gesunder Schmelz hat ein ungefähres Porenvolumen von 0,1 %. Die beginnende kariöse Schmelzläsion ohne Kavität zeigt außen zunächst eine pseudointakte Oberfläche. Diese klinisch intakte Oberflächenschicht weist ca. 5 % Porenvolumen auf. Der folgende Läsionskörper ist der Bereich des höchsten Mineralverlustes mit 5-

25 % Porenvolumen. Weiter innerhalb des Zahnes liegen Zonen mit 2-4 % Porenvolumen („dunkle Zone“) und die transluzente Zone mit 1 % Porenvolumen (Schroeder 1996).

Eine kavitierende Dentinkaries lässt sich histologisch in sieben Abschnitte unterteilen (Schroeder 1996, Hellwig et al. 2010). Zunächst liegt an die Schmelzkaries angrenzend die Zone der Nekrose mit vollständig erweichtem Dentin und den zersetzenden Mikroorganismen mit ihren Stoffwechselprodukten. Die zweite Zone ist die Zone der Penetration mit vorwiegend intakter Dentinstruktur, doch vordringenden, vornehmlich grampositiven, Bakterien. Diese rufen durch die von ihnen gebildeten Säuren die dritte Zone der Demineralisation hervor. Die vierte Zone sind die sogenannten „dead tracts“, Dentintubuli ohne Odontoblastenfortsätze, da in der fünften Zone der Sklerose/Transparenz bereits die Dentinkanälchen als Schutzmechanismus obliteriert sind. Gegebenenfalls kann eine Schicht gesunden Dentins folgen, je nach Fortschritt der kariösen Läsion. Als Reaktion auf den kariösen Reiz folgt an der Pulpa-Dentin-Grenze eine Schicht Tertiärdentin als Schutzmechanismus.

Es kann anhand der Lokalisation unterschieden werden zwischen Fissuren-, Approximal-, Glatflächen-, Zahnhals- und Zahnwurzelkaries.

Eine häufig, insbesondere in der Epidemiologie, genutzte Einteilung der Schwere der Karies ist die von Marthaler (1966) vorgeschlagene Beschreibung als D1- bis D4-Läsionen. In dieser steht das „D“ wie im DMF-Index für „decayed“, kariös zerstört, wobei D0 den gesunden Zahn beschreibt. D1 bezeichnet die noch auf die äußere und D2 die auf die innere Schmelzhälfte begrenzte Karies. D3 steht für die bereits in das äußere Dentin vorgedrungene und D4 für die bis in die innere Dentinhälfte fortgeschrittene und somit pulpennahe Karies. Mejäre et al. (1998) zeigten anhand von Bissflügelaufnahmen die langsame aber kontinuierliche Progredienz approximaler Läsionen.

Karies kann anhand ihrer Aktivität zudem in sogenannte arretierte Karies (= arrested Caries/ inaktive Karies) und die noch fortschreitende, progrediente, aktive Karies eingeteilt werden.

2.1.2 Initialkaries

Die Initialkaries, auch als „White Spot Lesion“ charakterisiert, ist das erste klinisch erkennbare Stadium demineralisierter Areale im Zahnschmelz. Der Begriff stammt aus der Beobachtung von Silverstone (1973), dass extrahierte Zähne häufig kleine opake, weiße Flächen am zervikalen Gingivasaum der Approximalflächen aufwiesen. Von da an wurde er als Synonym für beginnende Karies gewertet (Thylstrup et al. 1994). Backer Dirks (1966) bezeichnete zuvor die gleiche Beobachtung dieser Bereiche uneinheitlich als „caries white“, „white fleck“, „carios white lesion“ und „caries II“.

Cury und Tenuta (2009) beschreiben den progredienten Verlauf des kariösen Verlusts von Zahnhartsubstanz und seiner Therapie im Laufe des Lebens als eine Folge von zunächst klinisch nicht sichtbaren Demineralisationen, denen White-Spot-Läsionen und später die Kavitation, Füllung, Sekundärkaries, erneute Füllung, Zahnverlust und Implantat-Versorgung folgen können. Dieser Ablauf macht die besondere Bedeutung der White Spots deutlich, da sie noch remineralisiert werden können, wodurch der weitere Kariesprozess gestoppt wird.

White Spots treten an „Schmutznischen“, den sogenannten Prädilektionsstellen auf. Dazu gehören okklusale Strukturen, Fissuren und Grübchen, Approximalflächen unterhalb des Kontaktpunktes, der Übergang vom Schmelz- zum Wurzelzement, die raue Oberfläche freiliegender Wurzeln, sowie iatrogen erzeugte überstehende Füllungs- und Kronenränder.

Häufig treten White-Spot-Läsionen nach Entfernen festsitzender kieferorthopädischer Geräte auf. Es gibt dahingehend einige Untersuchungen, insbesondere über die Folgen vor allem für Glattflächen. In diesen Untersuchungen variieren die Angaben bezüglich der Prävalenz von White Spots von 2 bis 92 % (Guzmán-Armstrong et al. 2010). Am häufigsten treten die Initialläsionen nach kieferorthopädischer Therapie an den seitlichen oberen Schneidezähnen, seltener an den oberen Molaren und offenbar nie an der Innenseite der Unterkieferinzisivi auf (Guzmán-Armstrong et al. 2010). Dies macht die Bedeutung des Speichels als remineralisierendes und demineralisationshemmendes Medium für die Kariesprävention deutlich.

Die klinische Sichtbarkeit ist eine begriffsgebende Eigenschaft des White Spots als fortschreitende Demineralisierung. Über die minimale Tiefe, die ein White Spot zur visuellen Erkennbarkeit aufweisen muss, liegen nur wenige und zudem differierende Angaben vor. Während die Erkennbarkeit nach Yazıcıoğlu und Ulukapı (2014) erst ab einer Läsionstiefe von ca. 200-300 µm beginnt, erwähnt Hawley (2007) eine Tiefe von 100 – 150 µm. Øgaard et al. (1988b) haben experimentell in vivo innerhalb von vier Wochen 100 µm tiefe White Spots erzeugt. In Lehrwerken der Kariologie werden für den Körper der Läsion keine Angaben gemacht. Hintergrund der fehlenden bzw. weit schwankenden Angaben ist, dass das Erscheinungsbild als White Spot nicht nur von der Läsionstiefe, sondern auch vom Grad der Trocknung und den damit vorhandenen Lufteinschlüssen im Schmelz abhängt (Pitts 2004, Ismail et al. 2007). Die sichtbaren weißen Flecken sind zum einen ein Zeichen der frühen Karies mit veränderter, gleichwohl aber klinisch und funktionell intakter Oberfläche. Zum anderen stellen sie für die betroffenen Patienten häufig eine große ästhetische Beeinträchtigung dar (Bishara und Ostby 2008).

Initialkaries kann als aktive oder inaktive Form vorliegen. Die White-Spot-Läsionen stellen die aktive Form dar und weisen eine raue, durch fehlende Mineralanteile porige, matte Oberfläche auf. Eine glänzende Oberfläche ist ein Zeichen für die Inaktivität vorliegender Läsionen (Guzmán-Armstrong et al. 2010), da die Poren durch Remineralisierung wieder verschlossen wurden. Jedoch kann auch mechanische Abnutzung für eine Politur der Oberflächen sorgen (Holmen et al. 1987, Buchalla 2012). Die Remineralisation durch den Einbau von Calcium-Phosphat-Ionen und der Einlagerung von Fluorid-Ionen verstärkt die Ausbildung der pseudointakten Oberflächenschicht. Einige Autoren vertreten die Meinung, dass zu hohe Dosen an Fluorid einen mineralischen Verschluss der oberflächlichen Initalläsion bewirken und dadurch dazu führen, dass tieferliegende Schichten nicht mehr remineralisiert werden (Øgaard et al. 1988b, Willmot 2008).

Durch Einlagerung exogener Farbstoffe, beispielsweise aus Nahrungs- und Genussmitteln, können sich langsam progrediente oder bereits arretierte Läsionen dunkel verfärben. Diese braunen oder schwarzen Areale werden als Brown Spots bezeichnet und sind Ausdruck einer inaktivierten Karies (Buchalla 2012).

2.1.3 Kariesdiagnostik

Aussagen über die Prävalenz, Schwere und Verteilung von Karies sowie die Anzahl betroffener Zähne, aber auch über Veränderungen beobachteter Initialläsionen hängen unter anderem von den für die Befunderhebung angewendeten diagnostischen Verfahren ab. Deshalb sei an dieser Stelle auf Verfahren der Kariesdiagnostik eingegangen.

Lange Zeit waren die visuelle Inspektion, die röntgenologische Untersuchung, insbesondere mittels Bissflügelaufnahmen, und die inzwischen aufgrund des Risikos der Oberflächenbeschädigung kritisierte taktile Inspektion mit der spitzen Sonde die Mittel der Wahl zur Kariesdiagnostik am Patienten. Heutzutage bestehen mit der faseroptischen Transillumination, der elektrischen Widerstandsmessung sowie lasergestützten Verfahren bis hin zur chemischen Kariesfindung beim Exkavieren mehr Möglichkeiten. Jede Methode hat Vor- und Nachteile und Grenzen. Daher sind je nach Tiefe und Lage einer Läsion verschiedene diagnostische Möglichkeiten das optimale Mittel. Für alle Verfahren liegen Studienkenntnisse über ihre Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit vor.

Grundlage der visuellen Kariesdiagnostik sind die Inspektion auf sichtbare Kavitäten sowie auf Oberflächenunregelmäßigkeiten in Farbe und Struktur. Ausreichende Beleuchtung und gegebenenfalls Trocknung der Oberfläche sind erforderlich.

Ein visuelles Diagnosesystem, bei der die Zahnoberfläche in sechs Graduierungen beurteilt wird, ist das validierte „International Caries Detection and Assessment System“ (ICDAS-II) für okklusale Karies (Pitts 2004, Ismail et al. 2007). Unter der Voraussetzung der gereinigten Oberfläche hat die Methode gute Reproduzierbarkeiten sowie eine klinisch akzeptable Sensitivität und Spezifität (Jablonski-Momeni 2011).

Die Diaphanoskopie, auch als FOTI (fiber optic transillumination) bezeichnet, ist die Durchleuchtung eines Zahnes mit einer starken Lichtquelle, z. B. Kaltlichtsonde, ohne mit Strahlen zu belasten. Durch Lichtbrechung und Schattenwurf bei

veränderter Zahnhartsubstanz kann sie zur ergänzenden Diagnostik von Karies und Rissen herangezogen werden. Das DIFOTI-Verfahren (DIFOTI = digital imaging fibre optic transillumination) verbindet Glasfasertechnik mit Bildverarbeitung und ermöglicht mit Hilfe einer Kamera, die FOTI-Befunde zu dokumentieren, um gegebenenfalls eine Progredienz nachvollziehen zu können. Ohne röntgenologische Diagnostik kann es allerdings zu einer Fehlinterpretation verschatteter Areale kommen, es ist daher lediglich die kombinierte Diagnostik angeraten.

Die Methode der Laserfluoreszenz (DIAGNOdent® (KaVo, Biberach, Deutschland)) basiert auf der nach Bestrahlung mit Laserlicht fluoreszierenden Eigenschaft des durch Porphyrine der Bakterien veränderten Zahnmaterials. Der Zahn wird mit gepulstem Licht einer definierten Wellenlänge aus einer Laserdiode bestrahlt. Die Porphyrine in der kariösen Zahnhartsubstanz werden angeregt und fluoreszieren in anderer Wellenlänge. Nach Herstellerangaben werden bei korrekter Anwendung bis zu 93 % der kariösen Veränderungen an zugänglichen Glattflächen sowie Okklusalfächen erkannt. Auch Demineralisationen unter pseudointakten Oberflächen werden erfasst. Beläge oder Verfärbungen führen jedoch zu Fehlinterpretationen. Das Verfahren sollte daher ebenfalls nur unterstützend angewendet werden (Lussi 2000, Jablonski-Momeni 2011).

Die QLF, die quantitative lichtinduzierte Fluoreszenzmessung, ist für die Diagnostik von okklusaler und vor allem Glattflächenkaries geeignet. Mit blauem Laser- oder Halogenlicht zwischen 400 und 500nm Wellenlänge wird eine grüne Autofluoreszenz des Zahnes, gegebenenfalls unterstützt von Farblösungen, herbeigeführt und im abgedunkelten Raum sichtbar gemacht. Bakterien stellen sich mit einer roten Autofluoreszenz dar. Es ist möglich, mit einer Kamera das Bild auf einem Bildschirm darzustellen und mit einer Software nach Läsionsfläche in mm^2 , Läsionstiefe (Prozent des Fluoreszenzverlustes), Läsionsvolumen in mm^3 sowie die Bakterienaktivität als prozentualen Anstieg der roten Fluoreszenz zu analysieren. Die QLF lässt im Vergleich zur DIAGNOdent®-Methode eine genauere Aussage und dokumentierte Langzeitvergleiche zu, ist allerdings sehr zeitaufwändig und durch die Größe des Gerätes und die erforderliche Raum-Abdunkelung umständlich in der Logistik (Jablonski-Momeni 2011, Jensen und Faller 2014). Studien belegen die Sensitivität für beginnende Läsionen und die Möglichkeit der longitudinalen

Vergleichbarkeit auch kleinerer Veränderungen im Mineralgehalt (Al-Khateeb et al. 1998).

Die elektrische Widerstandsmessung beruht auf der Leitfähigkeit gesunden, feuchten Zahnschmelzes. Die Widerstandswerte nehmen bei vergrößerten Poren infolge des Mineralverlusts kariöser Läsionen ab, die Leitfähigkeit wird also erhöht. Ein Stromkreis wird zwischen einer wie eine zahnärztliche Sonde geformten Messelektrode und einer in die Umschlagfalter der Wangenschleimhaut eingelegten Referenzelektrode geschlossen. Diese Methode wird für die Diagnostik von Fissurenkaries eingesetzt, da nur hierfür ausreichende Werte für Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit ermittelt wurden (Jablonski-Momeni 2011).

Während der Exkavation kann mit Hilfe von Kariesdetektor verbliebene Restkaries im Dentin sichtbar gemacht werden. Aufgrund der Molekülgröße kann es nur in die vergrößerten Poren nekrotischen Dentins, die Zone der Nekrose und die Zone der Penetration eindringen und markiert diese Zonen dann durch den Farbstoff Erythrosin (Tinschert 2002). Der Farbstoff färbt Proteine an. Problematisch ist die Tatsache, dass in Pulpanähe die Summe der Durchmesser der Dentintubuli vergrößert ist und somit in unmittelbarer Nähe der Pulpa physiologischer Weise mehr Protein vorliegt. Damit kann es an für die Kariesexkavation wichtigen, zugleich aber kritischen Stellen zu falsch positiven Diagnosen kommen.

Grundlage jeder Kariesdiagnostik ist die saubere und vor allem trockene Oberfläche. Insbesondere die Diagnostik approximaler kariöser Läsionen und Sekundärkaries ist mit Schwierigkeiten verbunden (Lussi und Hotz 1995), wohingegen Glattflächenkaries leichter und ebenso wie Fissurenkaries auch visuell zu diagnostizieren ist (Ekstrand et al. 1998a).

Okklusale Karies wird neben der visuellen Inspektion unter Verwendung von Bissflügel-Röntgenaufnahmen, Fiberoptiktransillumination (FOTI), digital imaging fibre optic transillumination (DIFOTI), Laserfluoreszenzmessung mit DIAGNOdent®-Gerät (KaVo, Biberach, Deutschland) sowie der elektrischen Widerstandsmessung diagnostiziert (Stodt und Attin 2004).

An approximalen Flächen fehlt zumeist die direkte visuelle Kontrolle. Hier wird unter der Voraussetzung des grundsätzlichen Zuganges mit Spiegel und Sonde nur jede dritte Kavität erkannt (Lussi und Hotz 1995). Durch die Bissflügel-Röntgenaufnahme allein können über 90 % der entsprechenden Läsionen entdeckt werden können (Pitts 1996). Approximal kann zusätzlich die Blutungsneigung der Papille einen Hinweis auf eine aktive Läsion geben (Ekstrand et al. 1998b). Im Einzelfall kann die Diagnostik verbessert werden, indem mittels kieferorthopädischer Gummiringe über 24 Stunden eine Separierung erfolgt, die einen direkten Blick auf die Approximalfläche ermöglicht.

Es wird immer wichtiger, Diagnosemöglichkeiten zu verwenden, die eine frühzeitige, non-invasive Methode der Kariestherapie erlauben. 2013 veröffentlichten Fried et al. eine Studienbeschreibung mit Zwischenergebnissen zur Diagnose- und Verlaufskontrollmethode der Optical Coherence Tomography (OCT). In der Studie behandelten sie Initialläsionen im Schmelz und an Wurzeloberflächen in vivo mit Fluorid und beurteilten Läsionstiefe, Defektstruktur und Kariesaktivität. Die Methode ist den Autoren zufolge vielversprechend. Bei weiterer Bestätigung der bisherigen Ergebnisse und regelhafter Korrelation des OCT-Befundes mit der Kariesaktivität sei dies eine schnelle, einfache Methode zur Beurteilung der Aktivität bzw. des Stadiums einer kariösen Läsion. Ähnliche Schlussfolgerungen zogen bereits Tranæus et al. (2001) aus ihrem Versuch, in welchem ebenfalls Initialläsionen über sechs Monate alle sechs Wochen mit einem Fluoridlack behandelt wurden und die Auswertung mittels QLF durchgeführt wurde.

2.1.4 Kariestherapie

2.1.4.1 Invasive Kariestherapie

Seit mehr als einhundert Jahren wird Karies aus Zähnen entfernt und die Kavitäten werden daraufhin mit Füllungsmaterial versorgt. Black beschrieb bereits 1908 die Therapie kariöser Läsionen und klassifizierte die Kavitäten nach ihrer Lokalisation und Größe. Begriffe wie „drill and fill“ und „extension for prevention“ blieben aus dieser Zeit für die klassische Kariesbehandlung vor den Möglichkeiten der Adhäsivtechnik erhalten (Splieth 2004, Meyer-Lückel et al. 2012). Nach Black werden die kariösen Kavitäten in 5 Klassen eingeteilt. Lange wurde gemäß Blacks

Empfehlungen therapiert, indem ausreichend Platz und Retention für die konventionellen Füllungsmaterialien geschaffen wurde, die Ränder in den für die Mundhygiene zugänglichen Bereich gelegt und alles kariesverdächtige Dentin bis zur vollständigen Härte des Kavitätenbodens entfernt wurde (Meyer-Lückel et al. 2012). Die Kariesentfernung erfolgte als vollständige Entfernung aller verdächtiger Substanz, gegebenenfalls unter Inkaufnahme einer nachfolgenden endodontischen Behandlung mit den damit verbundenen Folgen, Risiken und Prognosen. Insbesondere bei der Approximalkaries wird bei diesem Vorgehen viel gesunde okklusale Zahnhartsubstanz geopfert, um den Zugang für die sorgfältige Kariesentfernung zu ermöglichen (Kielbassa und Müller 2011).

Beim Exkavieren ist es möglich, Restkaries auf verschiedene Arten zu beseitigen. Konventionell und üblich ist es, mit Exkavator und Rosenbohrer infiziertes Dentin zu entfernen. Dabei werden Größe und Konsistenz der Späne, Glanz und Oberflächenbeschaffenheit der Kavität und Härte des Kavitätenbodens als Zeichen für die Kariesfreiheit genutzt. Mit einem Rosenbohrer läuft der Behandler jedoch die Gefahr der Überinstrumentierung. Zudem werden die Geräusche und Vibrationen vom Patienten häufig als sehr unangenehm, teils schmerzhaft wahrgenommen (Damaschke 2003).

Das alternativ mögliche chemo-mechanische Entfernen der Karies erfolgt zum Beispiel mit Carisolv® oder dem Vorgängerprodukt Caridex®. Dabei löst eine Mischung aus Natriumhypochlorid, Glutaminsäure, Leucin und Lysin in einer vorgegeben Einwirkzeit das denaturierte Kollagengerüst des Dentins auf und die Masse wird mit einem Handinstrument mit stumpfen Kanten aus der Kavität entfernt. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis das eingebrachte Gel keine weißliche Verfärbung mehr zeigt und die Kavität der Überprüfung mit der Sonde statthält. Das erspart dem Patienten die häufig als unangenehm empfundenen Geräusche und den durch Vibrieren ausgelösten Schmerz des Rosenbohrers. Allerdings ist diese Methode deutlich zeitintensiver und es tritt eher eine zu geringe Exkavation auf (Schäfer 2002, Bergmann et al. 2008).

Der Abtrag kariösen Dentins mit speziell geformten Rosenbohrern aus selbstlimitierendem Polymerkunststoffen war zunächst als SmartPrep® wenig effektiv

(Damaschke et al. 2005). Inzwischen belegen Studien, dass der Nachfolger SmartBur® im engen Indikationsrahmen für die pulpennahe Dentinkaries eine durch seine Selektivität gering invasive Methode der Kariesentfernung ist (Strassler 2011).

An konventionellen Füllungsmaterialien stehen Amalgam und Gold zur Verfügung und seit Entwicklung der Adhäsivtechnik auch unterschiedliche Komposite, Kompomere und Keramiken. Die neuen Materialien haben die Entwicklungen neuer, weniger invasiver Techniken ermöglicht. So werden Form, Tiefe und Ausdehnung der Kavität nicht mehr durch die konventionellen Materialien Gold und Amalgam vorgegeben.

Zudem sind in der heutigen Zeit verbesserter Prävention viele kariöse Defekte bei ihrer Auffindung kleiner und schreiten langsamer voran. Dies verursachte ein Umdenken über die notwendige Invasivität der Behandlung und eine kritische Betrachtung der Präparation großer Schmelzanteile bei der ersten Versorgung eines Zahnes. Splieth (2004) beschreibt ein differenziertes Vorgehen bei der Therapie der verschiedenen Stadien der Karies. Die für die Karies ursächliche Säureeinwirkung mit der Folge der Demineralisation soll mittels primärpräventiver Maßnahmen verhindert werden. Wenn es jedoch bereits zu initialen Läsionen gekommen ist, ist die sogenannte non-invasive oder mikroinvasive Kariestherapie Mittel der Wahl (siehe unten). Bei kleinerer Defektkaries gibt es zunächst den Versuch der minimalinvasiven Therapie und im fortgeschrittenen Stadium schließlich die herkömmliche Füllungstherapie. Die Restaurationsränder bilden dann allerdings häufig neue Kariesprädispositionsstellen und ein Kreislauf aus Restauration und Sekundärkaries beginnt (Kielbassa und Müller 2011).

Da kein Füllungsmaterial den natürlichen Zahn ohne Einschränkungen dauerhaft ersetzen kann, sollte rechtzeitig im frühen Stadium eine Kariesprogression verhindert werden. Es ist im Interesse der Patienten, den Kreislauf der Füllungserneuerung so lange wie möglich hinauszuzögern und vor einer invasiven Füllungstherapie alle Möglichkeiten, von der Prävention über die non-invasive- bis zur mikro- und minimalinvasiven Therapie, auszuschöpfen.

Die minimalinvasive Therapie zeichnet sich durch einen kleinstmöglichen Zugang zur Karies und den Verzicht auf eine Retentionsform aus, die durch das Nutzen der Adhäsivtechnik ermöglicht wird (Splieth 2004).

Paris et al. (2011) sehen die Kariesinfiltration nicht kavittierter initialkariöser Defekte als Verbindungsglied oder Brücke zwischen invasiver und non-invasiver Therapie und bezeichnen sie als mikroinvasive Therapie. Hierbei findet keine mechanische Zahnhartsubstanzauftragung statt, sondern die pseudointakte Oberflächenschicht wird durch eine starke Säure (Salzsäure) chemisch aufgelöst. Die dadurch zugänglichen kariesbedingten Porositäten in der Zahnhartsubstanz werden mit einem niedrigviskosen Kunststoff („Infiltrant“) aufgefüllt. Im Approximalraum erfolgt dies unter Zuhilfenahme spezieller Matrizen. Durch diese interne Versiegelung wird die Kariesprogression unterbunden (Meyer-Lückel und Paris 2011). Auf vestibulären Flächen können durch das Auffüllen der Porositäten und die damit veränderte Lichtbrechung White Spots optisch maskiert werden.

2.1.4.2 Non-invasive Kariestherapie

Grundlage der non-invasiven Kariestherapie ist das Behandeln einer Initialkaries ohne mechanische Zahnhartsubstanzenentfernung. Hierzu stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, deren Behandlungsansatz in der Eliminierung der Ursachen der Kariesentstehung liegt. Es sind dies die für die Prävention der Karies als wirksam erwiesenen Methoden. Durch Eingriff in die bakterielle Besiedlung, durch Veränderung der Zahnhartsubstanz oder durch Änderung des Substrats bzw. der Substratzufuhr, soll ein Fortschreiten der Karies verlangsamt oder gestoppt werden. Nach Gomez et al. (2013) gehören hierzu Fluoride, Chlorhexidin, Versiegelungen, Xylit und CPP-ACP, auch in Kombination miteinander.

Paris et al. (2011) zählen neben der lokalen Fluoridierung auch das herkömmliche Vorgehen, die Mundhygiene zu optimieren, bei der Anwendung auf initialkariösen Arealen als non-invasive Therapie. Andere Autoren führen zusätzlich Ozon mit in die Liste der non-invasiven Therapieansätze auf (Reddy et al. 2013), während Gomez et al. (2013) die Kariesinfiltration als non-invasive Form der Kariestherapie auffassen.

Gomez et al. (2013) fassen in ihrer systematischen Literaturübersicht zur non-invasiven Kariestherapie zusammen, dass eine schlechte Datenlage für die Wirkung von Xylit, CHX und CPP-ACP bei Initialkaries vorliege. Fluoride in ihren verschiedenen Anwendungsformen scheinen der Literaturübersicht nach jedoch geeignet, ein Fortschreiten von Karies zu verhindern. Grundvoraussetzung hierfür sei jedoch eine frühe Identifikation der beginnenden Karies.

2.2 Kariesprävention

2.2.1 Maßnahmen der Kariesprävention

Die Kariesprävention stützt sich klassischerweise auf die vier Säulen Mundhygiene, Ernährung, Fluoridierung und Fissurenversiegelung.

Die Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) empfiehlt regelmäßiges Zähneputzen zweimal täglich zur mechanischen Plaquebeseitigung mit fluoridhaltiger Zahnpaste (Geurtsen et al. 2013, Geurtsen et al. 2016). Die Ernährung sollte zuckerarm oder unter Berücksichtigung von Zuckeraustausch- oder Süßstoffen erfolgen, mit einer möglichst geringen Frequenz der Zuckeraufnahme. Nach dem Essen wird das Kaugummikauen empfohlen, um den Speichelfluss anzuregen und somit die neutralisierende Wirkung des Speichels zu nutzen.

Kariesgefährdete Grübchen und Fissuren sollten im Rahmen des Prophylaxekonzeptes bei Kindern versiegelt werden (Kühnisch et al. 2010). Für Erwachsene wird dies im Einzelfall auch empfohlen (Beauchamp et al. 2008).

Individuelle Prophylaxekonzepte sollen darüber hinaus bei entsprechender Indikation die Anwendung der Professionellen Zahnreinigung und der Intensiv-Fluoridierung einbeziehen. Die Fluoridierung mit verschiedenen Applikationsformen und unterschiedlichen Frequenzen gilt als der wichtigste Grundpfeiler der Kariesprävention beschrieben (Marinho et al. 2003, European Academy of Paediatric Dentistry 2009; Walsh et al. 2010, Hellwig et al. 2013b, Geurtsen et al. 2013).

2.2.2 Fluoride in der Kariesprophylaxe

Da die non-invasive Kariestherapie zum großen Teil mittels Fluorid durchgeführt wird, soll im Folgenden genauer auf Fluoridverbindungen und ihre kariespräventive Wirkung eingegangen werden.

2.2.2.1 Aufnahme, Wirkungsmechanismen und Darreichungsformen

Fluoride sind Verbindungen des Fluors und kommen in der Natur ubiquitär vor. Sie sind als Teil der Nahrung ein wichtiges Spurenelement und relevant für Knochen- und Zahnaufbau. Leicht lösliche Fluoride, z. B. NaF oder SnF_2 , werden schnell und vollständig vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen, schwer lösliche wie CaF_2 nur gering. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 0,1- 0,5 ppm und ist abhängig von der Aufnahme, dem Knochenstoffwechsel und der Ausscheidung über die Niere. Die Aufnahme in die Organe ist abhängig von ihrer Durchblutung (Roulet und Zimmer 2002). Die im menschlichen Körper gespeicherte Fluoridmenge steigt mit dem Alter. Der Körper eines Erwachsenen enthält insgesamt etwa 2,6 g Fluorid. Eingelagert wird es insbesondere in Knochen und Zähnen (Zimmer 2000).

Die Toxikologie von Fluoriden ist von vielen Faktoren abhängig. Die sichere toxische Dosis (Certainly Toxic Dose, CTD) liegt bei 32-64 mg Fluorid pro Kilogramm Körpergewicht. Die wahrscheinliche toxische Dosis (Probably Toxic Dose, PTD) beträgt 5 mg Fluorid pro Kilogramm Körpergewicht (Whitford 1987, Hellwig et al. 2013a). Diese Grenze wäre nach dem Verzehr einer Tube Zahnpaste à 100 ml mit einem Gehalt von >1000 ppm Fluorid durch ein Kleinkind erreicht. Es können dann Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen bis hin zu Herz-Kreislaufproblemen auftreten (Hellwig et al. 2013a, Apothekerkammer Niedersachsen 2016).

Die chronische Fluorid-Überdosierung kann zu Folgen an Knochen und Zähnen führen. Die skelettale Fluorose entsteht bei chronischer Aufnahme von mehr als 20 mg Fluorid pro Tag und führt zu deformierten und brüchigen Knochen. Die Skelettfluorose tritt selten und ausschließlich in Ländern mit einem sehr hohen Trinkwasserfluoridgehalt, wie z. B. Indien, auf. Deutlich relevanter ist vor allem die längerfristige leichte Überdosierung im Kindesalter während der Zahnentwicklung, welche weiß bis bräunlich verfärbte Areale auf der Zahnoberfläche zur Folge haben

kann, die sogenannte Dentalfluorose. Mit dem Rückgang von Karies ist das Auftreten von Fluorose angestiegen, wenn auch meist in fraglichen, leichten oder moderaten Ausprägungen und zumeist ohne negative Auswirkung auf die Lebensqualität der betroffenen Person (Buzalaf et al. 2011).

Die kariesprophylaktische Wirkung von Fluorid basiert auf mehreren Einzeleffekten. Nachdem lange die Wirkung von Fluorid als systemisch angesehen wurde, ist inzwischen der primär topische Einfluss von Fluorid anerkannt (Marinho et al. 2003, Hellwig und Lennon 2004). Zum einen fördert Fluorid die Remineralisierung und hemmt die Demineralisierung des Schmelzes. Zum anderen erhöht Fluorid die Säureresistenz der Zahnhartsubstanz, indem es im Zuge der Remineralisierung in den Zahnschmelz inkorporiert wird. Die Aufnahme von Fluorid in klinisch relevanter Menge ist nur in einem bereits demineralisierten Zahnschmelz möglich (Zimmer 2000). In der äußersten Schmelzschicht sind im Durchschnitt weniger als 10 % der Hydroxygruppen durch Fluorid ersetzt, ab 50 µm Tiefe nur noch 1 % (Moreno 1977). Sowohl Fluorapatit als auch fluoridiertes Hydroxylapatit sind säurestabiler als Hydroxylapatit. Der sogenannte „kritische pH-Wert“, ab dem Zahnschmelz demineralisiert, beträgt ca. 5,5 für Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) und 4,5 für Fluorapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) oder fluoridiertes Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$) (Buzalaf et al. 2011). Andere Autoren weisen demgegenüber auf nur geringe Unterschiede im Löslichkeitsverhalten zwischen den genannten Apatiten hin (Pan und Darvell 2007).

Bis 1988 ging man davon aus, dass das fest im Schmelz gebundene Fluorid der Grund für seine große Bedeutung in der Kariesprävention sei. Doch Øgaard et al. (1991) zeigten mit einem Versuch mit Haifischzähnen, die aus Fluorapatit mit 32000 ppm Fluoridgehalt bestehen, dass diese trotz des maximalen Fluoridanteils im kariogenen Milieu nur geringfügig weniger Schaden nehmen als menschliche Zähne, die einen Fluoridgehalt von bis zu 2000 ppm in nicht fluoridierten Gebieten und bis zu 3000 ppm in fluoridierten Gebieten aufweisen (Buzalaf et al. 2011). Es wurde bislang auch kein Zusammenhang zwischen dem Fluoridgehalt im menschlichen Zahn und dessen Kariesentwicklung gefunden (Zimmer 2000).

In-vitro-Studien bezüglich des Fluoridgehaltes im umgebenden Milieu (Arends und Christoffersen 1986, Featherstone et al. 1990) ergaben, dass gelöstes Fluorid schon ab einem Vorkommen von 30 ppm bei einem pH-Wert von 4,5 die Demineralisierung von Rinderzähnen stoppt und dass die Hemmung der Demineralisation proportional zur Fluoridkonzentration in der Umgebung ist. Das Fluorid tritt als freies, nicht an Albumin gebundenes, Fluorid-Ion im Speichel auf (Buddecke 1981, Buzalaf et al. 2011). Die physiologische Konzentration beträgt 0,01-0,05 ppm (Hellwig et al. 2010). Nach der Anwendung fluoridierter Mundhygienemittel ist der Fluoridgehalt intraoral zunächst erhöht und sinkt dann meist zügig wieder ab; es kann aber auch Stunden nach der Anwendung noch der Fluoridgehalt erhöht sein, zumeist durch Speicherung in und Freisetzung aus der Mundschleimhaut (Tenuta und Cury 2013). Featherstone (1999) resümiert, dass der Fluoridgehalt in Speichel und Plaque für die Kariesprophylaxe verantwortlich sei und dass fest gebundenes Fluorid nach systemischer Aufnahme zu vernachlässigen sei.

Nach der Aufnahme von Fluorid in erhöhter Konzentration bildet sich an der Zahnoberfläche eine Calciumfluorid-Deckschicht. In Kombination mit Phosphatgruppen liegen die gebundenen Fluoride wie ein Schutzmantel über der Zahnoberfläche. Wenn der pH-Wert sinkt, gehen die Calcium- und Fluorid-Ionen in Lösung. Falls an der Zahnhartsubstanz Hydroxylgruppen aus dem Hydroxylapatit herausgelöst werden, können bei einem wieder steigenden pH-Wert Fluorid-Ionen diese ersetzen und säureresistentere Hydroxylapatit-/Fluorapatit-Mischkristalle bilden (Arends und Christoffersen 1990, Buzalaf et al. 2011).

Zudem wirkt Fluorid antibakteriell, indem es in den Energiestoffwechsel von Bakterien eingreift und deren Energiegewinnung reduziert. Nachgewiesen wurde dies für *Streptococcus mutans* (Bradshaw et al. 1990). Die Glykolyse wird nach passiver Diffusion von Fluorwasserstoff (HF) in die Bakterienzelle verringert, bzw. kann nicht mehr stattfinden. Dabei werden zum einen einige Enzyme durch den verringerten pH-Wert unspezifisch gehemmt, zum anderen greift Fluorid direkt am Enzym Enolase an und hemmt damit den Glykolyse-schritt von Phosphoglyzerat zu Phosphoenolpyruvat (Hellwig et al. 2013a). Sowohl die direkte Energiegewinnung als auch die Bildung von intra- und extrazellulären Polysacchariden sind dadurch gehemmt. Damit sind die Energiespeicherung und die Bildung der Plaquematrix zum

Anheften an der Zahnoberfläche reduziert. Im Extrem könnten die Bakterien sich dann nicht als Plaque auf der Zahnoberfläche etablieren oder sich in Zeiten mangelnder Substratzufuhr von gespeicherten Zuckern ernähren, sie würden „verhungern“ (Zimmer 2000).

Allerdings beruhen diese Angaben auf In-vitro-Versuchen und es wird vermutet, dass ca. 5000-6000 ppm Fluorid in der Plaque notwendig sind, um eine bakterizide Wirkung zu erreichen. Für eine Wachstumshemmung der Bakterien wären 100-200 ppm erforderlich (Hellwig et al. 2013a). Das wären in vivo auf Dauer unrealistische Konzentrationen. Somit ist insgesamt die antibakterielle Wirksamkeit von Fluorid gering und klinisch zu vernachlässigen (Lussi et al. 2012).

Zusammenfassend ist somit beinahe ausschließlich die lokale Wirkung von Fluorid relevant. Das Fluorid kann in ionisierter Form in Speichel und Plaque und als Kalziumfluoriddeckschicht an der Schmelzoberfläche vorliegen. Es fördert die Remineralisierung, hemmt die Demineralisierung und senkt den kritischen pH-Wert des Schmelzes auf bis zu 4,5. Diese Effekte können durch Anwenden von fluoridierter Zahnpaste und Mundspüllösung, durch Auftragen von Lacken und Gelen, durch Verwendung von fluoridiertem Speisesalz sowie durch Lutschen von Fluoridtabletten erzielt werden (Featherstone 1999, Hellwig et al. 2013b).

Fluorid wird in der Zahnheilkunde in verschiedenen Verbindungen, Kombinationspräparaten und Darreichungsformen genutzt. Die häufigsten Fluoridverbindungen sind Natriumfluorid (NaF), Natriummonofluorophosphat ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$), Zinnfluorid (SnF) und das organische Aminfluorid. Dessen pH-Wert liegt bei 5,0; Produkte mit Aminfluorid sind daher schwach sauer. Dies führt zu einer besseren Auflagerung und zu einem besseren Einbau des Fluorids auf und in den oberflächlichen Zahnschmelz. Standardmäßig gebräuchliche Zahnpasten enthalten 1000-1500 ppm Fluorid, Gele (elmex gelee®, CP GABA) 12.500 ppm, Lacke (z. B. Duraphat®, CP GABA) 22.600 ppm oder (Bifluorid 12®, Voco) 55.900 ppm.

2.2.2.2 Klinische Effekte

Die Relevanz der präventiven Wirkung von Fluorid ist so hoch, dass die WHO eine weltweite Verbreitung fluoridierter Zahnpaste anstrebt (Jones et al. 2005). Seit

wenigen Jahrzehnten führen bessere Aufklärung, stärkere Überwachung bereits im Grund- und Vorschulalter und flächendeckende Fluoridverbreitung auch in Deutschland zu einem massiven Rückgang der Kariesprävalenz und -erfahrung (Schiffner et al. 2009). Die kariespräventive Wirkung von Fluoriden in Zahnpasten, Mundspüllösungen, Gels und Lacken ist durch zahlreiche Studien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen weltweit sehr gut belegt (Hellwig et al. 2013b). Insbesondere das Kindes- und Jugendalter steht hier im Vordergrund. In eine Cochrane-Metaanalyse wurden mehr als 40 000 Probanden im Alter von 5 bis 16 Jahren, die mindestens einmal täglich fluoridierte Zahnpaste nutzten, einbezogen. Das Ergebnis zeigt eine mittlere Reduktion der Zunahme kariöser Läsionen von 24 % (Walsh et al. 2010).

Marinho fasst in ihrer Übersichtsarbeit von 2008 130 Studien mit mehr als 65 000 Kindern und Erwachsenen zusammen. Darin belegte sie eine höhere Effektivität von Fluoriden bei einer stärkeren Kariesvorbelastung, gemessen anhand des D(M)FS-Indexes, einer höheren Fluoridkonzentration und –applikationsfrequenz, und einer überwachten Anwendung. Wenn die Fluoridkonzentration in Zahnpaste höher als 1000 ppm ist, ist die präventive Wirkung im Vergleich zu einer nicht-fluoridierten Zahnpaste nach der Cochrane-Metaanalyse von Walsh et al. (2010) eindeutig belegt. Allerdings gilt es, das oben beschriebene Risiko der Dentalfluorose zu beachten (Wong et al. 2010, Hellwig et al. 2013b).

2.3 Fluoride in der non-invasiven Kariestherapie

Seitdem Fluorid zur Prävention erfolgreich angewendet wird und die Wirkung in zahlreichen Studien belegt ist, wird Fluorid regelmäßig auch als Therapeutikum bei initialkariösen Läsionen zitiert und klinisch angewendet. Dies geht auch zurück auf die Studie von Backer Dirks (1966), in der White Spots im klinischen Verlauf untersucht wurden. Nach sieben Jahren war bei zahlreichen Läsionen die klinische Sichtbarkeit nicht mehr vorhanden. Dies wurde als Ausheilen interpretiert und als „Caries Reversal“ bezeichnet. Seither wird die Studie von Backer Dirks wiederkehrend als Beleg für die erfolgreiche Karies-Remineralisierung zitiert (Featherstone et al. 1982, O'Reilly und Featherstone 1987, Thylstrup et al. 1994), in neueren Publikationen auch als Beleg für die Therapie von Initialkaries (Splieth

2004). Allerdings wird auch zur Diskussion gestellt, dass das Verschwinden aktiver Initialläsionen nicht nur durch Remineralisierung zustande käme, sondern auch durch das mechanische Beanspruchen und Polieren der initialkariösen Oberflächen bedingt sein könne (Thylstrup et al. 1994).

Seitdem bekannt ist, dass Fluorid die Remineralisierung fördert und eine karieshemmende Aktivität zeigt, wird für seine klinische Anwendung mit dem Zweck der Heilung von Initialkaries auch der Begriff der „Fluoridtherapie“ verflochten (Cury und Tenuta 2009). Doch der hemmende Effekt, den Fluorid im Kariesprozess zeigt, sollte nicht mit einer vollständigen Arretierung oder einem Ausheilen verwechselt werden, mahnen Cury und Tenuta (2009) in derselben Publikation.

Zudem können Kenntnisse zur Initialkariestherapie aus In-vitro-Studien nach Tenuta und Cury (2013) nicht ohne weiteres auf In-situ-Versuche übertragen werden, und der Unterschied zur In-vivo-Situation sei noch gravierender. Von daher ist es für die Einschätzung der therapeutischen Fluoridwirkung erforderlich, klinische Befunde und Verläufe zu erheben. Für diese Untersuchungen müssen ausreichend White-Spot-Läsionen oder Röntgenbilder mit sichtbarer approximaler Initialkaries verfügbar sein.

Als klinischer Beleg für die remineralisierende Wirkung von Fluorid werden häufig Studien zur Therapie von White Spots nach der Entfernung von festsitzenden kieferorthopädischen Geräten zitiert (O'Reilly und Featherstone 1987). Diese Geräte, insbesondere die Areale direkt um die Brackets herum, stellen Plaques dar, die durch die Zahnbürste nicht leicht erreicht und die vom Patienten nicht gesehen werden. Hier kommt es daher leicht zur sichtbaren Schmelz-Demineralisation (Du et al. 2012). Verschiedene Autoren empfehlen die intensive Fluoridierung der behandelten Zähne zur Kariesprophylaxe bereits während der kieferorthopädischen Behandlung und die anschließende intensive Fluoridierung, um entstandene White Spots zu therapieren und ein Ausheilen zu bewirken (Kleber et al. 1999, Du et al. 2012). Dabei ist trotz der in diesen Situationen dokumentierten Erfolge nicht belegt, welchen Anteil an der Therapie der White Spots die Fluoridanwendung hat und welchen Anteil das Entfernen der Kariesprädispositionsstelle infolge der Entbänderung hat.

Dieses Beispiel der White-Spot-Läsionen, die während kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen entstehen und nach Entbänderung wieder verschwinden, illustriert die Unsicherheit über den Stellenwert der Fluoridierung zur non-invasiven Kariestherapie. Generell stellt sich die Frage, ob es hinreichend belegt ist, dass Fluoridverbindungen nicht nur kariespräventiv wirken, sondern auch klinisch oder röntgenologisch erkennbare beginnende kariöse Läsionen heilen können. In dieser Arbeit soll zu dieser Frage eine Übersicht über den Kenntnisstand geschaffen werden. Zu der Fragestellung vorhandene Studien sollen gegebenenfalls bezüglich ihrer Evidenz beurteilt werden. Schließlich soll, sofern möglich, mit den vorhandenen Daten eine Metaanalyse bezüglich der Effektivität der Initialkariestherapie mit Fluoriden durchgeführt werden.

2.4 Methodischer Hintergrund

2.4.1 Systematische Literaturübersicht

Eine systematische Literaturübersicht („Systematic Review“) ist eine präzise Literaturübersicht zu einem zuvor genau definierten Thema. Nach festgelegter Suchstrategie werden ausgewählte Datenbanken und Literaturverzeichnisse nach ihren Titeln und Abstracts gefiltert. Anhand der Abstracts wird beurteilt, ob die Veröffentlichung für die Fragestellung relevant ist, in diesen Fällen werden die Volltexte gelesen. Aus den Literaturverzeichnissen der Volltexte können weitere Texte für eine Handsuche entspringen. Relevante Volltexte werden bezüglich ihrer passenden Thematik und Untersuchungsmethoden beurteilt. Die auf die Studienfrage bezogenen Ergebnisse werden den Veröffentlichungen entnommen und tabellarisch zusammengestellt. Zudem wird eine Qualitätsbewertung der einzelnen Studien durchgeführt. Wenn die gesammelte Datenlage es ermöglicht, wird eine quantitative Datensynthese durchgeführt und somit ein Querschnitt der Aussage aller passender Originalarbeiten erstellt. Dies kann in Form einer Metaanalyse erfolgen. Schließlich folgt eine Interpretation der Ergebnisse. Insgesamt müssen methodische Rahmenbedingungen streng eingehalten werden.

2.4.2 Beurteilung der Studienqualität

Wichtige Kriterien zur methodischen Qualitätsbeurteilung sind nach Benson et al. (2005) die zufällige Gruppeneinteilung, die Doppelverblindung, das Verbergen der

erwarteten Ergebnisse und die Vollständigkeit der Nachuntersuchungen. Außerdem sind Kriterien wie die Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen zu Studienbeginn und klare Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandenauswahl zu beachten.

Wenn bei der Studienplanung, -durchführung und -auswertung ein systematischer Fehler auftritt, der Einfluss auf die Ergebnisse haben kann, wird dies als Bias bezeichnet. Bias kann in vielfältiger Weise entstehen. Durch (un-)gewollte Probandenauswahl mit einer zu homogenen oder ungleichen Auswahl oder auch mit einer ungleichmäßigen Verteilung zwischen den Untersuchungsgruppen entsteht ein sogenannter Selektionsbias. Sollten für eine systematische Übersichtsarbeit die Auswahlkriterien zu selektivem Einschluss von Studien führen, ist dies ebenfalls ein Selektionsbias. Durch fehlende Verblindung oder unterschiedliche Betreuung der Untersuchungsgruppen entsteht ein sogenannter Performance-Bias. Falls, unter anderem ebenfalls durch fehlende Verblindung, die Untersucher bestimmte Patienten genauer oder mit einer Erwartungshaltung untersuchen, kann es zu einem sogenannten Detection-Bias kommen. Gibt es in den Gruppen Unterschiede bezüglich der Anzahlen und Gründe für Studienabbrüche kann es zu einem sogenannten Attrition-Bias kommen (Buchberger et al. 2014). Wenn Studien bereits teilweise veröffentlicht wurden und sich damit ein Gesamtergebnis abzuzeichnen scheint, wird dies als Publikations- oder Reporting-Bias bezeichnet. Publikationsbias kann ebenfalls durch das Peer-review-Verfahren bei der Veröffentlichung in Fachzeitschriften mitverursacht sein.

Die evidenzbasierte Medizin unterscheidet vier Evidenzklassen mit unterschiedlicher wissenschaftlicher Aussagekraft von Studien (EbM-Netzwerk 2007). Systematischen Übersichtsarbeiten wird, wenn sie qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zusammenfassen, die höchste Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeitsbeurteilung von Therapien zugeschrieben (Evidenzklasse Ia). An zweiter Stelle (Evidenzklasse Ib) stehen einzelne RCTs. Fehlt eine Randomisierung, wird die kontrollierte Studie der Klasse IIa zugeordnet. Im Ranking der Studienqualität folgen beobachtend analysierende Studien wie Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. Der Klasse IIb werden gut angelegte, quasi experimentelle Studien zugeordnet. Eine gut angelegte, nicht experimentelle, deskriptive Studie erlangt die Evidenzklasse III, und Expertenmeinungen, Konsensuskonferenzen und Erfahrungen

von fachlichen Autoritäten haben mit Klasse IV die schwächste Evidenz (EbM-Netzwerk 2007, Marinho 2008).

Mittels systematischer Literaturübersichten ist es möglich, eine Aussage zu sehr speziellen, fachspezifischen Fragestellungen zu treffen und auch Studien kleineren Umfangs miteinander in Verbindung zu bringen. Die Qualitätsbeurteilungen der Studien geben Aufschluss über die Evidenz der Aussagen. Durch systematische Literaturübersichten ist es zudem möglich, Wissenslücken aufzudecken und weitere Studienfelder zu kennzeichnen. Sofern die Verfasser der Übersichten zu den verwendeten Originalarbeiten keinen Bezug haben, ist ein Interessenkonflikt unwahrscheinlich (Greenhalgh 1997, Cook et al. 1997). Sollte eine systematische Übersichtsarbeit keine Evidenz für die zu bearbeitende Fragestellung finden, bedeutet dies jedoch nicht, dass die überprüfte Fragestellung inhaltlich zurückzuweisen ist. Es wird lediglich nachgewiesen, dass keine oder keine methodisch hinreichend guten Studien zur Beantwortung der Studienfrage vorliegen.

Der bekannteste und größte Herausgeber von Systematic Reviews ist die Cochrane Collaboration.

3 Methodik der Literaturrecherche

In dieser Arbeit soll bezüglich der klinisch oder röntgenologisch darstellbaren Effekte der Initialkariestherapie mit Fluoridapplikationen die Methodik einer systematischen Übersichtsarbeit mit präzise formulierter Fragestellung, dokumentierter Literaturrecherche und –bewertung verwendet werden.

Essenziell für die Beantwortung der Fragestellung war die Information, ob die Daten aus einer In-vivo-Studie an menschlichen bleibenden Zähnen stammten und ob die Behandlung der Initialkaries durch Applikation einer standardmäßig genutzten Fluoridverbindung stattfand. Die Bewertung sollte sich schwerpunktmäßig auf RCTs gründen, es sollten aber sämtliche bei der Suchstrategie erfolgten Treffer einbezogen werden.

Nach einer orientierenden ersten Literaturdurchsicht wurden die Schlagworte „fluoride“, „remineralization“, „caries“, „arrest“, „vivo“ und „white spot“ für die Suche ausgewählt. Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Ovid. Über die Suche in Ovid ist die Datenbank EMBASE mit abgedeckt. Ovid ermittelt aus den Quellen Books@Ovid, Journals@Ovid Full Text, Embase 1974 bis März 2015, Ovid MEDLINE(R) 1946 bis März 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations bis März 2015 und Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis 1965.

Die erhaltenen Abstracts und bei Unklarheit auch die betreffenden Volltexte wurden dahingehend selektiert, ob es sich um In-vivo-Studien handelte, bei denen Fluorid auf eingangs dokumentierte Initialläsionen im Schmelz bleibender Zähne appliziert wurde. Durch Sichtung der Literaturverzeichnisse der verbliebenen Arbeiten sollten mögliche weitere Studien erfasst werden. Eine weitere Handsuche, auch in Teilen der grauen Literatur, wie zum Beispiel Dissertationen und ähnliches, wurde ergänzend angeschlossen. Es wurden nur Texte in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Alle gefundenen Originalarbeiten wurden einbezogen. Ausgeschlossen wurden alle In-vitro- und In-situ-Studien und Untersuchungen, die nicht bezüglich der Kariestherapie im Zahnschmelz bleibender Zähne durchgeführt worden waren oder die letztlich doch präventive, nicht aber therapeutische Ergebnisse präsentierten.

Die nach der Suche für die Fragestellung verbliebenen Studien wurden bezüglich methodischer Merkmale wie Patientenkollektiv, mittlere Karieserfahrung, Beobachtungsmethodik und möglicher Verzerrungen und damit ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft beurteilt.

Beurteilungs- und Bewertungskriterien waren neben der Art und Applikationsfrequenz des Testproduktes die Lokalisation der Initialkaries, die diagnostische Methode und das Studiendesign. Ferner wurde die Anzahl der Studienteilnehmer, deren Alter und die Dauer der Untersuchung notiert. Zusätzlich wurde beurteilt, womit die Vergleichsgruppe behandelt wurde, ob hier eine vollständige Fluoridenthaltung gegeben war und ob die Untersuchung verblindet bzw. doppelverblindet durchgeführt wurde. Desweiteren erfolgte eine Einschätzung hinsichtlich vorliegendem Bias und die Zuordnung zur jeweiligen Evidenzklasse.

Schließlich sollten die in den extrahierten klinischen Studien angegebenen Häufigkeiten eines Caries Reversal auf die Möglichkeit einer Metaanalyse hin überprüft werden.

Abbildung 1 fasst die Suchstrategie graphisch zusammen.

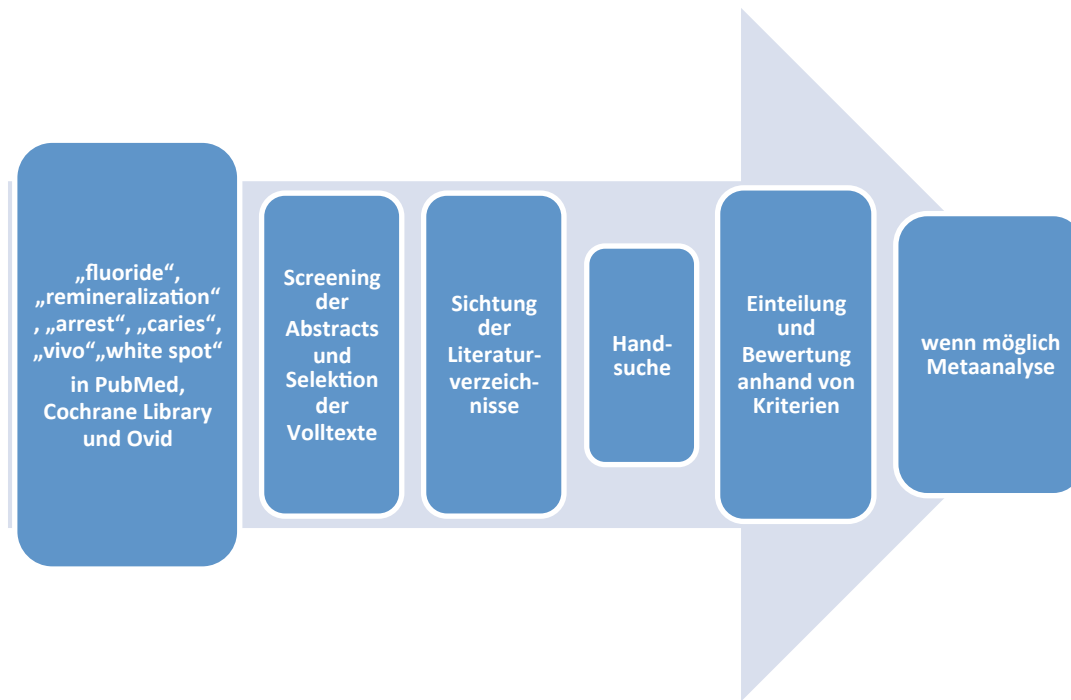


Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche zur Thematik Initialkariestherapie mit Fluorid

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisübersicht

Die erste Suche über PubMed mit den Begriffen „fluoride“ und „remineralization“ lieferte zum ersten Suchzeitpunkt im September 2013 1119 Ergebnisse. In verschiedenen Kombinationen wurden die ausgewählten Begriffe mehrfach zur Datenbankrecherche genutzt (Tabelle 1).

Datenbank	Suchbegriffe	Anzahl Ergebnisse
PubMed	Fluoride AND remineralization	1119
Cochrane library	Fluoride AND remineralization	248
PubMed	fluoride AND remineralization OR arrest* AND caries OR white spot lesion AND vivo	245
Cochrane library	fluoride AND remineralization OR arrest* AND caries OR white spot lesion AND vivo	308
PubMed	fluoride AND remineralization OR arrest* AND caries AND vivo	114
PubMed	fluoride AND (remineralization OR arresting) AND caries AND vivo NOT prevention	58
Ovid	Fluoride AND (caries OR white spot lesion) AND vivo	1439
Ovid	fluoride AND remineralization OR arrest* AND caries OR white spot lesion AND vivo	711

Tabelle 1: Suchbegriffkombinationen mit Ergebnisanzahl

Insgesamt wurden über die verschiedenen in Tabelle 1 aufgelisteten Suchen 4242 Titel gefiltert, von denen die meisten mehrfach gefunden wurden.

Nach Entfernung von Dubletten und der Beurteilung der Titel der Publikationen verblieben 101 Titel, die für die Fragestellung als relevant erachtet wurden. 87 dieser zu beurteilenden Volltexte entstammten der Datenbanksuche. Aus diesen

Primärquellen und weiterer Ergänzung durch Recherche in der grauen Literatur summierten sich die insgesamt 101 Volltexte, die anhand der im Methodenabschnitt genannten Kriterien bewertet wurden.

Von diesen 101 Volltexten wurden 79 aus der weiteren Erhebung ausgeschlossen, weil sie in einem oder mehreren Aspekten nicht den Suchkriterien entsprachen. 32 Studien wurden ausgeschlossen, weil nicht klar zwischen präventiver oder therapeutischer Anwendung von Fluorid unterschieden wurde oder weil die Untersuchung ausschließlich die prophylaktische Wirkung der Fluoridanwendung betraf. 25 der älteren Studien stellten sich als In-vitro- und 36 Studien als In-situ-Untersuchung heraus. Teilweise wurden diese Untersuchungen zwar als In-vivo-Studie bezeichnet, der Text zeigte aber, dass dies nach heute gültiger Begriffsdefinition nicht zutraf. Eine Studie befasste sich mit der Fissurentherapie, drei untersuchten Wurzelkaries und eine Erosionen. Eine Untersuchung war nur in portugiesischer Sprache auffindbar, eine Studie stellte sich als Tierversuch heraus und eine weitere beschäftigte sich mit Fluorideffekten am Dentin. Fünf weitere Studien beurteilten die Anwendung von Fluorid zusammen mit weiteren Therapeutika, ohne dass die Ergebnisse eindeutig auf Fluorid bezogen werden konnten. 15 Studien untersuchten Methoden oder fassten den wissenschaftlichen Hintergrund, die Anwendung oder andere Aspekte von Fluorid zusammen.

In die Auswertung eingeschlossen wurden schließlich 22 Untersuchungen. Abbildung 2 illustriert den Prozess der Literatursuche gemäß PRISMA-statement (Moher et al. 2009). Außerdem wurden sechs relevante Systematic Reviews identifiziert, die sich mit einer ähnlichen Thematik beschäftigten.

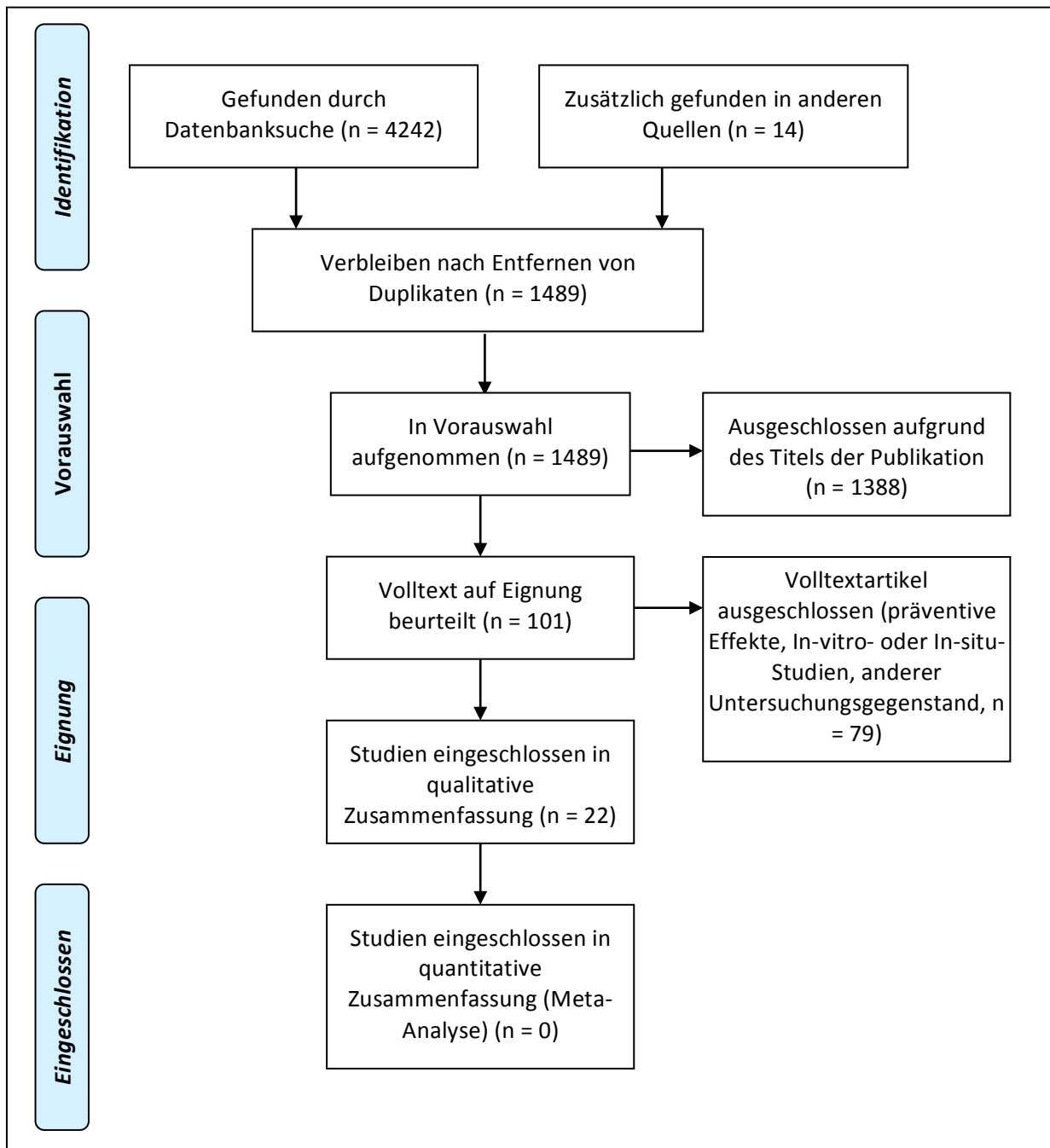


Abbildung 2: Flussdiagramm gemäß PRISMA-statement (Moher et al. 2009) für die verschiedenen Phasen der systematischen Literaturrecherche zur Thematik der Initialkariestherapie mit Fluorid

Der Recherchezeitraum endete im März 2015. Ein erneutes Screening am 17.03.2015 mit den Suchbegriffen „Fluoride AND (caries OR white spot lesion) AND vivo“ ergab 345 Ergebnisse in PubMed und enthielt keine neuen Quellen.

Am Ende des Ergebnis-Abschnittes dieser systematischen Literaturübersicht fasst Tabelle 2 die Studienergebnisse und -bewertungen zusammen (siehe 4.4 Tabellarische Ergebniszusammenfassung). Dort ist in der Spalte „Ergebnis“ das Fazit der jeweiligen Untersuchungen bezüglich der Remineralisierung von Initialkaries durch Fluorid aufgeführt. Als Quintessenz der 22 in die Literaturübersicht eingeschlossenen Studien ist abzulesen, dass 9 Studien ein schwach negatives bis negatives und 13 ein sehr schwach positives bis mäßig positives Ergebnis bezüglich der remineralisierenden Wirkung von Fluoriden auf Initialkaries aufzeigen. Die detaillierten Studienbeschreibungen sind dem folgenden Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

In der Spalte „Aussagekraft“ der Tabelle 2 ist anhand der oben genannten Bewertungskriterien eine Beurteilung und Begründung bezüglich Bias und Evidenzklasse enthalten. Das Fazit dieser Bewertungen ist, dass die Aussagekraft der Studien aufgrund fehlender Qualitätskriterien und des Verdachts auf Ergebnisverzerrung maximal mäßig, häufig schwach bis sehr schlecht ist. Sieben der Studien enthalten keine gemäß der bearbeiteten Fragestellung verwertbare Aussage bezüglich der Wirkung von Fluoriden oder des Nutzens der angewandten Therapie.

4.2 Einbezogene Studien

Nachfolgend werden die im Zuge der systematischen Literatursuche ermittelten Untersuchungen beschrieben. Dabei sollen zunächst Studien aufgeführt werden, in denen eine positive Aussage über klinisch oder röntgenologisch erkennbare Remineralisationen von initialkariösen Zahnarealen beschrieben werden. Anschließend werden die Studien mit einer negativen Aussage bezüglich der Fluoridwirkung angeführt. Die Auflistungen folgen jeweils chronologisch dem Publikationsjahr.

4.2.1 Studien mit positivem Outcome für einen therapeutischen Fluorideffekt Backer Dirks (1966)

1966 beschrieb Backer Dirks als einer der ersten die remineralisierende Fluoridwirkung an Glattflächen. Seine Studienkohorte von 90 Kindern, 45 Mädchen und 45 Jungen, wurde über 7 Jahre in der Altersspanne von 7 bis 15 Jahren untersucht. Er teilte die Befunderhebung nach Fissuren und Grübchen, approximalen

Flächen und Glattflächen ein. Es wurden klinische Inspektionen und radiologische Kontrollen durchgeführt. Als wirksames Agens werden Fluoride erwähnt, allerdings wird nicht ihre explizite Verwendung dargestellt.

Das aus der Studie entstammende, häufig zitierte und dargestellte Pfeildiagramm veranschaulicht die Entwicklung initialkariöser Läsionen auf den bukkalen Glattflächen oberer 6-Jahr-Molaren im Alter von 8 bis 15 Jahren. Es belegt den Übergang einer White-Spot-Läsion zu einer gesunden, glatten Oberfläche in 37 von 72 Fällen, also bei mehr als fünfzig Prozent. Nur aus neun der Initialläsionen entwickelte sich innerhalb von sieben Jahre eine Kavität. Die restlichen 26 hatten sich nicht verändert. Aus den ursprünglich 93 als gesund bewerteten Flächen wurden 15 White Spots und 4 Kavitäten. Die 19 kavitiert-kariösen Oberflächen blieben zu 100 % unverändert.

84 % der untersuchten Initialläsionen traten bereits innerhalb der ersten 1,5 Jahre nach Zahndurchbruch auf, und auch Kavitationen entwickelten sich in der Regel innerhalb der ersten zwei Jahre nach Zahndurchbruch. Backer Dirks (1966) selbst deutet das frühe und häufige Auftreten von White Spots am Zahnfleischsaum mit einem während der Eruptionsphase temporär lokal erhöhten Säuregehaltes des umgebenden Milieus. Er vermutete, dass eine natürliche Zahnreinigung durch das Kauen gefördert werde und dies zum Arretieren und Remineralisieren der initialen Läsionen führe.

Von Interesse ist, dass die im Verlauf der Studie mittels Bissflügel-Aufnahmen durchgeführten radiologischen Untersuchungen von approximalen Läsionen, welche keinem mechanischen Abtrag durch Zahnbürste und Kauvorgang unterliegen, keinen Rückgang der initialen Läsionen zeigten. Zwar wiesen immerhin mehr als 50 % dieser auf den Schmelz begrenzten demineralisierten Areale an oberen und unteren ersten Molaren keine Progression auf und glichen im Alter von 15 Jahren den vier Jahren zuvor erhobenen Befunden, doch eine Ausheilungstendenz war nicht zu bemerken.

Anzumerken ist ferner, dass in dieser Studie nicht spezifisch die Wirkung von Fluorid auf Läsionen untersucht wurde. Backer Dirks beschreibt eine mögliche Veränderung

der Mundflora oder eine spätere neu entstandene Resistenz als Ursache für die Arretierung von Karies. Er erwähnt zudem eine mögliche Abrasion als Ursache für die „Ausheilung“, allerdings wird in der Zusammenfassung der Untersuchung die verringerte Anzahl an White-spot-Läsionen mit einer Remineralisation oder Rekristallisation begründet.

Bei der formalen Bewertung der Studie muss infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Risiko eines Performance-Bias angenommen werden. Zudem können Detection- oder Attrition-Bias nicht ausgeschlossen werden. Die Studie ist aufgrund der rein deskriptiven und nicht experimentellen Untersuchung der Evidenzklasse III zuzuordnen.

Modéer et al. (1984)

Modéer et al. schließen sich 1984 der Aussage an, dass die regelmäßige Applikation von Fluorid signifikant das Fortschreiten einer kariösen Läsion verhindern würde. 87 Teenager erhielten 3 Jahre lang alle drei Monate eine Zahnpolitur und danach Natriumfluoridlack (Duraphat®) lokal auf alle Seitenzähne appliziert. Die Applikation erfolgte am gereinigten und getrockneten Zahn. Anschließend sollte über 4 Stunden keine Nahrung aufgenommen und an diesem Tag die Mundhygiene ausgesetzt werden. Eine Kontrollgruppe mit 107 Personen erhielt keine Behandlung. Alle Teilnehmer spülten alle 14 Tage mit einer 0,2 %igen Natriumfluoridlösung. Die Mesialflächen der ersten Prämolaren bis hin zu den zweiten Molaren wurden zu Beginn und dann jährlich anhand von Röntgenbildern (Bissflügelaufnahmen) befundet. Die Entwicklung (initial-)kariöser Läsionen wurde dokumentiert. Die Untersuchung und das Auftragen des Lackes führten unterschiedliche Behandler durch.

Nach drei Jahren zeigte die Fluoridgruppe bei eingangs D1-klassifizierten Läsionen zu 7 % eine Regression, zu 33 % keine Veränderung, zu 35 % eine Progression innerhalb des Schmelzes und zu 25 % eine Progression ins Dentin bzw. eine Füllung. Die D2-Defekte zeigten zu 2 % eine Regression, zu 36 % waren sie unverändert, und zu 62 % eine Progression bis ins Dentin oder eine Füllung. In der Kontrollgruppe wurde bei den D1-Defekte ebenfalls in 7 % der Läsionen eine Regression festgestellt und in 31 % eine Progression bis in das Dentin. Bei den D2-

Läsionen war es in der Kontrollgruppe zu 2 % Regression gekommen. 77 % dieser Defekte waren nach drei Jahren entweder ins Dentin fortgeschritten oder bereits gefüllt.

Modéer et al. (1984) stellten einen signifikant unterschiedlichen Karieszuwachs ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen fest. In der Fluoridgruppe war die Progression kariöser Läsionen um 24 % geringer als in der Kontrollgruppe. Für diesen Vergleich konstruierten die Autoren einen von der Anzahl und Tiefe der Läsionen abhängigen Punktwert. Am auffälligsten war die Gruppenzugehörigkeit bei den Probanden, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes zwei bis acht neue Approximalläsionen entwickelt hatten. Bei Probanden mit neun oder mehr neuen Läsionen war bezüglich der Zugehörigkeit zur Fluorid- oder der Kontrollgruppe statistisch kein Unterschied nachweisbar.

Modéer et al. (1984) empfehlen in ihren Schlussfolgerungen, Fluoridlack in hoher Frequenz bei Kindern mit erhöhter Karieslast anzuwenden, um so schnell wie möglich nach Säureexposition eine Remineralisierung zu erzielen und die Progression einer Läsion unter Kontrolle zu bringen.

Alle Probanden nutzten ihre gewohnten häuslichen Mundhygienemittel. Dies bedeutet zwar gleiche Bedingungen für alle Ergebnisse, kann diese aber dennoch beeinflusst haben. Die Kohortengröße ist ausreichend, um ein aussagekräftiges Fazit treffen zu können. Ursprünglich waren es 236 Probanden, die Drop-out-Quote betrug 17,8 %. Die Autoren deuten an, dass in der Fluoridgruppe höhere Ausfallraten speziell bei Kindern mit bisher höherer Karieserfahrung vorgekommen waren und die Karieserfahrung in der Kontrollgruppe bereits zuvor höher war. Dies stellt einen möglichen Attrition-Bias dar.

Die Untersuchungsmethode anhand analoger Bissflügelaufnahmen ist aus heutiger Sicht nicht unkritisch, da durch ungleiche Einstrahlrichtungen und die Qualität der Filmentwicklung die Darstellung von Graustufen unterschiedlich sein kann. Damit sind falsch positive oder falsch negative Ergebnissen möglich. Außerdem können verschiedene Zahnärzte zu jeweils anderen Zeitpunkten die Entscheidung zur Füllungstherapie gefällt haben.

In der Studie von Modéer et al. (1984) wird auf die Progression von Läsionen abgestellt. Der Outcome einer möglichen Ausheilung einzelner Flächen wird nicht bewertet. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse im Sinne der dieser Literaturübersicht zugrunde liegenden Fragestellung.

Das Bias-Risiko ist in Bezug auf Attrition, Performance und Detection als durchschnittlich zu bewerten. Die Studie wird der Evidenzklasse IIa zugeordnet.

Klinger und Wiedemann (1986)

Klinger und Wiedemann untersuchten im Auftrag der Firma GABA anhand von Röntgenaufnahmen die Wirkung von Aminfluorid auf Initialkaries an Approximalf  chen. Die Mineralisationsgrade wurden anhand einer sogenannten Quantitative Radiography ermittelt. Die Autoren Klinger und Wiedemann verwenden für die Aussage über den Mineralgehalt digital ermittelte Grautonunterschiede in den Bissflügelaufnahmen, als Maßeinheit nutzen sie die sogenannte MDU (= mass density unit). Das Studienprotokoll dokumentiert zwei Versuchsreihen.

In der ersten Versuchsreihe putzten 19 Probanden mit 49 zu untersuchenden Zähnen für drei Wochen ihre Zähne alle drei Tage im Anschluss an die eigentliche Zahnpflege mit 6 Tropfen elmex fluid  . Die Auswertung der Röntgenbilder wurde mit den Ergebnissen einer In-situ-Studie von Featherstone et al. aus dem Jahr 1982 verglichen, in der die Probanden drei Wochen lang täglich eine Minute lang eine Mundspüllösung benutzen, um den unterschiedlichen Effekt von Natrium- oder Aminfluorid zu überprüfen. Die Versuchsabläufe, insbesondere die der „Featherstone-Gruppe“, werden nicht beschrieben. Als Fazit der ersten Versuchsreihe wird von Klinger und Wiedemann (1986) angegeben, es gäbe einen Trend zur Demineralisation in der Natriumfluorid durchgeführten Featherstone-Studie ($-1,02 \text{ MDU} \pm 1,26$), während in der eigenen Studie an den mit Aminfluorid behandelten Zähnen eine erhöhte Mineralisation festgestellt worden sei ($15,02 \text{ MDU} \pm 1,81$).

In der zweiten Versuchsreihe wurde eine Gruppe, welche sechs Wochen lang zweimal täglich elmex  -Zahnpaste (1250 ppm) und zusätzlich einmal wöchentlich

elmex-gelée® benutzte, mit einer fluoridfreien Placebo-Gruppe verglichen. Die Probandenanzahl betrug 16 Personen, die Aufteilung auf die Gruppen ist nicht angegeben. Die Untersuchung dokumentiert einen höheren Anstieg des Mineralgehaltes des untersuchten Areals in der Aminfluorid-Gruppe ($+68,5 \pm 13,5 \mu\text{m}$ Schmelz) im Vergleich zur Kontrollgruppe. In dieser hat der Mineralgehalt allerdings ebenfalls zugenommen ($+12,5 \pm 12,2 \mu\text{m}$ Schmelz). Eine statistische Absicherung der Ergebnisdifferenz wird jedoch nicht angegeben. Insgesamt belegen die Autoren, ihrer eigenen Aussage nach, mit den Untersuchungen die Remineralisation von initialer Schmelzkaries durch Aminfluorid in vivo.

Bei der Bewertung der ersten Versuchsreihe muss das Fehlen einer studieninternen Kontrollgruppe als erheblicher Mangel beurteilt werden. Für die zweite Versuchsreihe ist schwer nachvollziehbar, wie die Zunahme des Mineralgehaltes, die nicht als Mineraldichte, sondern als Tiefe (in μm) angegeben wird, bestimmt wurde. Die Studie legt die Interpretation nahe, dass die Tiefe des Schmelzes angegeben wurde, ab der es gemäß der digitalen Bearbeitung der Röntgenbilder einen Mineralanstieg gab. Unter dem Fokus der in der vorliegenden Literaturübersicht gestellten Frage wären die von Wiedemann und Klinger (1986) in der zweiten Versuchsreihe angegebenen Tiefen zudem in einem klinisch nicht sichtbaren Bereich. Damit würde die Studie aus dem Raster der einzubeziehenden Studien herausfallen.

Es stellt sich zudem auch hier die Frage, ob die Röntgenaufnahmen 1986 im Grauton hinreichend präzise gefärbt und mit identischen Parametern aufgenommen werden konnten, um valide Ergebnisse zum Mineralgehalt zu ermöglichen. Eine Verblindung wird in beiden Studien nicht erwähnt, und durch die von der Firma GABA beauftragte Untersuchung ist ein Interessenkonflikt nicht ausgeschlossen. Das Bias-Risiko ist daher sehr hoch, und die zweite Versuchsreihe ist maximal der Evidenzklasse IIb zuzuordnen, während die erste Versuchsreihe in die Evidenzklasse IV einzugruppiert ist.

Øgaard et al. (1986)

Øgaard et al. (1986) schafften mittels kieferorthopädischer Bänder künstliche Plaqueretentionsnischen an den Bukkalflächen von Prämolaren, die aus kieferorthopädischen Gründen zur Extraktion geplant waren. Sie ließen fünf

Probanden im Alter von 11-13 Jahren mit jeweils zwei einbezogenen Zähnen 4 Wochen lang täglich mit einer pH-neutralen 0,2 %igen NaF-Mundspüllösung (905 ppm) spülen. Fünf weitere Probanden dienten als Kontrollgruppe und erhielten keine Fluoridprodukte. Der Mineralgehalt der Zähne wurde mittels Microradiographie ermittelt und mittels Grauwertbestimmung der Röntgenbefunde quantifiziert (Microdensitometrie). Die Fluoridgruppe zeigte eine deutlich geringere Läsionsentwicklung als die Kontrollgruppe, der Mineralverlust war um 80 % reduziert und die Läsionstiefe betrug ein Drittel der in der Kontrollgruppe bestimmten Läsionstiefe.

Die Autoren beschreiben sehr positiv einen beinahe vollständigen Schutz vor Demineralisationen infolge der regelmäßigen Fluoridapplikation. Die nicht-fluoridierten Zähne wiesen unter den Bändern deutliche White Spots auf, die fluoridierten Zähne hingegen zeigten keine klinisch sichtbaren Initialläsionen. In der radiographischen Auswertung ließen sich dennoch Demineralisationen nachweisen.

In der kritischen Bewertung der Arbeit stellt sich die Frage, ob durch die kontinuierliche Plaqueschicht auf der Schmelzoberfläche auch ein gewisses Reservoir an Fluorid geschaffen wurde. Dies würde zwar auch der klinischen Situation entsprechen; fraglich ist aber, inwieweit eine solche künstliche Kariesprädispositionsstelle, die in kurzer Zeit einen normalerweise längeren Vorgang simuliert, auf eine unter Normalbedingungen entstandene Karies übertragbar ist. Die verwendeten Zähne wurden zudem kurz nach dem Zahndurchbruch behandelt, somit waren sie noch nicht lange in der Mundhöhle. Damit war ihr Fluoridgehalt noch vergleichsweise gering. Backer Dirks (1966) schreibt diesem Zeitraum die höchste Kariesanfälligkeit zu.

Bezüglich der in der vorliegenden Literaturübersicht zu bearbeitenden Frage ist festzustellen, dass durch das applizierte Fluorid die Initiation von White Spots gehemmt wird. Somit fällt diese Untersuchung primär in den Kontext der Prävention und weniger der Therapie von Initialkaries. Dennoch wird in der Arbeit auf die Bedeutung von Fluorid bei der Remineralisation hingewiesen. Diese findet jedoch im klinisch nicht sichtbaren Bereich statt. Für eine eventuelle Metaanalyse kann die Arbeit nicht herangezogen werden. Aufgrund der fehlenden methodischen

Qualitätskriterien weist diese Studie ein hohes Bias-Risiko auf. Auch Benson et al. (2005) kommen zu dieser Bewertung. Die Untersuchung ist einzuordnen in die Evidenzklasse IIb.

O'Reilly und Featherstone (1987)

O'Reilly und Featherstone (1987) führten eine Untersuchung an aufgeklebten kieferorthopädischen Apparaturen durch, um quantitativ den Grad der Demineralisation in der Umgebung von Brackets zu bestimmen und die Möglichkeiten verbreiteter Mundpflegemittel zu bestimmen, die Demineralisation zu verhindern bzw. diese zu remineralisieren. Zwanzig Patienten, denen aus kieferorthopädischen Gründen insgesamt 58 Prämolaren extrahiert werden sollten, wurden in vier Gruppen aufgeteilt. Auf die Prämolaren wurden Brackets geklebt. Alle Probanden, auch die der Kontrollgruppe, putzten nach Mundhygieneinstruktionen während der Studiendauer mit einer 1100 ppm Natriumfluorid-Zahnpaste. Die erste Versuchsgruppe nutzte zusätzlich jeden Abend eine 0,05 %ige Natriumfluorid-Mundspüllösung, die zweite Gruppe erhielt eine wöchentliche Applikation von APF-Gel mit 1,23 % (12.300 ppm) Fluorid, und in der dritten Gruppe wurden beide zusätzlichen Anwendungen kombiniert. Nach einem Monat folgte die Extraktion und die Zähne wurden in 25 µm dicken Schnitten anhand eines Microhardness-Tests bezüglich ihres Mineralgehalts um die Brackets herum, unter diesen und am zervikalen Rand untersucht. Zu Beginn und unmittelbar vor der Extraktion wurden Fotos von den zu untersuchenden Zähnen angefertigt, auf denen sich die Testareale frei von jeglicher klinisch sichtbarer Kariesaktivität zeigten.

In der Kontrollgruppe zeigte sich ein maximaler Mineralverlust von ca. 15 % in einer Tiefe von ca. 25 µm unterhalb der Schmelzoberfläche. Bis 50 µm Tiefe betrug dieser noch 10 %, ab 75 µm war kein Mineralverlust mehr feststellbar. In den Testgruppen zeigten sich diese demineralisierten Areale nicht, die APF-Gruppe wies in den oberen 25 µm des Schmelzes eine geringe Hypermineralisation auf.

Alle Untersuchungen zeigten nur Veränderungen innerhalb der oberen 75 µm. Diese Größenordnung betrifft jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch nicht sichtbare Veränderungen, da diese mit tieferen Initialläsionen in Zusammenhang stehen (Øgaard et al. 1988, Hawley 2007, Yazicioğlu und Ulukapı 2014). Die Applikation von

Fluorid scheint hier die Demineralisation zu inhibieren und eine Remineralisation zu fördern. Es ist unklar, ob die Ergebnisse auch bei tieferen, als White Spot erkennbaren, Läsionen in dieser Weise zu ermitteln wären.

Die Studie wurde in die Literaturübersicht einbezogen, da im Abstract die Remineralisierung von White Spots erwähnt wird. Jedoch belegt die Untersuchung bei eingehender Betrachtung lediglich den Schutz der Zahnhartsubstanz vor Demineralisation durch Anwendung zusätzlicher, sowie höher konzentrierter Fluoridzubereitungen. Von daher ist diese Studie zwar ein Beleg für die wichtige präventive Wirkung des lokal applizieren Fluorids, sie ist jedoch nicht für die Behandlung von bereits klinisch sichtbarer Initialkaries aussagekräftig. Durch fehlende Randomisierung und Verblindung ist das Bias-Risiko hoch. Die Studie gehört in die Evidenzklasse IIa.

Biesbrock et al. (1998)

1998 untersuchten Biesbrock et al. die therapeutische Wirkung von natrium- und zinnfluoridhaltiger Zahnpaste auf klinisch bzw. röntgenologisch erkennbare Initialkaries in einer doppel-blinden Placebo-kontrollierten Studie. Ein Zielparameter war die Bestimmung des Caries Reversals. Es wurden insgesamt 3093 Schulkinder von 6-13 Jahren in drei Gruppen eingeteilt. Die erste nutzte eine 0,234 % Natriumfluorid/Silikatzahnpaste, die zweite eine 0,4 % Zinnfluoridzahnpaste mit Calciumpyrophosphat als Positivkontrolle und die dritte eine Calciumpyrophosphatzahnpaste ohne Fluorid. Alle Studienteilnehmer stammten aus einer Gegend mit fluoridiertem Trinkwasser. Die jährliche Untersuchung stütze sich sowohl auf Bissflügelaufnahmen als auch auf eine klinische Inspektion. Zielparameter war der DMFS-Wert.

Die Autoren stellten nach drei Jahren an 1754 Kindern, die nach Anwendung von Ausschlusskriterien und nach Drop-out verblieben waren, sowohl klinisch als auch röntgenologisch Verringerungen der Initialkaries in der Natriumfluoridgruppe fest. In der Zinnfluoridgruppe war ein Rückgang nur radiologisch zu ermitteln, der radiologische bestimmte Unterschied zur Kontrollgruppe war allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant. Die Autoren beschreiben hier eine Tendenz zur Ausheilung. Klinisch wiesen 58 % der Zinnfluoridpasten-Anwender und 61 % der

Natriumfluoridpasten-Anwender mindestens ein Reversal auf. Es kam aber auch bei 53 % der Kontrollgruppen-Probanden, in der eine fluoridfreie Zahnpaste verwendet wurde, zu Reversals. Der visuell ermittelte Unterschied zwischen der Natriumfluorid- und der Placebo-Gruppe war im dritten Jahr statistisch signifikant. Eine Arretierung wurde nicht separat beurteilt.

In der Bewertung der Studie muss hinterfragt werden, ob durch nicht standardisiertes Röntgen Unterschiede zwischen einer D1-Karies und einer gesunden Fläche hinreichend sicher zu erfassen sind. Diese Frage hat ihre Berechtigung, da in der Studie sogar wenige Zahnflächen zunächst als gefüllt, später als gesund erfasst wurden (im Mittel 0,02-0,03 Flächen pro Proband).

Die Karieserfassung als DMFS-Wert dokumentiert keine Unterschiede in der Läsionstiefe oder Flächenausdehnung. Die statistische Berechnung zeigt signifikante Unterschiede zudem nur zwischen der Natriumfluorid- und der Placebo-Gruppe. Das fluoridierte Trinkwasser wirkt jedoch als Confounder, und die hohe Abbruchrate bedeutet ein hohes Bias-Risiko. Auch die Autoren konzedieren, es stelle sich die Frage, inwiefern das Ergebnis frei von Verzerrung sei. Die Evidenzklasse dieser doppel-blinden Placebo-kontrollierten Studie ist Ib.

Kleber et al. (1999)

Auch Kleber et al. (1999) untersuchten den Fluorideffekt an White Spots, die nach Entfernen festsitzender kieferorthopädischer Apparaturen sichtbar wurden. 30 Tage nach der Entbänderung wurden bei Jugendlichen die Defektgrößen nach Reinigung der Oberfläche mit einer PA-Sonde in mm² bestimmt. Die Struktur der Areale wurde anhand der Kriterien glänzend, matt oder kreidig bewertet. Anschließend wurde die Wirkung zweier Applikationsweisen von fluoridhaltiger Zahnpaste (Enamelon®) auf die initialen Läsionen untersucht. Eine Gruppe der Jugendlichen mit insgesamt 27 Läsionen putzte 3 Monate lang zweimal täglich mit der Zahnpaste. Die zweite Gruppe mit insgesamt 41 Läsionen reinigte wie die erste Gruppe, applizierte die Paste aber zusätzlich für täglich fünf Minuten mittels einer Medikamententrägerschiene. Die Teilnehmer durften sich für eine bessere Compliance die Einteilung in die Gruppen selbst auswählen.

Nachuntersuchungen wurden monatlich für die Dauer von bis zu drei Monaten durchgeführt. Bereits in der ersten, auf das Putzen beschränkten Gruppe zeigten sich reduzierte Läsionsgrößen, die nach einem Monat 5 % (nicht signifikant), nach zwei Monaten 10 % ($p < 0,05$) und nach drei Monaten 22 % ($p < 0,01$) der Fläche ausmachten. In der Gruppe mit den zusätzlich verwendeten Medikamententrägerschienen zeigten sich noch deutlich stärkere Flächenreduktion der Läsionen von 16 % ($p < 0,05$), 37 % ($p < 0,01$) und 30 % ($p < 0,01$). Die Oberflächenbeschaffenheit der Läsionen in der ersten Testgruppe verbesserte sich nach Aussage der Autoren leicht. Absolute Zahlen werden hierzu nur für die zweite Gruppe angegeben: Eine glänzende Oberfläche wurde bei 28 %, 44 % und nach drei Monaten bei 61 % der Läsionen angegeben. Als Fazit resümieren die Autoren, dass eine fluoridhaltige Zahnpaste innerhalb von zwei Monaten die Größe einer neuen initialkariösen Läsion nach Entbänderung kieferorthopädischer Apparaturen signifikant reduzieren kann. Eine zusätzliche Applikation mittels Schiene würde als kombinierte Methode bereits innerhalb eines Monats die Läsion reduzieren und die Oberflächenbeschaffenheit deutlich verbessern. Diese Behandlung würde den Remineralisierungseffekt deutlich erhöhen.

Zu der Studie ist anzumerken, dass sich allein durch die Entbänderung das kariesrelevante dynamische Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation an der Zahnoberfläche verändert hat. Eine eigentliche Kontrollgruppe ohne Fluoridgabe fehlt. Daher sind Schlussfolgerungen aus der Studie nur bezüglich der Remineralisation von White Spots durch verschieden lange Kontaktzeiten mit einer fluoridhaltigen Paste möglich. Somit kann der Effekt nicht spezifisch dem Fluorid zugeordnet werden. Zum anderen ist es durch die freiwillige Einteilung der Probanden in die Gruppen möglich, dass sich sehr motivierte Teilnehmer mit einer besseren, sorgfältigeren mechanischen Mundhygiene in der zweiten Gruppe ballten und somit die Testergebnisse beeinflusst haben könnten. Eine Randomisierung der Gruppenzuweisung fehlt. Schließlich kann sich durch die 30 Tage, die nach der Entbänderung bis zum Interventionsbeginn abgewartet wurde, die Ausgangssituation durch unterschiedliches Mundhygieneverhalten bereits verändert haben. Insgesamt ist das Risiko eines Bias sehr hoch. Die Studie wird der Evidenzklasse IIb zugeordnet.

Tranæus et al. (2001)

Tranæus et al. (2001) verglichen mittels QLF bei 13- bis 15-jährigen Jugendlichen die Fluoridlacktherapie und die professionelle Zahnreinigung zur Remineralisierung initialer Läsionen miteinander. Die Probanden mit jeweils mindestens zwei Läsionen an den bukkalen Glattflächen der Prämolaren oder Molaren erhielten zu Beginn, nach einer Woche und dann alle sechs Wochen für sechs Monate insgesamt jeweils eine professionelle Zahnreinigung; in der Fluoridlackgruppe (Fluor protector®, 1000 ppm Fluorid) mit 13 Probanden und 32 Läsionen wurde dieser zusätzlich auf die getrocknete Zahnoberfläche aufgetragen. Die Kontrollgruppe enthielt 18 Probanden mit 30 Läsionen. Die Probanden wurden bezüglich effektiver Mundhygiene instruiert und benutzten im Untersuchungszeitraum eine fluoridhaltige Zahnpaste mit 1450 ppm Fluorid. Nach sechs Monaten zeigten die Initialläsionen in den beiden Gruppen keine klinisch sichtbaren Unterschiede. Mittels QLF konnte jedoch ein signifikanter Mineralanstieg in der Fluoridgruppe ermittelt werden. Die Autoren bezeichnen dies als Remineralisierung der Initialläsionen.

Die Autoren beschreiben als erstes Studienziel die Anwendbarkeit der QLF-Methode und erst als zweites Ziel den Vergleich der beiden Therapiemethoden. Die Fluoridgruppe hatte zuvor eine stärkere durchschnittliche Karieserfahrung, eventuell ist hierdurch eine Verfälschung möglich. Die Autoren bezeichnen die Jugendlichen im Abstract als Erwachsene, doch die initialen Läsionen können altersentsprechend noch nicht viele Jahre vorhanden gewesen sein. Vorrangiger Kritikpunkt ist jedoch die Sensitivität der Methode der QLF. Mittels QLF können signifikante Veränderungen nachgewiesen werden, ohne dass dies von klinischer Relevanz sein muss. Dies könnte eher anhand der Defektausdehnung zu erkennen sein. Das Bias-Risiko ist durch die fehlende Verblindung und die ungleichmäßige Gruppeneinteilung hoch. Die Evidenzklasse der Studie ist IIb.

Gomez et al. (2005)

Die Arbeitsgruppe von Gomez et al. (2005) verglich die Entwicklung approximaler Initialläsionen nach Versiegelung mit der Veränderung nach Fluoridierung. 14 männliche und 36 weibliche Patienten im Alter zwischen 10 und 20 Jahren wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe mit 17 Probanden erhielt Versiegelungen aller approximalen initialen Läsionen, die zweite Gruppe mit sieben Probanden

wurde im Split-mouth-Design mit Versiegelung und Fluorid behandelt und die 26 Personen der dritten Gruppen erhielten ausschließlich Fluoridlackapplikationen (zweimal jährlich 5 % Natriumfluoridlack, Duraphat®). Zu Beginn der Studie wurden Bissflügelaufnahmen angefertigt, anhand derer die Flächen von distal des ersten Prämolaren bis mesial des zweiten Molaren mittels einer Defektskala beurteilt wurden. Die Defektskala differenzierte die Läsionstiefe innerhalb des Dentins, die Läsionstiefen im Schmelz wurden nicht klassifiziert. In den ersten beiden Gruppen wurden Zahnseparationen (auch an den fluoridierten Zähnen) mittels kieferorthopädischer Gummiringe durchgeführt, um die anhand der Bissflügel ausgewählten Defektflächen klinisch beurteilen und die approximalen Versiegelungen durchführen zu können. Die dritte Gruppe diente als nicht-separierter Vergleich.

Nach zwei Jahren wurden erneut Bissflügelaufnahmen angefertigt und in zufälliger Reihenfolge mit Zeitabstand zweimal verblindet bewertet. 88 % der fluoridierten Initialläsionen und 93 % der versiegelten Defekte zeigten keine Kariesprogression, Regression trat jedoch in keiner Gruppe auf. Als Fazit schlossen die Autoren, dass die Progression approximaler White-Spot-Läsionen durch Versiegelung gestoppt werden könne. Durch die fehlende Kontrollgruppe ohne Fluoridierung schlossen sie nicht aus, dass einige Läsionen auch ohne Behandlung hätten arretierten oder remineralisieren können. Als Beleg für die Remineralisierung der Initialkaries durch den Fluoridlack führen sie die Studie von Modéer et al. (1984) und eine Übersichtsarbeit von Marinho et al. (2002) zur Kariesprävention mit Fluorid an.

Zu der Arbeit ist kritisch anzumerken, dass es zu der Fluoridbehandlung keine Kontrollgruppe gab. Vielmehr war die Fluoridgruppe selber Kontrolle zu der Versiegelungsgruppe. Ob eine Randomisierung stattgefunden hat wird nicht erwähnt. Anhand der Defektskala konnten nur Veränderungen der Kariespro- oder -regression im Dentin beurteilt werden. Ob die Qualität der Bissflügelaufnahmen, die im Abstand von zwei Jahren - evtl. auch an unterschiedlichen Geräten - angefertigt wurden, vergleichbar ist, ist unklar. Zudem hängt die Beurteilung der Läsionsgröße von der Schwärzung im Film ab und hierdurch können Fehler auftreten. Der lokale Trinkwasser-Fluoridgehalt von 0,6 ppm kann die Ergebnisse beeinflussen, da das stete Umspülen der Initialdefekte mit erhöhten Mengen an Fluorid die

Remineralisierung gefördert haben dürfte. Insgesamt ist aufgrund der methodischen Problematik das Selektions- und Performance-Bias Risiko als mäßig bis hoch zu bewerten und der erhöhte Fluoridgehalt im Trinkwasser stellt einen Confounder dar. Die dem Studiendesign zugehörige Evidenzklasse lautet IIb.

Carneiro et al. (2009)

2009 stellten Carneiro et al. eine Methodikstudie vor, in der die Eignung der Grauwert-Messung der Pixel in der digital subtraction radiography (SR) zur quantitativen Diagnostik des Mineralgehaltes in Zahnschmelz untersucht wurde. Das Ziel der Studie war zu bewerten, ob die Methode für die Verlaufskontrolle der Remineralisierung initialer Läsionen genutzt werden kann. Als Nebenprodukt der Studie liegen Ergebnisse der Befundung über die Remineralisation initialer Läsionen vor. In ihrer Studienhypothese gingen die Autoren davon aus, dass unter Fluorideinwirkung eine röntgenologisch sichtbare Remineralisation stattfindet.

44 Probanden nahmen an der genau protokollierten Untersuchung teil. Die röntgenologischen Parameter und die Einstellung der intraoralen Filmhalter wurden dokumentiert. Drei unabhängige Radiologen bewerteten die Bilder. Fünf Patienten stellten sich als kariesfrei dar, sie bildeten die erste Gruppe. 16 Patienten hatten mindestens eine Karies, die bereits das Dentin erreicht hatte, und 23 Patienten zeigten radiologisch auf den Schmelz begrenzte Läsionen. Nach Separation der Zähne wurden die Ergebnisse klinisch validiert. Von den 23 Patienten der dritten Gruppe zeigten sich bei elf korrekte Diagnosen, bei zwölf Personen konnten die kariösen Läsionen nicht bestätigt werden. Eingeschlossen in die Behandlungsphase wurden nur die Probanden mit übereinstimmender röntgenologischer und klinischer Diagnose der Gruppe drei.

Die Patienten im Alter von 19 bis 27 Jahren, zwei Männer und neun Frauen, mit insgesamt 61 approximalen Defekten, wurden zunächst bezüglich Zahnpflege und Ernährung instruiert. Acht Wochen lang wurden die Zähne wöchentlich professionell gereinigt, getrocknet und mit Phosphorsäuregel behandelt. Anschließend wurde nach Auftragen von 0,05M Aluminiumnitrat, das die Aufnahme von Fluorid begünstigen soll (Carneiro et al. 2009), eine halbe Stunde lang 1,23 % saures Phosphat-Fluoridgelee auf die Initialläsionen aufgetragen.

Die Abschlussuntersuchung erfolgte erneut nach den protokollierten Bissflügelaufnahmen, und die drei Untersucher mussten sich in ihrer Entscheidung einig sein, um eine De- oder Remineralisierung diagnostizieren zu können. 34 Läsionen erwiesen sich als unverändert, 10 waren progredient, und 17 waren remineralisiert.

Diese Form der Behandlung von initialkariösen Defekten ist in der Praxis unpraktikabel. Zentrales Anliegen der Studie war jedoch nicht der Fluorideffekt, sondern die Untersuchungsmethode selbst. Dennoch kann zum einen gefolgert werden, dass eine Remineralisation von Fluorid röntgenologisch nachweisbare Größenordnungen annehmen kann. Zum anderen ist jedoch zu konstatieren, dass auch unter extrem remineralisationsfördernden Bedingungen nur bei 17 von 61 Läsionen (28 %) eine Remineralisation nachweisbar war. Bei 56 % der Läsionen lassen die Ergebnisse auf eine Arretierung des Kariesgeschehens schließen, bei 16 % hingegen kam es trotz der massiven Remineralisationsförderung zu weiteren Demineralisationen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass das Fluorid nur in Kombination mit Aluminiumnitrat aufgetragen wurde. Schließlich wird eine Aussage bezüglich der Remineralisierung durch Fluorid dadurch beeinträchtigt, dass keine Kontrollgruppe ohne Fluorid existierte. Insgesamt ist es fraglich, in welchem Ausmaß diese Untersuchung, die sorgfältig geplant und durchgeführt worden zu sein scheint und ein geringes Bias-Risiko aufweist, mit ihren starken Mineralisierungsmaßnahmen eine Aussage über die im Behandlungssetting erzielbare Remineralisierbarkeit initialer Läsionen zulässt. Die Untersuchung weist einen Evidenzgrad der Klasse IIa auf.

Almeida et al. (2011)

Almeida et al. (2011) untersuchten bei Kindern drei auf dem brasilianischen Markt erhältliche Fluoridlacke auf ihre Wirkung auf White Spots. 36 Kinder zwischen 7 und 13 Jahren mit insgesamt 67 aktiven Initialläsionen an Glattflächen der bleibenden Frontzähne wurden aus einer Tagesbetreuung ausgewählt. Die Aufteilung in drei Gruppen erfolgte zufällig. Gruppe 1 erhielt einen 5 %igen NaF-Lack (Fluorniz®, SS

White), Gruppe 2 einen Lack mit 6 % CaF und 6 % NaF (Duofluorid XII®, FGM), und Gruppe 3 einen 5,5igen % NaF-Lack (Durafluor®, Dentsply).

Die Größen der Läsionsflächen wurden gemessen und die Oberflächenstruktur bewertet. Über fünf Wochen wurden die Lacke dann einmal wöchentlich angewendet, die Einwirkzeit betrug zwölf Stunden. Beim anschließenden Vergleich der Initialläsionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der Kariesaktivität. Gruppe 1 (5 %NaF) zeigte am Ende 6 aktive und 18 inaktive Läsionen. Gruppe 2 (6 %CaF+ 6 % NaF) wies noch 7 aktive und 15 inaktive Initialdefekte auf, und Gruppe 3 (5,5 % NaF) 6 aktive und 15 inaktive Läsionen. Die Reduktion der Defektausdehnungen machten insgesamt 47,5 % aus, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen.

Die Untersuchungen führte ein Behandler durch, und das Zähneputzen mit einer 1500 ppm Fluorid enthaltenden Zahnpaste wurde innerhalb des Untersuchungszeitraumes überwacht. Dies stellt einen Confounder dar und erschwert einen auf die Lackapplikation bezogenen Vergleich zwischen den Gruppen. Vor allem fehlt aber eine Kontrollgruppe ohne Fluoridierung, um die Aussagen auf den Fluorideffekt beziehen zu können. Die zwölf Stunden Einwirkzeit erfordern zudem eine sehr hohe Compliance und wären für die Praxis recht unpraktikabel. Die Autoren belegen ihre Aussage, Fluorid würde die Ursache für die nachgewiesene Remineralisierung sein, mit der zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlichten Studie von Du et al. (2012) und mit Fluorid-Studien zur Prävention. Das Bias-Risiko der Studie erscheint gering bis mäßig. Durch die fehlende Kontrollgruppe erlangt die Untersuchung nur die Evidenzklasse IIb.

Du et al. (2012)

2012 veröffentlichten Du et al. eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT), in der sie die therapeutische Wirkung eines 5 % Natriumfluoridlackes (Duraphat®) auf White Spots nach Entfernung festsitzender kieferorthopädischer Apparatur im Vergleich zu einer nicht- fluoridierten Placebogruppe untersuchten.

110 Probanden im Alter von 12 bis 22 wurden zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Die White-Spot-Läsionen der ersten Gruppe wurden nach Entbänderung innerhalb des

ersten halben Jahres monatlich mit Fluoridlack behandelt, und die Probanden wurden zu einer vierstündigen Einwirkzeit angehalten. Die Läsionen der zweiten Gruppe wurden auf gleichem Wege mit einer Kochsalzlösung behandelt. Die bisherige Mundhygiene wurde nicht verändert, lediglich zweimal tägliches Zähneputzen mit einer fluoridierten Zahnpaste wurde von den Probanden durchgeführt. Die Labialflächen der Untersuchungszähne wurden mit dem DIAGNOdent pen® zu Studienbeginn und nach 3 und 6 Monaten von einem einzigen verblindeten Behandler untersucht. Dabei wurde in einer Pendelbewegung die Zahnoberfläche gescannt und der höchste Wert dokumentiert. Am Ende nahmen noch 96 Patienten mit 209 kontrollierten Zähnen an der Studie teil. Der Ausgangsmesswert in der Fluorid-Gruppe betrug $17,66 \pm 5,36$, in der Kontrollgruppe $16,19 \pm 5,70$. Bereits im dritten Untersuchungsmonat zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede. Nach sechs Monaten lautete der Wert in der ersten Gruppe $10,10 \pm 4,86$ und in der zweiten Gruppe $13,10 \pm 5,19$ ($p < 0,004$).

Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass die lokale Fluoridlackapplikation eine geeignete Methode sei, um White-Spot-Läsionen nach kieferorthopädischer Therapie zu behandeln, und dass eine routinemäßig durchgeführte Fluoridtherapie nach Entbänderung obligat sein sollte.

Kritisch zu betrachten ist der Fakt, dass Patienten und Behandler möglicherweise den Unterschied zwischen Original und Placebo beim Applizieren bemerkt haben. Das Kochsalz wurde nicht als Lackapplikation appliziert. Geschmack, Farbe und Geruch von Lack und Kochsalzlösung haben sich vermutlich unterschieden. Dies könnte das Putzverhalten beeinflusst haben, die Autoren äußern sich hierzu nicht.

Die laserfluoreszenz-basierte Methode der Kariesdiagnostik mittels des DIAGNOdent pen® ist im Vergleich zu früheren Studien neu und bislang wenig gebräuchlich, erscheint für die In-vivo-Beurteilung von Glattflächenkaries aber plausibel. Nach Shi et al. (2001) ist die Sensitivität für Glattflächen mit 75 % akzeptabel und die Spezifität mit 96 % hoch; und nach einer aktuellen Studie von Diniz et al. (2015) weisen die Messwerte des DIAGNOdent pen® eine Korrelation mit der Surface Microhardness (SMH) auf. Somit sei er ein effektives Diagnostik-Hilfsmittel, um Glattflächenkaries zu untersuchen und gesunden von demineralisiertem Schmelz zu unterscheiden.

Aus den in der Studie für die Fluoridlackgruppe gemessenen Werten und dem Vergleich zur Kontrollgruppe sind keine zwingenden Bewertungen abzuleiten. So bedeuten für den DiagnoDent pen® nach Jumanca et al. (2012) Werte von 10-25 noch immer eine auf den Schmelz begrenzte Initialkaries, und erst Messwerte von 2-10 stehen für gesunden Schmelz. Nach Lussi (2000) hingegen drängen sich keine besonderen Therapiehinweise für die Anzeigewerte 0-14 auf, und als therapeutische Maßnahme für Werte von 15-20 reiche die übliche Prophylaxe. Somit würden die in der vorliegenden Studie nach 6 Monaten ermittelten DiagnoDent pen®-Werte für beide Gruppen gesunden Zahnschmelz nahelegen. Zudem ist trotz der nach 6 Monaten signifikant positiveren Ergebnisse in der Fluoridgruppe die klinische Bedeutung der DiagnoDent®-Werte von 10,1 gegenüber 13,1 in Frage zu stellen.

Interessant wäre es gewesen, zusätzlich zu erfahren, ob in der Studie nach 6 Monaten auch das klinische Erscheinungsbild und die Flächenausdehnung der White-Spot-Läsionen sich verändert oder reduziert haben. Von den Autoren wird zudem diskutiert, wie der weitere Verlauf bei längerer Beobachtungsphase hätte ausfallen können. Vor einer Verallgemeinerung der positiven Studienbefunde ist zu berücksichtigen, dass auch in der Kontrollgruppe eine Verringerung der Läsionsausprägung gefunden wurde. Dies kann auf den Speichelzutritt oder die Verwendung der fluoridhaltigen Zahnpaste zurückgeführt werden. Zweifellos ist das Ergebnis auch dadurch überlagert und teilweise zu erklären, dass mit der Entbänderung eine Karies-Prädilektionsstelle entfernt wurde. Dadurch ist in jedem Fall eine Stagnation der Demineralisierung zu erwarten. Trotz der Unsicherheit, ob tatsächlich eine Verblindung der Probanden erreicht wurde, erscheint das Bias-Risiko gering. Die Studie kann als RCT der Evidenzklasse Ib zugeordnet werden.

Jumanca et al. (2012)

Jumanca et al. (2012) führten in Rumänien eine Studie zur Infiltrationstherapie von White-Spot-Läsionen nach kieferorthopädischer Behandlung mittels Icon® (DMG, Hamburg) durch. Sie verglichen den Effekt mit zwei Kontrollgruppen, von denen eine regelmäßige Fluoridlackapplikationen und die andere lediglich Mundhygieneinstruktionen erhielt. Untersucht wurden mittels klinischer Inspektion die Größe und Oberflächenstruktur der initialkariösen Areale und mit dem DIAGNOdent

pen® wurde versucht, die Tiefe der Demineralisation darzustellen. Die Gruppengröße betrug jeweils 20 Probanden im Alter zwischen 13 und 22 Jahren, die zuvor im Schnitt $18 \pm 4,3$ Monate ihre festsitzende Zahnsperre getragen hatten. Untersucht wurden die vestibulären Glattflächen 0, 3 und 6 Monate nach Entbänderung.

Die Kontrollgruppe 1 wurde monatlich mit einem 5 % Natriumfluoridlack auf Kolophoniumbasis (Profluorid, 22500 ppm), der einen Anteil an Xylit enthält, behandelt. Am Behandlungstag sollten die Probanden nicht ihre Zähne putzen. Kontrollgruppe 2 erhielt ausschließlich Mundhygieneinstruktionen und sollte mindestens zweimal täglich Zähne putzen. Mit welcher Zahnpaste, ob mit oder ohne Fluoridanteil, ist nicht dokumentiert. Die demineralisierten Areale der dritten Gruppe wurden innerhalb einer Sitzung mit ICON® infiltriert. Diese Anwendung führte zum vollständigen optischen Verschwinden der Läsionen.

Die Fluoridlackgruppe zeigte ein Verschwinden der sichtbaren Läsionen in 19 von 20 Fällen, und auch der letzte Fall wies eine Reduktion, aber keinen vollständigen Rückgang auf. Die Tiefe der Läsionen reduzierte sich von einem DiagnoDent®-Messwert von $19,76 \pm 4,89$ auf $12,35 \pm 4,75$ nach sechs Monaten. In der zweiten Gruppe ließen sich nach sechs Monaten noch bei 6 der 20 Patienten klinisch sichtbare White Spots nachweisen, die Tiefe der Läsionen reduzierte sich von $18,40 \pm 5,30$ auf $14,75 \pm 5,14$ ($p < 0,004$). Die Autoren zogen das Fazit, dass die Infiltration die patientenfreundlichste und effektivste Therapie der Initialläsionen sei, dass die monatliche Applikation von 5 %igem NaF-Lack die Ausheilung von White-Spot-Läsionen fördere und dass nach Remineralisation ausschließlich durch den Speichel nach einem halben Jahr noch 30 % der Läsionen klinisch sichtbar seien (Jumanca et al. 2012).

Für die Bestimmung eines therapeutischen Fluorideffektes ist die Tatsache kritisch zu betrachten, dass die Kontrollgruppe 1 mit einem Xylit enthaltenden Fluoridlack behandelt wurde. Da Xylit ebenfalls antikariogene Eigenschaften aufweist, kann die therapeutische Wirkung des Lackes somit nicht allein auf Fluorid bezogen werden. Eine Aussage für Fluorid bleibt dementsprechend unklar. Für Kontrollgruppe 2 fehlt ein Hinweis, womit die häusliche Mundhygiene durchgeführt wurde, ob es auch hier

eine Fluoridierung gab. Somit ist die Korrektheit der Annahme, dass in dieser Gruppe eine Remineralisation ausschließlich durch den Speichel erfolgt sei, fraglich. Demzufolge kann auch die Quantifizierung, dass in dieser Gruppe nach einem halben Jahr nur noch 30 % der Läsionen klinisch sichtbar waren, nicht allein auf die Remineralisationsleistung des Speichels bezogen werden. Durch die regelmäßige Medikamentenapplikation und die monatlichen Kontrollbesuche beim Zahnarzt in der Fluoridgruppe wurde zudem möglicherweise eine höhere Mundhygienemotivation der Patienten als bei dreimonatigem Abstand erreicht. Insgesamt ist das Bias-Risiko somit als hoch zu bewerten. Die Studie ist der Evidenzklasse IIa zuzuordnen.

4.2.2 Studien mit negativem oder fehlendem Outcome für einen therapeutischen Fluorideffekt

Willmot (2004)

Willmot veröffentlichte 2004 eine in England durchgeführte prospektive randomisierte kontrollierte klinische Doppelblind-Studie (RCT) zur Therapie von White-Spot-Läsionen nach Entfernen festsitzender kieferorthopädischer Apparaturen. Er führte diese mit einer wenig Fluorid enthaltenden Mundspüllösung (50 ppm) und einer ohne Fluorid behandelten Kontrollgruppe durch. 26 neunjährige Probanden mit neuen initialkariösen Läsionen wurden nach Entbänderung, nach mindestens einem Jahr kieferorthopädischer Behandlung, zufällig in die beiden Gruppen aufgeteilt. Die Flächenausdehnung der Läsion wurde mittels kalibrierter digitaler Fotografie unter polarisiertem Licht computergestützt vermessen. Es wurden die Läsionsgröße und Proportion zur Gesamtoberfläche nach Entfernen der festsitzenden Apparatur und zusätzlich die prozentuale Reduktion nach 12 und 26 Wochen bestimmt.

Während der Zeit putzten beide Gruppen ausschließlich mit fluoridfreier Zahnpaste und spülten zwei Mal täglich für 30 Sekunden mit den Mundspüllösungen. Nach einem Ausfall von 5 Personen war die Fluoridgruppe schließlich noch 12 Personen stark und die Gruppe ohne Behandlung umfasste 9 Personen. Der Flächenanteil der White Spots war nach 26 Wochen in beiden Gruppen zusammen signifikant ($p < 0,003$) von 8,1 % auf 3,5 % gesunken. Nach 12 Wochen war die Defektausdehnung ungefähr um ein Drittel und nach 26 Wochen um gut die Hälfte

geschrumpft. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte die fluoridbehandelte Gruppe eine prozentuale Reduktion um 54,3 %, die ohne Behandlung sogar um 66,1 %.

Die Arbeit zeigt, dass White Spots nach Entbänderung generell kleiner werden. Eine Remineralisierung findet somit auch unter fluoridfreien Bedingungen statt. Ein positiver therapeutischer klinischer Effekt der niedrig dosierten fluoridhaltigen Mundspüllösung und Zahnpaste konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Studie ist gut dokumentiert und präzise beschrieben. Der Studienaufbau als RCT mit fluoridfreier Mundspüllösung und Zahnpaste in der Kontrollgruppe ist optimal. Allerdings gibt es mit 19,2 % eine hohe Ausfallquote, daher ist das Bias-Risiko gering bis mäßig (Attrition-Bias). Die Evidenzklasse des RCT ist Ib.

Ferreira et al. (2005)

Ferreira et al. (2005) untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblind-Studie die Wirkung eines wöchentlichen überwachten Zähneputzens mit fluoridhaltiger Zahnpaste und der Anwendung eines APF-Gels mit 1,23 % Fluorid auf initiale Läsionen. 300 brasilianische Kinder im Alter zwischen sieben und zwölf Jahren mit White Spots auf den Labialflächen der bleibenden Inzisiven wurden zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Interventionsgruppe nutzte unter Aufsicht nach dem Zähneputzen mit Fluoridzahnpaste eine Minute das APF-Gel, die zweite Gruppe erhielt anstatt des Gels ein Placebo. Die dritte Gruppe erhielt keinerlei Intervention.

Ein Untersucher beurteilte den DMFS-Index, die sichtbare Plaque und den gingivalen Blutungsindex, zudem erfolgte eine Einteilung in aktiv initialkariöse, inaktiv initialkariöse oder gesunde Oberflächen. Nach drei Monaten erfolgte eine zweite Befundung der Initialläsionen. Bei einem Drop-out von 42 Probanden verblieben 460 Läsionen in der Untersuchung. Die beiden Interventionsgruppen unterschieden sich in den drei Bewertungskriterien nicht signifikant voneinander. In beiden Gruppen war jeweils etwas mehr als die Hälfte der Defekte arretiert (57,9 % und 56,8 %). Die Kontrollgruppe zeigte signifikant mehr aktive Läsionen ($p=0,022$).

Als Fazit schlossen Ferreira et al., dass das überwachte Putzen mit fluoridhaltiger Zahnpaste zu einer Arretierung von Initialkaries führe und dass schlechte Mundhygiene diese fördere. Dabei bezogen sie sich vor allem auf die dritte Gruppe. Die Gruppen eins und zwei betreffend könnte das Fazit gezogen werden, dass eine zusätzliche Fluoridierung mit APF-Gel die Anzahl der arretierten Läsionen innerhalb von drei Monaten nicht signifikant reduzierte.

Unklar bleibt in der Publikation, ob in Gruppe drei eine fluoridhaltige Zahnpaste genutzt wurde. Hätte diese unter Aufsicht geputzt, ohne Fluorid in einer Form zu nutzen, wäre die Aussage bezüglich der Fluoridwirkung stichhaltiger gewesen. Der Ablauf in Gruppe drei unterscheidet sich somit stark von den anderen beiden Kohorten, Confounder sind hier nicht auszuschließen. Zudem ist zu hinterfragen, ob nach drei Monaten eine Karies-Inaktivierung sicher genug ermittelt werden kann.

Die Studie erlaubt keine eindeutige Beurteilung der Fluorid-Wirkung auf Initialläsionen. Zum einen kann das signifikante Abschneiden der Gruppen eins und zwei gegenüber der Kontrollgruppe zwar als Beleg für einen therapeutischen Fluorideffekt interpretiert werden, zum anderen ist dann die Gleichheit der beiden ersten Gruppen im direkten Vergleich schwer erklärbar. Vor allem aber ist die Überlagerung der Fluoridwirkung mit der regelmäßigen mechanischen Plaqueentfernung für die Ergebnisbewertung in Hinblick auf Fluorid problematisch. Kinder, die an oberen Frontzähnen White Spots aufweisen, haben eine ungenügende Mundhygiene. Durch das überwachte Putzen in den ersten beiden Gruppen ist vermutlich die Ursache - schlechte Mundhygiene - beseitigt worden und somit ein potenzieller Grund für eine Inaktivierung der Karies gegeben, auch ohne den Einfluss von Fluorid.

Das Bias-Risiko ist aus den genannten Gründen mäßig bis hoch. Das Studiendesign ermöglicht eine Zuordnung der Studie in die Evidenzklasse Ib.

Zantner et al. (2006)

Zantner et al. (2006) untersuchten bei Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren die Auswirkungen von Fluorid auf White-Spot-Läsionen, die bereits lange Zeit, mindestens über fünf Jahre, existiert hatten. 39 Probanden wurden in zwei

Gruppen mit 20 und 19 Personen aufgeteilt. Die erste Gruppe putzte für sechs Monate drei Mal täglich für drei Minuten mit einer elektrischen Zahnbürste mit einer 1500 ppm-Natriumfluoridzahnpaste, die zweite Gruppe mit einer 1250 ppm-Aminfluoridpaste. Die Gruppenzuordnung war weder Untersucher noch Proband bekannt. Eine fluoridfreie Kontrollgruppe existierte nicht. Die Oberflächenstruktur und Ausdehnung der Initialdefekte wurde fotografisch dokumentiert, die Aktivität, abhängig vom Mineralgehalt, wurde mittels QLF analysiert. Nach 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen sowie 4, 5 und 6 Monaten wurden Vergleichsmessungen durchgeführt. Die Compliance der Probanden wurde anhand des Austauschs von Zahnpastentuben und benutzten Bürstenköpfen überprüft.

Die Ergebnisse zeigten sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Vergleich zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Zantner et al. (2006) schlussfolgerten, dass Fluorid keinerlei Auswirkungen auf ältere Initialläsionen habe. Als Begründung nennen die Autoren eine mögliche geringere Porosität der älteren Initialdefekte sowie einen höheren Anteil organischen Materials in den betroffenen Arealen, welches die Diffusionswege für Fluorid blockiere. Außerdem sei die pseudointakte Oberfläche älterer White-Spot-Läsionen dicker und härter, und eine die Mineralaufnahme möglicherweise beeinflussende Abrasion durch die Putztechnik sei somit nicht gegeben.

Für die Beurteilung der Studienergebnisse scheint die Tatsache relevant, dass nicht bekannt ist, womit die Probanden vor der Untersuchung ihre Zahnpflege betrieben haben. Die Jugendlichen hatten eine gute Mundhygiene, wahrscheinlich wurden auch zuvor schon übliche fluoridhaltige Zahnpasten benutzt, möglicherweise hatten sie auch höhere Dosen Fluorid angewendet. Die Autoren beschreiben die Situation der Initialläsionen als unverändert stabil, weder eine Progredienz noch eine Ausheilung wurde beobachtet. Zudem ist das Ergebnis auf die Anwendung allgemein gebräuchlicher Zahnpasten beschränkt und kann nicht ohne weiteres auf die üblicherweise auf White Spots applizierten Fluoridlacke übertragen werden. Das Bias-Risiko erscheint mäßig, die Aussagekraft entspricht der Evidenzklasse IIb.

Truin und van't Hof (2007)

Truin und van't Hof veröffentlichten 2007 eine Untersuchung zur Wirkung von halbjährlich professionell aufgetragenem Fluoridgel auf initiale Läsionen. Die Studie wurde als randomisierte, kontrollierte klinische Doppel-Blind-Studie mit 517 Kindern mit einer niedrigen Kariesprävalenz im Alter zwischen 9,5 und 11,5 Jahren durchgeführt. In die Durchführung und Auswertung der Untersuchung waren 15 Ärzten und Assistenzen involviert. Die initialkariösen Defekte wurden anhand von Bissflügelaufnahmen und visueller Inspektion befundet. Es wurden nur Probanden mit einem D₃MFS (Dentinkaries) = 0 einbezogen. Mittels Losverfahrens wurden diese entweder mit einem neutralen Natriumfluorid-Gel mit 4500 ppm Fluorid oder einem nicht unterscheidbaren Placebo-Gel in einer Trägerschiene mit 4 Minuten Einwirkzeit behandelt. Die Probanden erhielten keine professionelle Reinigung oder Mundhygieneinstruktionen. Der Vorgang wurde halbjährlich acht Mal durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als preventive fraction (PF = prozentualer Anteil der in der Fluoridgruppe vermiedenen Kariesprogression) dargestellt.

Nach vier Jahren zeigte sich bezüglich der Anzahl der neu aufgetretenen D₂-Defekte (Schmelzkaries) eine durch das Fluoridgel erzielte PF von 23 %, die mit $p = 0,05$ knapp signifikant war. In Bezug auf die zweiten Molaren, die im Schnitt nur 2,5 Jahre mituntersucht wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Wenn die gesamte permanente Dentition mit D₂- und D₃-Defekten in die Berechnung miteinbezogen wurde, zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf Progredienz, Arretierung oder Rückgang der Defekte. Auch die bereits vorhandenen D₂-Läsionen unterschieden sich im Vergleich zwischen Placebo- und Fluoridgruppe nicht bezüglich der Anzahl rückläufiger, arretierter oder progredienter Defekte. So wiesen von diesen Läsionen in der Placebogruppe 50 % und in der Fluoridgruppe 51 % einen Übergang zu „gesund“ auf, 38 % bzw. 36 % veränderten sich nicht (Arretierung) und jeweils 12 % in beiden Gruppen zeigten eine Progression ins Dentin. Die Autoren vermuten in der bereits eingangs geringen Kariesaktivität der Probanden den Grund für die geringe nachweisbare Fluoridwirkung.

Die Studie untersucht eine große aussagekräftige Kohorte. Insgesamt zeigt die Studie nach 4 Jahren keine statistisch signifikanten kariestherapeutischen Effekte

von Fluorid auf die Schmelzläsionen in bleibenden Zähnen. Der einzige gefundene signifikante Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen betrifft die präventive karieshemmende Wirkung von Fluorid.

Das Bias-Risiko der Studie scheint gering. Als RCT kann sie der Evidenzklasse Ib zugeordnet werden.

Praxedes-Neto et al. (2012)

Praxedes-Neto et al. (2012) verwendeten Fluorid in Form eines Adhäsivs. Die Zubereitung wurde auf zuvor geätzte Bereiche der Zähne aufgebracht, die der Zahnbürste nicht zugänglich waren. Zugleich wurde fluoridhaltige Zahnpaste verwendet.

30 Probanden ($15 \pm 5,5$ Jahre alt), bei denen alle Prämolaren aus kieferorthopädischen Gründen zur Extraktion geplant waren, wurden zufällig in vier Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe war die Negativkontrolle und erhielt keine spezielle Behandlung. Die Zahnoberflächen der zweiten Gruppe wurden als Positivkontrolle mit 37 % Phosphorsäure geätzt. Bei der dritten Kohorte wurde nach 15-sekündiger Konditionierung mesial und distal ein Metallgitterschild mittels eines mit Fluorid versetzten modifizierten Glasionomerzementes eingebracht. Bei der vierten Gruppe wurde in gleicher Weise ein Komposit als Haftmittel benutzt. Die Oberfläche dieser Prämolaren war somit für die Borsten einer Zahnbürste nicht zugänglich.

Die Hälfte der Probanden putzte die Zähne 60 Tage mit einer fluoridhaltigen, die andere Hälfte mit einer nicht-fluoridierten Zahnpaste. Andere Fluoridquellen sollten gemieden werden. Die Zähne wurden mittels Laserfluoreszenz untersucht. Nach schonender Hebel-Extraktion wurden die Oberflächen mit dem Rasterelektronenmikroskop (SEM) betrachtet, zudem wurde eine energiedispersive Röntgenspektroskopie durchgeführt.

Die Ergebnisse belegen eine nur teilweise Remineralisierung der Zähne. Verschiedene statistische Berechnungen belegten keinen Effekt durch die fluoridierte Zahnpaste, und auch Fluorid im Glasionomerzement führte nicht zu einem verstärkten Kristallwachstum im demineralisierten Areal. Insgesamt konnten die

Autoren ihre Hypothese, dass bei Anwendung des fluoridhaltigen Adhäsivs und der fluoridierten Zahnpaste eine erhöhte Remineralisierung gegenüber den Kontrollgruppen nachweisbar wäre, nicht bestätigen.

Da die Patienten über die bei Ihnen gewählte Anwendung informiert waren, ist eine Verfälschung der Ergebnisse durch unterschiedliche Compliance möglich. Der Untersuchungszeitraum ist mit zwei Monaten recht kurz, in anderen Studien wurden erst nach längerer Untersuchungsdauer signifikante Unterschiede bezüglich der Remineralisation festgestellt. Allerdings war kein längerer Zeitraum zugelassen worden, um die kieferorthopädische Behandlung nicht zu behindern. Positiv ist zu bewerten, dass keine Abrasion möglich war, da die Zähne vor mechanischen Borsteneinwirkungen geschützt waren. Allerdings ist durch die Abschirmung der Demineralisationen durch abgebundene Werkstoffe offen, ob Fluorid überhaupt an der Demineralisation ionisch verfügbar war.

Schließlich waren auch keine „natürlich“ entstandenen White Spots vorhanden. Derartige Demineralisierungen wären aber wünschenswert gewesen, denn die Säureätzung mit Phosphorsäure hat durch ihr Einwirken auf die äußere Schmelzoberfläche eine andere Oberflächen-Morphologie zur Folge als die typische Subsurface-Läsion der Initialkaries. Insgesamt erscheint aufgrund der fehlenden Verblindung, des kurzen Zeitraumes und der oberflächlichen Demineralisierung das Risiko für Performance-, Detection-, und Attrition-Bias hoch. Die Evidenzklasse kann aufgrund der Randomisierung und des Vorhandenseins einer Kontrollgruppe mit Ib bezeichnet werden.

Akin und Basciftci (2012)

Akin und Basciftci (2012) verglichen in einer Studie drei Methoden der Behandlung von White-Spot-Läsionen nach kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen miteinander. Die Verwendung einer Natriumfluorid-Mundspüllösung, einer CPP-ACP-Zubereitung und die Mikroabrasionstechnik wurden an 80 Patienten mit 966 betroffenen Zähnen untersucht. Hierfür wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt, darunter eine Kontrollgruppe ohne über das übliche Zähneputzen hinausgehende Maßnahmen (Gruppe 1). Gruppe 2 benutzte zweimal täglich für jeweils 30 Sekunden 20 ml neutraler 0,025 %iger (100 ppm) Natriumfluorid-

Mundspüllösung. Gruppe 3 benutzte zum Putzen zusätzlich zur Fluoridzahnpaste zweimal täglich Tooth mousse®. Die Initialläsionen der vierten Gruppe wurden mit 18 % Salzsäure mikroabrasiv behandelt. Der Untersuchungszeitraum betrug sechs Monate, die Veränderungen der Läsionsflächenausdehnung wurden anhand von Fotografien statistisch bewertet.

Die höchste Erfolgsrate beschreiben die Autoren bei der Mikroabrasion mit 97 % Reduktion der als initialkariös erkennbaren Oberfläche. In Gruppe 3 (CCP-ACP) wurde eine Reduktion um 57 % erzielt, in Gruppe 2 (Fluorid) um 48 % und in der Kontrollgruppe um 45 %. Zwischen Gruppe 2 und den Gruppen 3 und der Kontrolle waren die Reduktionsraten signifikant unterschiedlich. Hingegen war zwischen der Fluoridgruppe 2 und der Kontrollgruppe 1 kein signifikanter Unterschied erkennbar.

Die Studie untersuchte eine relativ große Kohorte, die Ergebnisse sind dementsprechend aussagekräftig, allerdings nur für die Flächenausdehnung, es gibt keine Aussagen über die Tiefe der Läsion oder die Oberflächenhärte. Insbesondere werden mögliche Verfärbungen oder andere nachteilige Effekte nach der primär kosmetisch erfolgreichen Mikroabrasion nicht untersucht. Es ist nicht bezeichnet, welche sonstigen Fluoridquellen die Probanden in Gruppe 1 und 2 zur Verfügung hatten. Die Anwendung der Fluoridmundspüllösung (zweimal täglich 30 Sekunden) und Tooth mousse® unterschied sich bezüglich der Dauer. Die Einwirkzeit betrug bei letzterem 3 Minuten, in denen der Proband den Mund nicht schließen durfte. Dies kann die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die Autoren deuten den Unterschied zu einigen anderen Studien, in denen das Spülen mit fluoridhaltiger Lösung zu einer Verkleinerung der Läsionen führte, mit der unterschiedlichen Tiefe der Läsion. Flache Defekte ließen sich durch das schlecht in die Tiefe diffundierende Fluorid besser bei der Remineralisierung unterstützen als tiefere Läsionen. Die Patienten in dieser Studie hatten ihre Apparaturen mindestens ein Jahr lang getragen, die White Spots waren dementsprechend fortgeschrittener als nach wenigen Wochen Tragezeit. Über die Tiefe der Defekte ist jedoch nichts bekannt. Ungeachtet ihrer Ergebnisse zur Therapie von White-Spot-Läsionen empfehlen die Autoren das Benutzen von Fluorid zur Prävention insbesondere bei

Patienten mit mangelhafter Compliance, die noch keine Schmelzdefekte entwickelt haben.

Für die hier untersuchte Fragestellung bedeuten die Studienergebnisse, dass häufig angewendete Fluoridmundspüllösungen mit 100 ppm Fluorid nicht in der Lage sind, White Spots erkennbar zu remineralisieren. Das Bias-Risiko ist aufgrund der unterschiedlichen Abläufe in den Gruppen hoch. Die Evidenz der Studie ist als Klasse IIa einzustufen.

Huang et al. (2013)

Huang et al. (2013) führten eine RCT zur Therapie von White Spots durch. Die Patienten im Alter zwischen 12 und 20 Jahren wurden innerhalb von 2 Monaten nach Entbänderung bei verschiedenen Zahnärzten untersucht. 115 Patienten mit Frontzahnläsionen wurden fotografiert und in eine von drei Gruppen eingeteilt. Die erste nutzte 8 Wochen ein Caseinphosphopeptid-Produkt (MI Paste Plus, 900 ppm Fluorid und CPP-ACP), die zweite wurde einmalig zu Beginn mit Fluoridlack (Colgate PreviDent® Varnish, 22600 ppm) behandelt und die dritte führte als Kontrollgruppe mit einer Natriumfluorid-Zahnpaste mit 1100 ppm Fluorid ihre gewohnte häusliche Mundhygiene mit Handzahnbürste und Zahnseide, so wie die anderen Gruppen auch, wie gewohnt weiter fort. Nach acht Wochen wurden erneut Bilder aufgenommen und von 5 Zahnärzten und 5 Laien bewertet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen ausgemacht werden. Somit waren innerhalb von acht Wochen weder der Fluoridlack noch die Anwendung der Caseinphosphopeptid-Zubereitung effektiver als das Putzen mit einer üblichen fluoridhaltigen Zahnpaste.

Der Studienablauf ist präzise dokumentiert und ausführlich dargelegt. Durch verteilte Untersuchungspraxen waren die Probanden eine breit gestreute Gruppe. Zu der Studie ist jedoch kritisch anzumerken, dass jeder Proband Fluorid und unterschiedliche weitere häusliche Mundhygieneprodukte nutzen konnte. Somit besteht keine Kontrolle über weitere Einflussfaktoren. Vor allem existiert keine fluoridfreie Vergleichsgruppe. Außerdem wissen sowohl Patienten als auch Behandler über die gewählte Therapieform Bescheid. Es ist nicht bekannt, ob die Läsionsbeurteilung durch Laien abweichende Ergebnisse liefert, und ob die

Auswertung anhand von Fotos andere Ergebnisse als die klinische Befundung liefert. Schließlich beschreiben die Verfasser, dass es schwierig gewesen sei, die Follow-ups im regen Praxisalltag unterzubringen. Der Drop-out lag bei 20 von ursprünglich 135 Patienten. Somit ist das Risiko für einen Bias mäßig bis hoch. Die Evidenzklasse der Studie kann aufgrund des Designs als RCT mit 1b beziffert werden.

Bonow et al. (2013)

Bonow et al. veröffentlichten 2013 eine in einer Public School in Brasilien durchgeführte randomisierte kontrollierte klinische Doppelblindstudie, in der die Wirkung eines 1,23 %igen APF-Gels auf initiale kariöse Läsionen an oberen Inzisivi und unteren Molaren mit einem Placebo-Gel verglichen wurde. 60 Kinder im Alter zwischen 7 und 12 Jahren mit White Spots wurden per Zufallsprinzip auf die beiden Gruppen aufgeteilt. Alle Kinder benutzten während der Studiendauer weiterhin ihre fluoridhaltige Zahnpaste; zudem erwähnen die Autoren fluoridhaltiges Trinkwasser, eine Konzentration wird nicht angegeben. Beide Gruppen erhielten wöchentlich nach Putzinstruktionen, professionellen Reinigungen und Oberflächentrocknung über 8 Wochen eine Behandlung mit einem der Gels. Nach 4 und 8 Wochen wurden die Läsionen visuell kontrolliert. Es zeigten sich über den Untersuchungszeitraum signifikante Veränderungen bezüglich Aktivität und Blutungsindex: 62 % der Läsionen insgesamt waren bei der letzten Befundung arretiert. Hierbei gab es laut der Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Kontrollgruppe, die Werte werden jedoch nicht einzeln erwähnt.

Die Autoren resümieren einen fehlenden zusätzlichen Vorteil für die Verwendung des APF-Gels bei Exposition mit fluoridiertem Trinkwasser und Zahnpaste. Zusätzlich vermuten sie die professionelle Zahnreinigung als weiteren Faktor für die gleichermaßen festgestellten Verbesserungen.

Die Untersuchung wurde von einem Behandler in der Schule durchgeführt, so dass infolge fehlender zahnärztlicher Ausrüstung kleinere Veränderungen möglicherweise nicht erkannt werden konnten. Es wurden Bukkalflächen untersucht, die nach Holmen et al. (1987) bereits nach drei Wochen einer Bürstabrasion unterliegen können. Dies kann die Erkennbarkeit der Initialdefekte beeinflusst haben. Außerdem gab es keine vollständig fluoridfreie Kontrollgruppe. Das überwachte Putzen und die

professionellen Reinigungen können die Fluorideffekte verwischt haben. Die Autoren führen an, dass ihre Untersuchung mit Vorsicht zu betrachten sei. Sie weisen ebenfalls darauf hin, dass die Funktion von Fluorid in der Prävention läge, und dies nicht mit der Arretierung oder der Reparatur von Initialkaries verwechselt werden solle. Aufgrund der Rahmenbedingungen muss das Bias-Risiko mit hoch bis sehr hoch bewertet werden. Die Studie weist die Evidenzklasse Ib auf.

Yazıcıoğlu und Ulukapı (2014)

Die non-invasive Therapie approximaler Initialläsionen ohne Kavitation mit unterschiedlichen Maßnahmen und Wirkstoffen wurde von Yazıcıoğlu und Ulukapı (2014) in Istanbul untersucht. 42 Patienten unbestimmten Alters der Zahnklinik mit 158 Zähnen mit approximaler Initialkaries wurden untersucht. Die Defekte wurden durch eine Kombination aus visueller und röntgenologischer Diagnostik und der Untersuchung mittels DIAGNOdent® beurteilt. Die Probanden wurden in 5 Gruppen aufgeteilt, in denen jeweils 25 Läsionen im Seitenzahnbereich unter Beobachtung waren. Eine Gruppe bildete die nicht behandelte Kontrollgruppe. In den vier anderen, non-invasiv behandelten Kohorten wurden die Zähne separiert. Nach professioneller Reinigung wurden auf den Initialdefekten dann gruppenweise für 40 Sekunden Ozon, für eine Minute APF-Gel, CPP-ACP-Gel oder ein antibakterielles Bonding verwendet. Alle Patienten erhielten Mundhygieneinstruktionen, auch bezüglich der Zahnzwischenraumpflege. Das APF-Gel wurde mittels einer kleinen Bürste für eine Minute in den Zahnzwischenraum eingebracht. Die Probanden der CPP-ACP-Gel-Gruppe erhielten dieses jeweils für die einwöchige häusliche Anwendung. Follow-ups erfolgten nach 1,3,6,12 und 18 Monaten.

Anhand einer visuellen Bewertungsskala wurden in der Kontrollgruppe signifikante Progressionen der im ersten Anfangsstadium bei feuchter Oberfläche kaum sichtbaren weißen Läsionen festgestellt ($p < 0,01$). Die Läsionen in allen behandelten Gruppen zeigten hingegen keine signifikante Änderung ($p > 0,134$) und waren somit arretiert. Die Autoren schreiben allen untersuchten remineralisierenden bzw. demineralisationshemmenden Agenzien eine positive Wirkung zur non-invasiven Kariestherapie zu. In der röntgenologischen Bewertung und der Laserfluoreszenz-Befundung zeigten sich zwischen den Gruppen zwar statistisch signifikante

Unterschiede ($p < 0,05$), die Autoren bewerten dies allerdings als Änderung des Mineralgehaltes im nicht sichtbaren Bereich.

Ungewöhnlich ist die Aufteilung der Gruppen nach Läsionen, nicht nach Patienten. Dadurch wird die statistische Beobachtungseinheit größer, obwohl viele Ereignisse nicht unabhängig voneinander sind. Für die hier betrachtete Fragestellung ist von Bedeutung, dass ein sehr saures Fluoridgel verwendet wurde. Die Ergebnisse können somit nicht auf andere Fluoridverbindungen übertragen werden. Die Autoren gehen von einer reparierenden Wirkung von Fluorid auf initial kariöse Läsionen aus, ohne dies mit klinischen Evidenzen zu belegen. Aufgezeigt wird eine Arretierung, keine Remineralisierung. Die von ihnen als Beleg aufgeführten Untersuchungen sind Studien zur Kariesprävention mit Fluorid. Sie führen jedoch unter anderem auch die Untersuchungen von Zanter et al. (2006) und Truin und van't Hof (2007) als Belege für die Aussage an, die Fluoridwirkung sei nicht nachhaltig. Als vage Empfehlung geben die Autoren den Hinweis, dass eine tägliche Fluoridierung in Kombination mit anderen remineralisierenden Mitteln die therapeutische Wirkung auf initiale Läsionen erhöhen könne.

Die Studie formuliert explizite Ausschlusskriterien: So waren schlechte Mundhygiene oder Putztechnik, die Verwendung spezieller Zahnpasten oder besonderer desinfizierender Mundhygienemittel in den letzten zwei Monaten sowie eine lokale Fluoridapplikation in den letzten sechs Monaten vor Untersuchungsbeginn Ausschlussfaktoren. Somit werden einerseits Effektüberlagerungen aus der Vorgeschichte der Läsionen weniger wahrscheinlich, andererseits aber bevorzugt Patienten mit gutem Mundhygieneverhalten eingeschlossen. Problematisch ist jedoch vor allem die Tatsache, dass nur die Therapiegruppen Zahnreinigungen und Mundhygieneinstruktionen bekamen. Somit ist zu vermuten, dass die Verbesserung der leichten beginnenden Läsionen auch auf die deutlich verbesserte Zahnzwischenraumpflege und regelmäßige Remotivation zurückzuführen ist. Der Effekt der angewendeten Maßnahmen, somit auch der Fluorideffekt, ist mithin nicht als solcher zu bewerten. Aufgrund der Auswahlkriterien und durch die Mundhygieneinstruktion unterschiedlichen Voraussetzungen muss das Bias-Risiko mit hoch bis sehr hoch bewertet werden. Die Evidenzklasse der Studie ist IIa.

4.3 Einbezogene Reviews

Die Literaturrecherche ergab auch 6 relevante systematische Übersichtsarbeiten, deren Suchstrategie und Fazit hier aufgeführt werden sollen. Die Autoren kommen zu dem Fazit, es gäbe keine hinreichenden klinischen Belege bezüglich der reparierend therapeutischen Wirkung von Fluoriden. Die Evidenzklasse solcher Übersichtsarbeiten lautet Ia, sofern die Aussage ausschließlich auf RCTs gestützt ist. Dies trifft bei den hier aufgeführten Übersichten ausschließlich auf die Arbeit von Chen et al. (2013) zu.

Bader et al. (2001)

2001 veröffentlichten Bader et al. eine systematische Übersichtsarbeit über präventive Fluoridapplikationen bei Hochrisiko-Patienten und die Effektivität professionell verabreichter Fluoride zur Arretierung oder zum Reversal initialkariöser Läsionen. Die Veröffentlichung steht in engem Zusammenhang zu einer vom NIH initiierten Konsensus-Konferenz, auf der Bader zu der Frage Stellung bezogen hatte (Bader et al. 2000, Bader 2001). Die Übersicht bezieht Arbeiten der Jahre 1966 bis 1999 ein, die durch Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane controlled trials register gefunden wurden. Das Review erfasst neben Diagnose- und Präventionsmöglichkeiten der Karies auch die Therapieoptionen für initiale Läsionen ohne Kavitation und bezieht sich dabei auf In-vivo-Studien mit professionell verabreichten Fluoridapplikationen und einer Vergleichsgruppe.

Das Fazit der Autoren aus 22 Studien war, dass der Beleg für die präventive Wirkung von Fluoridlack bei Hochrisikopatienten schwach und für andere Applikationsformen nicht ausreichend sei. In Bezug auf die Initialkariestherapie wurden sieben Studien mit neun Untersuchungen bewertet und in ihrer Aussagekraft als unzureichend beurteilt. Eine Untersuchung erfolgte mit okklusaler Versiegelung, eine mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, eine mit einer Zinnfluoridlösung, drei Studien beschrieben primär Prävention und eine die Wirkung auf Fissurenkaries. Die zwei verbleibenden Studien stammten von Modéer et al. (1984) und Hollender und Koch (1976). Letztere besagt, dass zweimal wöchentliches Spülen mit Natriumfluoridlösung ein Voranschreiten fazialer Glattflächen-Initialläsionen nicht verhindern kann.

Zero (2006)

Zero veröffentlichte 2006 einen zusammenfassenden Artikel über Zahnpaste, Mundspüllösungen und remineralisierende und arretierende Ansätze. Hierin verdeutlicht er ebenfalls die mangelnden Studienbelege für die remineralisierende Wirkung von Fluoridverbindungen. Auch mit Bezug auf eine eigene Studie (Zero 1999) konstatiert der Autor, dass die Belege für die remineralisierende Wirkung von Fluorid vornehmlich aus In-vitro- und In-situ-Studien stammen. Dabei verweist er auch auf die Übersichtsarbeit von Bader et al. (2001). Zero gibt den Hinweis, dass eine vollständige Ausheilung einer initialen Karies, also auch eine Remineralisierung der tieferen Schichten, nur möglich sei, wenn das Mittel in der Lage sei, vollständig durch das Pellikel und die oberen Schmelzschichten hindurch zu diffundieren. Mit Calcium- und Phosphationen sei dies nur schwer möglich und somit fände meist nur eine Remineralisierung der obersten Schmelzschichten statt (Zero 2006). Doch gibt der Autor den klinischen Hinweis, dass die Anwendung einer Mundspüllösung nach dem Zähneputzen, ohne zwischendurch mit Wasser zu spülen, den Fluoridgehalt im Mund länger auf einem erhöhten Niveau halte als es nach dem Ausspülen schaumiger Zahnpaste der Fall sei.

Cury und Tenuta (2009)

Cury und Tenuta (2009) schreiben in ihrer Übersicht, dass Fluorid zwar den Fortschritt einer Läsion deutlich verlangsamen könne, dass aber alle kariogenen Angriffe Spuren und Narben auf der Zahnoberfläche, sichtbare und unsichtbare, hinterließen und ein Ausheilen nicht möglich sei. Außerdem sei es nicht möglich, den genauen Fluorid-Effekt dazustellen, da es nicht möglich wäre, im In-vivo-Gesamtkomplex einzelne kariesrelevante Parameter gezielt festzulegen und zu überprüfen. Somit sei die Aussage über den Erfolg von Fluorid prinzipiell auf einzelne In-vitro-Studien beschränkt. Es gäbe sogar eine klare Evidenz dafür, dass der klinisch sichtbare Rückgang initialer Läsionen nur aufgrund von Abrasion stattfände, nicht hingegen durch Reparatur. Dies wird mit Untersuchungen von Holmen et al. (1987) begründet. Diese belegten, dass auch ohne Fluorid an der Zahnoberfläche eine Remineralisierung stattfindet. Holmen et al. (1987) beschrieben anhand von vier Probanden mit jeweils vier untersuchten Prämolaren die Oberflächenveränderung während der Arretierung von Initialkaries ohne jeglichen Kontakt mit Fluorid. Diese

erhielten einen Monat lang eine Apparatur zur Plaqueanlagerung, anschließend wurde wöchentlich ein Zahn zur Verlaufsanalyse der Remineralisation extrahiert. Die Autoren beobachteten klinisch und mikroskopisch Unterschiede zwischen einer rauen, matten Oberfläche der aktiven Läsion im Gegensatz zu einer glatten, schimmernden Oberfläche einer inaktiven Läsion. Sie führen diese Veränderungen auf ein Abtragen und Polieren der Oberfläche durch Mundhygienemaßnahmen zurück; dies sei wahrscheinlicher als eine Remineralisierung und ein Auffüllen des Defekts, wenngleich auch die tieferliegenden Bereiche teilweise an Porosität verloren hätten (Holmen et al. 1987).

Cury und Tenuta (2009) fokussieren bezüglich der Karieskontrolle auf die mechanische Plaquekontrolle, denn dadurch könne nicht nur die Kariesursache kontrolliert, sondern auch der natürliche Mineralaustausch zwischen Speichel und Zahnoberfläche wiederhergestellt werden. Diese natürliche Remineralisation und ihre Steigerung durch Fluorid dürfe aber nicht überschätzt werden, da es nur um den Austausch von Mineralien an der gesunden Zahnoberfläche ginge und nicht um die Reparatur bestehender Defekte. Die Begrifflichkeiten Remineralisation und Reparatur dürften nicht synonym verwendet werden. Die Autoren fassen zusammen, dass die Wirksamkeit von Fluorid aus In-vitro- und In-situ-Studien belegt sei, dass aber für die Remineralisation die mechanische Entfernung des Biofilms an erster Stelle stünde, damit eine natürliche Remineralisation durch den Speichel stattfinden könne. Cury und Tenuta empfehlen trotzdem die Verwendung von Fluorid, auch ohne Belege für klinisch erfolgreiche Remineralisation-Abläufe (Cury und Tenuta 2009). 2013 ergänzen Tenuta und Cury im Widerspruch zur Schlussfolgerung ihrer Literaturübersicht, dass kürzere klinische Tests Hinweise auf die Effektivität von Fluoriden geben können und damit die Forschung für effektive remineralisierende Zahnpaste vorangetrieben werden könne (Tenuta und Cury 2013).

Gibson et al. (2010)

Gibson et al. (2010) erstellten einen systematischen Überblick über die Nutzung von Fluorid zur Anwendung bei Patienten mit erhöhtem oder hohem Kariesrisiko bezüglich Kariesprävention und -therapie. Dabei beziehen sich die Autoren auf Untersuchungen zu professionell oder eigenverantwortlich angewendeten Fluoridzubereitungen bei Erwachsenen. Es wurden RCTs und klinische Studien

einbezogen. In-vitro-, In-situ- und Split-mouth-Studien sowie Untersuchungen mit unklaren Ergebnissen wurden ausgeschlossen. Schließlich verblieben für die Übersicht noch 17 Untersuchungen.

Das Fazit der Autoren war, dass für die Kariesprävention bei Hochrisikopatienten eine gute Evidenz für die Wirksamkeit niedrigdosierter Fluoridspüllösungen vorliege. Das gleiche gelte für die Prävention der Wurzelkaries durch Natriumfluoridpasten oder Gele. Die Autoren bemängelten jedoch das Alter einiger Studien und die hohe Varianz an Untersuchungsmethoden. Zudem stellen sie mangelnde Belege für die Remineralisation koronaler Läsionen und die Beschränkung der für die Remineralisation vorhandenen Studien auf Wurzelkaries fest. Allerdings führten sie auch die Schwierigkeiten auf, die von ihnen als Einschlusskriterium in die systematische Literaturübersicht erstellten Anforderungen zu erfüllen. So sei es nicht einfach, eine hinreichend hohe Anzahl an Probanden zu rekrutieren und über Jahre zu verfolgen, die zu Studienbeginn eine schlechte Mundhygiene und ein hohes Kariesrisiko hätten aufweisen müssen.

Tellez et al. (2013)

Tellez et al. (2013) veröffentlichten einen systematischen Überblick über non-operative Methoden zur Initialkariestherapie. Sie untersuchten die Eignung präventiver Methoden, um das Fortschreiten einer beginnenden Läsion zu stoppen oder ihren Rückgang zu bewirken. Fluorid wird in der Übersicht anhand von 13 Studien bewertet. Von diesen 13 beziehen sich vier auf die Kariesprävention, eine vergleicht ausschließlich Aminfluorid-Anwendungsarten miteinander und eine untersucht den Effekt auf Fissurenkaries. Die übrigen acht Studien (Zantner et al. 2006, Du et al. 2012, Biesbrock et al. 1998, Ferreira et al. 2005, Truin et al. 2007, Tranæus et al. 2001, Willmot 2004) sind auch in der vorliegenden Arbeit enthalten. Die Autoren beschreiben, dass eine Aussage bezüglich der Wirkung von Fluorid zur non-invasiven Kariestherapie aufgrund der Vielzahl an Untersuchungsmethoden und Ergebnisformulierungen schwierig sei. Es würde aber scheinen, als sei Fluorid in der Lage, eine Kariesprogression sowie das Auftreten initialer Läsionen zu hemmen. Letzteres gehört aber wieder zum Themenkreis der Prävention. Ein Reversal wird nicht erwähnt.

Chen et al. (2013)

Chen et al. (2013) führten einen Systematic Review anhand der Cochrane-Kriterien zur Therapie von White-Spot-Läsionen nach kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzender Apparatur durch. Sie resümierten, dass zwar einiges über die Prävention von White Spots während der kieferorthopädischen Behandlung, wenigstens hingegen über ihre im Anschluss an die Entbänderung durchgeführte Remineralisations-Therapie untersucht worden sei. Es hätte zuvor keinen systematischen Überblick zu der Thematik gegeben. Sie berücksichtigten in ihren Ergebnissen RCTs mit Patienten, die ihre kieferorthopädische Behandlung mit festsitzenden Geräten vollständig beendet hatten und im Abschluss daran mindestens eine bukkale Initialläsion aufwiesen. Die Untersuchungen sollten sich auf eine Form der Remineralisierung beziehen und dabei eine Kontrollgruppe von Placebo oder Nicht-Intervention beinhalten. Das primäre Ziel war der Vergleich der Schwere der Läsionen nach der Behandlung. Alle nicht-remineralisierenden Therapien wurden ausgeschlossen.

Aus 642 zunächst gefundenen Untersuchungen konnten nur sieben einbezogen werden, darunter zwei zur Fluoridierung (Willmot 2004 und Du et al. 2012). Diese weisen allerdings widersprüchliche Ergebnisse auf. Die Autoren ordneten aufgrund von Schwächen im Studiendesign, der Durchführung oder ungenauer Dokumentation allen Untersuchungen ein hohes Risiko für Verzerrungen („high risk of bias“) zu (Chen et al. 2013). Sie bekräftigen die Aussage, es gäbe keine klinischen Belege für die Therapie von Initialkaries nach kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzendem Gerät durch Fluorid oder andere remineralisierende Mittel. Sie fordern ebenfalls weitere Studien von hoher Qualität, mit definierten und eingehaltenen Kriterien, kombinierten Diagnosemethoden und zuverlässiger statistischer Absicherung.

4.4 Tabellarische Ergebniszusammenfassung

In Tabelle 2 sind auf den folgenden Seiten sämtliche in die Übersicht einbezogenen Studien mit ihren methodischen Charakteristika und den Kernergebnissen zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in gleicher Reihenfolge wie vorstehend, zunächst die Studien mit positiver dann mit negativer Aussage

bezüglich der remineralisierenden Wirkung von Fluorid, jeweils nach Erscheinungsjahr sortiert.

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass beinahe alle Studien aufgrund von hohen Bias-Risiken mindestens eingeschränkte, größtenteils sogar schwache Aussagekraft besitzen, so dass durchweg keine allgemein gültigen Schlussfolgerungen aus ihnen gezogen werden können.

13 Studien liefern positive Resultate für die therapeutische Wirkung von Fluorid, 9 Studien zeigen negative Ergebnisse. Von den Untersuchungen mit einem positiven Ergebnis waren zwei der Evidenzklasse I, zehn eine Evidenzklasse II (hierunter jedoch eine Studie mit einer der Klasse IV entsprechenden Versuchsreihe) und eine Studie der Evidenzklasse III zuzuordnen. Das Bias-Risiko wurde neunmal mit hoch oder sehr hoch bewertet, zweimal mit mäßig und zweimal mit gering.

Von den neun Studien mit einem negativen Ergebnis bezüglich einer klinisch oder röntgenologisch nachweisbaren non-invasiven therapeutischen Fluoridwirkung entsprachen sechs dem Level von Evidenzklasse I und drei dem Niveau von Evidenzklasse II. Das Bias-Risiko wurde sechsmal mit hoch bis sehr hoch und dreimal mit gering oder mäßig beurteilt.

Eine Metaanalyse ist aufgrund der sich vollständig unterscheidenden Untersuchungsschwerpunkte, Studienprotokolle, Patientenauswahlen, Resultate und Ergebnisanalysen nicht möglich.

Quantitativ überwiegen zwar die Studien mit positivem Resultat für die reparierend-therapeutische Wirkung von Fluoridzubereitungen auf Initialkaries. Qualitativ ist aus den hochwertigeren und damit aussagekräftigeren Studien jedoch kein Beleg für eine klinisch nachweisbare Remineralisation von erkennbaren initialkariösen Defekten abzuleiten. Klinisch oder röntgenologisch sichtbare Demineralisationen werden durch Fluoridapplikationen in vivo nur selten nachweisbar remineralisiert. Arretierungen finden statt, können aber nicht mit Sicherheit allein auf das applizierte Fluorid bezogen werden.

Ergebnisse

Autor	Jahr	Lokalisation	Methode	Design	N	Alter	Dauer	Testprodukt
Backer-Dirks	1966	Glattfläche	vi+BF	pKS	90	7-15	7 J	X
Mod��r et al.	1984	Approximal	BF	NRCT	194	Teenager	3 J	L 22600 ppm NaF
a)Klinger + Wiedemann	1986	Approximal	BF (QR)	NRCT	19	kA	3 W	K 10000 ppm AmF
b)Klinger + Wiedemann	1986	Approximal	BF (QR)	NRCT	16	kA	6 W	G 12500 ppm AmF
��gaard et al.	1986	Glattfl��che	CMR/MD	NRCT	10	11-13	4 W	S 905 ppm NaF
O'Reilly +Featherstone	1987	Glattfl��che	MH	NRCT	20	kA	4 W	S 0,05% NaF/ G 1,2% APF/ beides
Biesbrock et al.	1998	Approximal	vi+BF	RCT	1754	6-13	3 J	P 0,234% NaF/ P 0,4% SnF
Kleber et al.	1999	Glattfl��che	vi	NRCT	68 Läsionen	kA	30 T	P Enamelon (1150ppm NaF)/ TS zusätzlich
Tranæus et al.	2001	Glattfl��che	vi+QLF	NRCT	31	13-15	6 M	L 22600 ppm NaF
Gomez et al.	2005	Approximal	vi+BF	NRCT	50	10-20	2 J	L 22600 ppm NaF
Carneiro et al.	2009	Approximal	Pixel Grau- Messung	NRCT	11	19-27	8 W	PZR, Phosphors��uregel, 0,05M Aluminiumnitrat, 30 min 1,23% APF
Almeida et al.	2011	Glattfl��che	vi	NRCT	36	7-13	5 W	L 5% NaF/ L 6% CaF+6% NaF / L 5,5% NaF
Du et al.	2012	Glattfl��che	DIAGNOdent pen	RCT	110	12-22	6 M	L 22600 ppm NaF
Jumanca et al.	2012	Glattfl��che	vi+DIAGNO dent pen	NRCT	60	13-22	6 M	L 22500ppm NaF+ Xylitol
Willmot	2004	Glattfl��che	Foto mit pol	RCT	26	9	26 W	S 50ppm
Ferreira et al.	2005	Glattfl��che	vi	RCT?	300	7-12	3 M	G 1,23% + MuHy
Zantner	2006	Glattfl��che	Foto+QLF	RCT	39	12-18	6 M	P 1500 NaF/ P 1250 AmF
Truin+ van 't Hof	2007	Approximal	vi+BF	RCT	517	9,5-11,5	4 J	G 4500ppm NaF
Praxedes-Neto et al.	2012	Glattfl��che	SEM+eds	RCT	30	kA	60 T	P fluoridiert
Akin+ Basciftci	2012	Glattfl��che	Foto	NRCT	80	kA	6 M	S 100ppm NaF/Cpp-ACP/ Mikroabrasion
Huang et al.	2013	Glattfl��che	Foto	RCT	115	12-20	8 W	P 900ppm F+CPP-ACP/ 22600ppm NaF/1100ppm NaF
Bonow et al.	2013	Glattfl��che	vi	RCT	60	7-12	8 W	G 1,23%
Yazicio��lu + Ulukapı	2014	Approximal	vi+BF+ DIAGNOdent	NRCT	125 Läsionen	kA	18 M	(G APF/ Ozon/ G Cpp-ACP/antibakt. Bonding)+ MuHy

Abkürzungen:

(+)=funktioniert
 (-)= funktioniert nicht
 A= Arretierung
 AD= Flächenausdehnung
 AmF= Aminfluorid
 BF= Bissflügel
 CMR= Contact Microradiography
 dS= deskriptive Studie
 eds= energy dispersive spectrometry
 G=Gel
 J=Jahre
 K= Fluid

kA= keine Angabe
 kB= keine Behandlung
 L= Lack
 LT= Läsionstiefe
 M=Monate
 MD= Microdensitometry
 MH= Microhardness
 MV= Mineralverlust
 N= Anzahl Probanden
 NaF= Natriumfluorid
 NRCT
 P= Zahnpaste

pKS= prospektive Kohortenstudie
 QR= quantitative Radiography
 R= Remineralisierung
 RCT
 S= Mundspüllösung
 SEM= Rasterelektronenmikroskop
 T=Tage
 TS=Medikamententr  gerschiene
 vi= visuelle Inspektion
 W= Wochen
 wP= weniger Progression
 X= im Studiendesign nicht relevant
 ZnF= Zinnfluorid

Ergebnisse

Autor	Vergleich	Applikations- frequenz	nach KFO	Kontrolle fluoridfrei	Verblindung	Ergebnis
Backer-Dirks	X	X	X	X	X	(+), R/A, R>50%
Mod��r et al.	kB	3 M	X	nein	Bewerter R��	(+), 24% wP
a)Klinger + Wiedemann	NaF (Featherstone 1982)	3 T	X	nein	kA	(+)
b)Klinger + Wiedemann	Placebo	1 W	X	kA	kA	(+)
��gaard et al.	kB	1 T	simuliert 4 W	ja	nein	(+), MV- 80%, LT -33%
O'Reilly +Featherstone	kB	1 T/1 W	simuliert 4 W	nein	nein	(+) (��u��ere 75��m)
Biesbrock et al.	P Placebo mit Calciumpyrophosphat	0,5 T	X	ja	ja	(+) NaF (v/BF) / (+)ZnF(BF)
Kleber et al.	X	0,5T/ 1T	ja	X	nein, Gruppe selbst aussuchen	(+) P=-22% AD+ TS= -30% AD
Tran��us et al.	PZR	6 W	X	nein	nein	(+) QLF, ~vI
Gomez et al.	Versiegelung/ splitmouth	6 M	X	nein	nur BF Auswertung	(+) F 88% keine Progression
Carneiro et al.	X	1 W	X	X	nein	(+) 17 von 61 remin., 10 verschlechtert
Almeida et al.	X	1 W	X	X	nein	(+) AD -47%
Du et al.	Salzlösung	1 M	ja	nein	ja	(+) gemessene Verbesserung innerhalb der Werte für Initalkaries
Jumanca et al.	MuHy Instruktion	1 M	ja	kA	nein	(+) Fluoridlackgruppe - ca 95% AD, Kontrolle -ca 70% AD
Willmot	S Placebo	0,5T	ja	ja	ja	(-) Fluorid -54%, Placebo - 66%
Ferreira et al.	G Placebo/ kB	1 W	X	kA	ja lt Autor, aber kB?	(-) kein Unterschied zw. Fluorid/ Placebo
Zantner	X	0,3 T	kA, mind 5 Jahre WSL	X	ja	(-) keine Veränderung
Truin+ van 't Hof	G Placebo	6 M	-	kA	ja	(-) kein Unterschied zw. Fluorid/ Placebo, in D2 stat. nicht sign.
Praxedes-Neto et al.	P ohne Fluorid	60 T	simuliert 60 T	kA	nein	(-) kein Unterschied zw. Fluorid/ Placebo
Akin+ Basciftci	kB	0,5 T	ja	nein	nein	(-) kein Unterschied zw. extra Fluorid/ kB
Huang et al.	X	0,5/1 x0,5T	ja	X	nur Bewerter	(-) kein Unterschied zw. Präparaten
Bonow et al.	G Placebo	1 W	kA	nein	ja	(-) kein Unterschied zw. Fluorid/ Placebo, 66% arretiert
Yazicio��lu + Ulukapı	kB	1x	X	kA	nein	(-) kein Unterschied zw. Präparaten, mehr Arretierung als kB

Abkürzungen:

(+)=funktioniert
 (-)= funktioniert nicht
 A= Arretierung
 AD= Flächenausdehnung
 AmF= Aminfluorid
 BF= Bissflügel
 CMR= Contact Microradiography
 dS= deskriptive Studie
 eds= energy dispersive spectrometry
 G=Gel
 J=Jahre
 K= Fluid

kA= keine Angabe
 kB= keine Behandlung
 L= Lack
 LT= Läsionstiefe
 M=Monate
 MD= Microdensitrometry
 MH= Microhardness
 MV= Mineralverlust
 N= Anzahl Probanden
 NaF= Natriumfluorid
 NRCT
 P= Zahnpaste

pKS= prospektive Kohortenstudie
 QR= quantitative Radiography
 R= Remineralisierung
 RCT
 S= Mundspüllösung
 SEM= Rasterelektronenmikroskop
 T=Tage
 TS=Medikamententr  gerschiene
 vI= visuelle Inspektion
 W= Wochen
 wP= weniger Progression
 X= im Studiendesign nicht relevant
 ZnF= Zinnfluorid

Autor	Hauptproblem	Bias-Risiko	Evidenzklasse	Aussagekraft
Backer-Dirks	kein explizites Fluorid untersucht	hoch	III	keine für Fluorid (keine spez. Untersuchung)
Mod��r et al.	eher Prävention	mäßig	IIa	schwach bis keine für Therapie (nur Progressionsreduktion)
a)Klinger + Wiedemann	Studie über GABA beauftragt	sehr hoch	IV	sehr schlecht (high risk of bias, möglicher Interessenskonflikt, Statistik fehlt), Vergleich mit anderem Versuchsaufbau, Verblindung fehlt
b)Klinger + Wiedemann	s.o.	sehr hoch	IIb	sehr schlecht (high risk of bias, möglicher Interessenskonflikt, Statistik fehlt), Vergleich mit anderem Versuchsaufbau, Verblindung fehlt
��gaard et al.	Prävention	hoch	IIb	keine für Therapie (methodische Qualitätskriterien fehlen, Verblindung, Probandenanzahl)
O'Reilly + Featherstone	Prävention	hoch	IIa	keine für Therapie (nur Prävention)
Biesbrock et al.	Berechnung Signifikanz	hoch	Ib	mäßig bis schwach
Kleber et al.	Art der Applikation untersucht	sehr hoch	IIb	schwach (methodische Schwächen, Verblindung etc., Prävention, Art der Applikation)
Tran��us et al.	~vI, Sensitivität QLF	hoch	IIb	schwach (methodisch, Verblindung etc., Remineralisierung auf präventiver Ebene)
Gomez et al.	keine Kontrollgruppe	mäßig bis hoch	IIa	keine für Fluorid (methodische Schwächen, keine Kontrollgruppe)
Carneiro et al.	keine Kontrollgruppe, keine Standardfluoridierung	gering	IIa	keine für Fluorid (methodisch gut, keine Kontrollgruppe, F mit Aluminiumnitrat)
Almeida et al.	keine Kontrollgruppe, Putztraining für alle Gruppen	gering bis mäßig	IIb	keine für Fluorid (keine Kontrollgruppe)
Du et al.	hohe Sensitivität DIAGNOdent	gering	Ib	mäßig (unübliche Methode, keine Aussage über visuelle Inspektion)
Jumanca et al.	Xylit im Lack	hoch	IIa	schwach (methodisch, Verblindung, Xylit im Lack)
Willmot	Foto, nur Fläche, nicht Tiefe	gering bis mäßig	Ib	mäßig (Anzahl der Probanden, Ausfallquote)
Ferreira et al.	keine Gruppe bekam Gel ohne MuHy-> Confounder	mäßig bis hoch	Ib	mäßig bis schwach (Confounder, Methodik)
Zantner	keine Kontrollgruppe	mäßig	IIb	mäßig (keine Kontrollgruppe)
Truin+ van 't Hof	nicht fluoridfrei	gering	Ib	mäßig bis gut
Praxedes-Neto et al.	Karies durch Säure simuliert	hoch	Ib	schwach (simulierte Karies, kurzer Zeitraum, Verblindung fehlt)
Akin+ Basciftci	nur ästhetische Bewertung	hoch	IIa	mäßig (Methode, Verblindung)
Huang et al.	untersch. Ausgangsposition, keine Kontrollgruppe	mäßig bis hoch	Ib	schwach bis schlecht für Fluorid (unterschiedliche Abläufe)
Bonow et al.	MuHy, fluoridiertes Wasser+P	hoch bis sehr hoch	Ib	schwach (Confounder durch Mundhygiene möglich)
Yazicio��lu + Ulukapı	MuHy in Therapiegruppen	hoch bis sehr hoch	IIa	mäßig bis keine für Fluorid (Confounder durch MuHy möglich)

Abkürzungen:

(+)=funktioniert
 (-)=funktioniert nicht
 A= Arretierung
 AD= Flächenausdehnung
 AmF= Aminfluorid
 BF= Bissflügel
 CMR= Contact Microradiography
 dS= deskriptive Studie
 eds= energy dispersive spectrometry
 G=Gel
 J=Jahre
 K= Fluid

kA= keine Angabe
 kB= keine Behandlung
 L= Lack
 LT= Läsionstiefe
 M=Monate
 MD= Microdensitometry
 MH= Microhardness
 MV= Mineralverlust
 N= Anzahl Probanden
 NaF= Natriumfluorid
 NRCT
 P= Zahnpaste

pKS= prospektive Kohortenstudie
 QR= quantitative Radiography
 R= Remineralisierung
 RCT
 S= Mundspüllösung
 SEM= Rasterelektronenmikroskop
 T=Tage
 TS=Medikamententr  gerschiene
 vI= visuelle Inspektion
 W= Wochen
 wP= weniger Progression
 X= im Studiendesign nicht relevant
 ZnF= Zinnfluorid

Tabelle 2: Tabellarische Ergebniszusammenfassung der Charakteristika (Fragestellung, Methode, Ergebnisse) und Bewertungen der in die Literaturübersicht einbezogenen Studien

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Die vorliegende systematische Literaturübersicht entstand nach Festlegen der Suchbegriffe für eine datenbank-gestützte elektronische Suche. Die systematische Literaturrecherche erfolgte durch eine Person, die den Einschlusskriterien entsprechenden Quellen wurden dann gemeinsam mit einer zweiten Person beurteilt. Zusätzlich wurde per Handsuche aufgrund von Hinweisen in Literaturverzeichnissen die graue Literatur gesucht, die Sichtung der Treffer wurde dabei aber vornehmlich auch auf digital verfügbare Studien begrenzt.

Durch sprachliche Beschränkung auf deutsche und englische Literatur ist prinzipiell eine Ergebnisverzerrung möglich. Ein allgemeines Problem systematischer Literaturübersichten stellen der Retrieval Bias und der Publication Bias dar. Häufig werden Studien mit negativer oder fehlender Aussagekraft nicht veröffentlicht oder in den Datenbanken nicht aufgefunden (Droste 2008).

Die Anzahl der Suchergebnisse zum Thema „Fluoride“ ist groß, auch in der Zusammenlegung mit Begriffen der nicht-invasiven Kariestherapie. Viele Studien sind jedoch schon älter, da der Themenkomplex der Fluoridwirkung seit über 60 Jahren untersucht wird. Sehr häufig ergab sich bei der Suche bei älteren Arbeiten aus dem Titel keine Eindeutigkeit über den Inhalt der Studie, und Abstracts lagen online nicht vor. Durch begriffliche Ungenauigkeiten speziell älterer Studien mit der synonymen Verwendung der Begriffe „in situ“, „in vivo“ und teilweiser Vermischung mit In-vitro-Versuchen gab es hier einige Such- und Dokumentationsschwierigkeiten. Zudem war in vielen Studien, bis in jüngere Publikationsjahre, eine Abgrenzung zwischen präventiven und therapeutischen Fluorideffekten nicht beachtet worden. Erst nach Bearbeitung der Volltexte, die teils nur über den Autor zu erhalten waren, zeigte sich, ob eine Studie eingeschlossen werden konnte.

Die Untersuchungen weisen eine große Variabilität im Studiendesign und den angelegten Untersuchungsmethoden und Bewertungskriterien auf. Häufig wurde die Kariesentwicklung bei einer nur geringen Anzahl an erwachsenen oder jugendlichen

Probanden beurteilt. Das Studiendesign entspricht sehr oft nicht mehr den heute als notwendig für eine verzerrungsfreie Untersuchung erachteten Kriterien.

Als ein Ziel der vorliegenden Literaturübersicht war gesetzt worden, aus den verschiedenen eingeschlossenen RCTs eine Metaanalyse über den therapeutischen Fluorideffekt zu berechnen, da Metaanalysen die höchste Aussagekraft in der evidenzbasierten Medizin haben (Marinho 2008). Dies war aber nicht möglich, da die Studien sich hinsichtlich fast aller vergleichbaren Kriterien unterschieden. Dazu gehören die Art der eingesetzten Fluoridverbindung, deren Konzentration, die Probandenauswahl, die Anwendungsweise und die Anwendungs- und Studiendauer, mögliche Vorbehandlungen sowie die diagnostischen Vorgehensweisen und Kriterien. Auch bezüglich der aus den Studien ableitbaren Störfaktoren bestehen große Unterschiede.

Wegen dieser Unterschiede war es nicht möglich, eine Metaanalyse durchzuführen. Somit konnte auch keine Darstellung im Funnel Plot erfolgen. Vergleichbare Ergebnisse durch gleiche Kriterien könnte man gegebenenfalls im Rahmen einer Metaanalyse mithilfe einer Ergebnis-Streuungsgrafik darstellen, um einen Verdacht einer einseitigen Streuung und damit eines Publikationsbias zu untersuchen. Somit ist ein Publikationsbias bezüglich der Wirkung von Fluoriden nicht auszuschließen. Dieser mag Autoren dazu bewegen, negative Studienergebnissen bezüglich der Reparaturfähigkeiten nicht zu veröffentlichen. Da nicht wenige Studien, insbesondere die neueren Arbeiten, jedoch keinen Nachweis einer klinisch oder röntgenologisch erkennbaren therapeutischen Fluoridwirkung dokumentieren, dürfte diese Befürchtung von untergeordneter Bedeutung sein. Inzwischen wird versucht, eine solche Verzerrung durch Voranmeldung der Untersuchung vor Studienbeginn zu unterbinden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende systematische Literaturübersicht hat die Frage zum Inhalt, ob die Übertragung der nachgewiesenen präventiven Effekte, die Fluorid beim Kariesgeschehen an der Zahnoberfläche aufweist, auch auf die Remineralisation initialkariöser Defekte begründet ist. Im Besonderen war zu klären, ob Fluorid zur

Reparatur bereits klinisch oder röntgenologisch erkennbarer initialer Läsionen der bleibenden Dentition in der Lage ist.

Die systematische Literaturübersicht mit den definierten Suchbegriffen in elektronischen Datenbanken, unterstützt durch Handsuche, ergab 22 Veröffentlichungen. Von diesen Publikationen kommen 13 Studien für die klinisch erkennbare remineralisierende Wirksamkeit von Fluorid zu einem positiven Fazit, 9 Studien hingegen finden keinen derartigen Beleg. Quantitativ überwiegen damit zwar die Studien mit positivem Resultat für die reparierend-therapeutische Wirkung von Fluoridzubereitungen auf Initialkaries, unter Betrachtung des jeweiligen Bias-Risikos und der zuzuordnenden Evidenzlevel muss eine schlüssige klinische Antwort über die reparierend-therapeutische Wirksamkeit von Fluoridzubereitungen im Zuge der Initialkariestherapie jedoch kritisch hinterfragt werden.

Insgesamt 15 Quellen wurden mit einem Bias-Risiko von hoch und sehr hoch bewertet, neun davon berichteten über positive Ergebnisse. Nur zwei der Studien mit einem erkennbaren Fluorideffekt entsprachen methodisch dem Evidenzlevel I. Im Gegensatz hierzu war unter den 9 Studien, die keinen Beleg für eine klinisch erkennbare remineralisierende Fluoridwirkung finden konnten, sechs dem Level von Evidenzklasse I zugeordnet. Allerdings waren auch in dieser Gruppe mit fehlendem positivem Outcome 6 Studien mit hohem bis sehr hohem Bias-Risiko. Insgesamt wurden nur zwei Quellen identifiziert, die hohen Evidenzgrad bei geringem Bias-Risiko aufweisen (Truin und van't Hof 2007, Du et al. 2012).

Sieben der eingeschlossenen Studien ermöglichen aufgrund ihrer Methodik keine Aussage zur remineralisierenden Wirkung von Fluorid auf Initialkaries im bleibenden Gebiss. Eine Metaanalyse ist aufgrund der sich vollständig unterscheidenden Untersuchungsschwerpunkte, Studienprotokolle, Patientenauswahlen, Resultate und Ergebnisanalysen nicht möglich.

Die in der Recherche zusammengetragenen sechs Reviews zeigen alle ein ähnliches Ergebnis und belegen eine mangelnde Datenlage für die remineralisierende Wirkung von Fluoridverbindungen auf Initialkaries. Auch die neusten in der vorliegenden Übersicht berücksichtigten Studien ändern hieran nichts, sondern bestärken die in

den Reviews aufgeführten Vorbehalte. Bader kritisierte schon 2001, die Studien unterschieden sich in vielerlei Parametern wie den betreffenden Probanden, den beobachteten Zahnfläche, den Läsions- und Progressionskriterien, der Intervention und den Vergleichsgruppen. Somit sei keine generelle Aussage bezüglich der Fähigkeit von Fluorid, initiale Läsionen zu arretieren oder sichtbar zu therapieren, möglich. Demnach trifft die belegte Wirksamkeit von Fluorid für die Karies-Prävention zu, nicht oder nur sehr eingeschränkt hingegen für eine therapeutische Wirkung auf Initialläsionen. Auch Bowen et al. (2012) weisen darauf hin, dass das Verhindern der Schmelzdemineralisation und die Funktion von Fluorid in der Prävention nicht mit der Reparatur oder der Arretierung von Initialkaries verwechselt werden dürfe. Insgesamt bestätigt die hier durchgeführte systematische Literaturübersicht unter Einbeziehung neuerer Studien diese Beurteilungen.

2012 fand die zweite International Conference on Novel Anticaries and Remineralizing Agents (ICNARA) statt. Nachdem 2008 die erste ICNARA den damaligen Wissenstand zusammenfasste, kritisch hinterfragte und Forschungsfelder festlegte, wurden diese 2012 weiter vertieft. Es wurden die bekannten Mittel zur Remineralisierung und non-operativen Kariestherapie behandelt. Schwerpunktthemen waren unter anderem das Biofilmmangement, Fluorid, CPP-ACP, Xylit und genetische Analysemöglichkeiten zur Kariesrisikobestimmung (Featherstone und Doméjean 2012). Es wurde die Wichtigkeit der Behandlung von High-Risk-Patienten betont, da laut der Autoren 75 % der Karies in 25 % der Population vorkäme und alleinige Fluoridtherapie nicht ausreichen würde. Zum Stellenwert der Fluoridtherapie äußern sich Featherstone und Doméjean (2012) zurückhaltend. Sie erwähnen die Debatte, ob Fluorid rein präventiv wirke oder auch zur Reparatur von Läsionen dienen könne. Sie führen als Belege für diese Debatte die Studien von Du et al. (2012), Ferreira et al. (2009), Bader et al. (2001) und eine Untersuchung von Autio-Gold und Courts (2001) zu Milchzähnen an. Als Fazit schlussfolgern die Autoren, dass weitere Forschung über verbesserte Remineralisierungs- und Applikationsmethoden mit Fluorid notwendig sei. Die Unsicherheit über die Fragestellung der therapeutischen Fluoridwirkung lässt sich aber auch aus der Publikation von Featherstone und Doméjean (2012) daran ablesen, dass als Beleg für die therapeutische Wirkung eine Arbeit zitiert wird, in der es um die präventive Fluoridwirkung geht (Nordström und Birkhed 2010).

Dass auch ohne Fluorid an der Zahnoberfläche eine Remineralisierung stattfindet wurde von Holmen et al. (1987) beschrieben. Die Autoren diskutieren aber, dass dies auch auf Abtragen und Polieren der Oberfläche durch Mundhygienemaßnahmen zurückgeführt werden könne. Allerdings hätten auch tieferliegende Bereiche der Demineralisation teilweise an Porosität verloren (Holmen et al. 1987). Årtun et al. (1989) stellten mit einer elektronenmikroskopischen Untersuchung von Abformungen oberer Inzisivi drei Jahre nach Entbänderung ebenfalls Abnutzungserscheinungen der Oberfläche fest. Sie folgerten, dass der Rückgang initialer Läsionen auf Glattflächen primär auf Abrasion zurückzuführen sei, wenngleich die Probanden in dieser Untersuchung fluoridierte Spüllösung nutzten. Thylstrup et al. (1994) veröffentlichten einen Literaturüberblick zur Untersuchung von Mechanismen der Kariesentstehung und -abnahme. Sie begründeten den Rückgang der opaken, rauen Oberfläche ausschließlich durch mechanischen Abtrag und Politur der physikalisch nach dem Kontakt mit einer kariogenen Plaqueschicht erweichten Oberfläche durch Abrasion nach Demineralisierung. Sie verlangten abschließend sogar das Streichen des Fachbegriffes „Re-mineralisation“ für das Verschwinden initialer Läsionen, da es zu inhaltlicher Fehlinterpretation käme.

Ein in seiner Bedeutung nicht abschätzbares Problem mag darin liegen, dass unter den eingeschlossenen Studien eine größere Anzahl die therapeutische Fluoridwirkung auf initialkariöse Defekte nach Abschluss kieferorthopädischer Behandlung zum Inhalt hat. Zehn der 22 eingeschlossenen Studien stützen sich auf die Zeit nach der Entbänderung. Zum einen sind durch die vorhergehende Bebänderung iatrogene Plaqueschichten vorhanden, und oft treten White Spots auf. Die Probanden haben dann zumeist mehr als eine Läsion und sind durch die häufig vorkommenden Schädigungen leicht zu rekrutieren. Diese Defekte sind durchweg bukkale Defekte, und nach der Entbänderung ist das Kariesrisiko der betreffenden Zahnflächen, unabhängig von nicht-invasiven therapeutischen Maßnahmen, schlagartig verringert. Eine Übertragung der an diesen Flächen nach Entbänderung gewonnenen Erkenntnisse auf proximale Initialdefekte erscheint daher nicht statthaft.

Zum anderen handelt es sich bei Initialläsionen die im Zusammenhang mit einer kieferorthopädischen Behandlung entstanden sind, durchweg um Defekte, die in einem überschaubaren kurz zurückliegenden Zeitraum entstanden sind. Diese Demineralisationsbereiche sind jedoch vermutlich reaktiver als ältere White Spots. Zantner et al. (2006) untersuchten als einzige der in dieser Übersichtsarbeit aufgelisteten Studien die Auswirkungen von Fluorid auf bereits lange Zeit existierende Initialläsionen und konnten dabei keine signifikanten Veränderungen feststellen. Die Autoren zogen den Schluss, dass Fluorid bei bereits lange Zeit existierenden Läsionen keine Ausheilung bewirke.

In gleicher Weise beschreiben Akin und Basciftci (2012), dass Fluorid bei langsam über längere Zeit entstandenen Läsionen, in ihrer Untersuchung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr, nicht die Remineralisierung bewirken könne, wie es bei flacheren, in kürzerer Zeit entstandenen Defekten der Fall sei. Alle aufgeführten Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, die jünger als 30 Jahre waren, hauptsächlich im jungen Teenageralter. Somit sind auch die initialkariösen Läsionen dieser Patienten verhältnismäßig jung.

Bei der Interpretation der Studien nach kieferorthopädischer Behandlung ist auch der häufig mit der Entbänderung verbundene Motivationsschub bezüglich des Putzverhaltens zu beachten. Weiße Flecken vor allem im sichtbaren Bereich können zusätzlich zu stärkerem und häufigerem Putzen führen. Damit steht die oben diskutierte Fragestellung der Oberflächenabrasion im Raum.

Kritisch ist die Eignung von Studien nach kieferorthopädischer Behandlung auch durch die in diesen Studien oftmals überdurchschnittlich häufigen Teilnahmeabbrüche. So gibt Willmot (2004) an, dass die Ausfallquote bei Untersuchungen zu White Spots nach Entbänderung unverhältnismäßig hoch sei. Es sei davon auszugehen, dass die Demineralisierungen durch ungenügende Motivation zu angemessener Mundhygiene mit entstanden wären. Die fehlende Compliance würde sich in den Ausfallquoten widerspiegeln. Außerdem wären Patienten nach Kieferorthopädie aufgrund der langen Behandlungsdauer und regelmäßiger Kontrolltermine häufig nicht mehr kooperationsbereit. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass die an diesen Studien letztlich teilnehmenden Probanden eine

gute Compliance aufweisen, wodurch das Studienresultat positiver ausfallen mag als bei Einbezug aller kieferorthopädischer Patienten.

Willmot (2008) beschreibt, dass in den ersten Wochen nach Entbänderung eine exponentielle Reduktion der White Spots in ihrer Größe stattfindet, und dass auch ohne besondere Therapie nach sechs Monaten ein Rückgang auf die Hälfte der Größe erreicht sei. Die Reduktion der Läsionsgröße nach sechs Monaten um ungefähr die Hälfte belegten auch andere Studien zur Remineralisierung (Akin und Basciftci 2012, Bonow et al. 2013). Fluorid unterstütze in niedrigen Dosen zwar die Remineralisation, würde aber in hohen Dosen die Diffusionswege verblocken, meint Willmot (2008) und nimmt damit den Gedanken von Øgaard et al. (1988) auf. Von der Anwendung hoher Fluoridkonzentrationen zur Therapie von White Spots nach Entbänderung an Labialflächen sei sogar abzuraten, da Hypermineralisation das Bleiben weißer Flecken fördere (Chen et al. 2013).

Arends und Gelhard (1984) beschrieben hingegen in einer In-situ-Studie, dass die Remineralisierung von tieferliegenden Schmelzschichten unter idealen Bedingungen innerhalb von Wochen stattfinden könne, in vivo könne dies aber auch Jahre dauern.

Generell ist die begriffliche Abgrenzung zwischen Remineralisation auf Molekularebene und makroskopisch sichtbarer und funktioneller Reparatur sehr uneinheitlich und teilweise, wie bereits Thylstrup et al. (1994) schreiben, irreführend. Erst Läsionen ab einer Größe von 200-300 µm seien klinisch sichtbar, und das Auffüllen kleinerer Defekte sei keine Remineralisation im reparierend therapeutischen Sinne, sondern ein der Kariesprävention zuzuordnender Fluorid-Wirkungsmechanismus.

Es sei herausgestellt, dass die wenigen Belege für eine klinisch relevante Remineralisation erkennbarer initialkariöser Defekte durch Fluorid im Kontext des dynamischen Gleichgewichts an der Zahnoberfläche zwischen De- und Remineralisation durchaus zutreffend sein können. Es scheint jedoch keine Konstellation von White Spots und appliziertem Fluorid zu geben, in der dieses positive klinische Outcome gesteuert mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann.

In einer In-vitro-Studie stellten ten Cate et al. (2008) fest, dass bei Demineralisationen von mehr als 150 µm Tiefe eine Konzentration von 5000 ppm Fluorid das Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation auch bei mehreren täglichen Säureangriffen zugunsten der Remineralisation beeinflussen kann.

Anzuerkennen ist auch, dass In-vitro-Studien als ein Beleg der prinzipiellen Möglichkeiten einen positiven Effekt von Fluorid auf Initialkaries nachweisen, mithin für eine therapeutische Fluoridwirkung sprechen. So wurden von Moi et al. (2008) Initialläsionen in vitro mit Fluorid behandelt. Die Autoren stellten fest, dass die Läsionsoberfläche gehärtet und die Läsionstiefe reduziert wurde und dass ein Anstieg des Fluoridgehaltes in der 80-220 µm Schmelzoberfläche gemessen werden konnte, doch auch unter idealen In-vitro-Versuchsbedingungen wurden die Läsionen nicht vollständig repariert.

Wierichs und Meyer-Lückel veröffentlichten Anfang 2015 einen Systematic Review über die non-invasive Behandlung von Wurzelkaries. Sie konnten mit sehr wenigen, aber qualitativ hochwertigen Studien die therapeutische Wirkung von höher dosiertem Fluorid auf initiale Wurzelkaries belegen (Wierichs und Meyer-Lückel 2015). Allerdings beschränken sich die Autoren auf die Reduktion der Kariesprogression und deren Initiation. Somit wird auch in dieser Übersicht ein schmaler Grat zwischen Prävention und Therapie beschritten.

In-vitro-Studien belegen, dass verhältnismäßig mehr Fluorid für die Remineralisierung von Wurzelkaries als bei der Schmelzdemineralisation notwendig sei (Lynch und Baysan 2001). Wenn die vorgelegte Studie zu einem kritischen Fazit bezüglich der Remineralisation klinisch erkennbarer initialkariöser Defekte am Zahnschmelz kommt, die Arbeit von Wierichs und Meyer-Lückel (2015) hingegen eine derartige Wirkung am eigentlich kariesempfindlicheren Wurzeldentin aufzeigt, so liegt dies an den zugrunde gelegten Zielkriterien: Wierichs und Meyer-Lückel (2015) werten eine Verlangsamung der Kariesprogression als Erfolg, während die vorgelegte Übersicht auf visuell oder röntgenologisch erkennbare Kariesregressionen abstellt.

In ähnlichem Zusammenhang beschreibt Marinho (2008), dass das Zielkriterium in beinahe allen Reviews der über den D(M)F(T/S) oder als Prevented Fraction (PF) festgestellte Karieszuwachs sei. Somit könne keine klare Abgrenzung zur Prävention, Arretierung oder Remineralisation erfolgen, es würde ausschließlich die Progressionsreduktion beurteilt (Marinho 2008).

Der vorliegende Literaturüberblick zeigt eine durchweg mangelbehaftete Qualität der Studien. Nur eine der Untersuchungen (Truin und van't Hof 2007) wurde in ihrer Aussagekraft mit mäßig bis gut bewertet. Die zweite Studie mit Evidenzlevel I und geringem Bias-Risiko wurde aufgrund unüblicher Methodik und fehlender visueller Inspektion in ihrer Aussagekraft mit mäßig bewertet (Du et al. 2012).

Es fällt auf, dass die Untersuchungen mit der geringsten Qualität die stärksten positiven Ergebnisse bezüglich der Fluoridwirkung zeigen. Dies lässt eine gewisse Voreingenommenheit, eventuell ausgelöst durch die belegten Präventionseffekte von Fluorid, und somit eine mögliche Ausgangsverzerrung vermuten. Damit wird aber die klinische Bedeutung dieser Studien geschwächt.

Nach Marinho (2008) belegen aktuelle Studien mit schärfer angewandten Qualitätskriterien die mangelnde Aussagekraft älterer Studien und Reviews und den Bedarf an hochwertigen Studien. Zero (2006) beschreibt weitere Probleme im Studiendesign älterer Quellen, die teilweise den heutigen Annahmen für die Fluoridtherapie zugrunde liegen. Deren Studiendesign entsprächen nicht den CONSORT-Kriterien (Consolidated Standards of Reporting Trials) für das Studiendesign. Klinisch erwiesene Evidenzen wären zudem nicht gegeben, da die Ergebnisse zur Fluoridwirkung oft aus In-vitro- und Tierversuchen stammten. So würde die Schmelzlöslichkeitsreduktion regelmäßig als Beleg für einen positiven klinischen Fluorideffekt herangezogen.

Bader et al. (2001) kritisieren, dass bei vielen Untersuchungen der Drop-out nicht dokumentiert worden sei, und dass auch die Compliance der verbliebenen Probanden nicht berücksichtigt oder dokumentiert worden wäre.

Chen et al. (2013) führen als einzige Autoren eine den Cochrane-Kriterien entsprechende systematische Literaturübersicht bezüglich der Initialkariestherapie mit Fluoriden durch. Sie bekräftigen die Aussage, es gäbe keine klinischen Belege für die Therapie von Initialkaries nach kieferorthopädischer Behandlung mit feststitzendem Gerät, sei es durch Fluorid oder andere remineralisierende Mittel. Sie führen nur zwei erfolgreiche Fluoridstudien an, deren Aussagekraft sie allerdings deutlich relativieren, da eine mit einer sehr kleinen Kohorte und einigen Schwierigkeiten in der Durchführung stattfand (Baeshen et al. 2011) und die andere unübliche Untersuchungsmethoden nutzte (Du et al. 2012).

Chen et al. (2013) empfehlen daher, in zukünftigen Studien höhere Qualitätsstandards anzulegen. Sie fordern große Kohorten, die Definition eindeutiger, strikter und gut dokumentierter Auswahlkriterien, Doppelverblindung und eine Gruppen-Einteilung nach dem Zufallsprinzip. Der Untersucher dürfe nicht wissen, wie der Proband behandelt wurde (Benson et al. 2005). Doppelblind-Studien weisen deutlich höhere Qualität als offene Untersuchungen auf Marinho (2008). Allerdings sind randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studien in Bezug auf eine Fluoridtherapie nur schwer umsetzbar. So ist es laut DGZMK wegen der zweifelsfrei belegten präventiven Wirkung von Fluorid ethisch nicht möglich, Placebo-kontrollierte Studien mit Fluoriden durchzuführen (Hellwig et al. 2013b). Der Placebo-Gruppe würde bewusst ein wirksames, karieshemmendes Mittel vorenthalten werden und den Probanden damit ein Schaden zugefügt werden (Hellwig et al. 2013b). Andere Autoren äußern dies ebenfalls (Mejäre et al. 2008). Zudem kommt in vielen Ländern fast jeder Proband mit Fluorid als beinahe obligater Inhaltsstoff von Zahnpasten oder über die Trinkwasserfluoridierung in Kontakt. Dies bedeutet einen starken Confounder, der methodisch berücksichtigt werden müsste.

Darüber hinaus sind die in die Literaturübersicht aufgenommenen Studien mit verschiedenen anderen Problemen behaftet: So ist die klinische Inspektion subjektiv vom Behandler abhängig. Besser wäre eine objektive Dokumentation der Befunde. Chen et al. (2013) merken an, dass die digitale Fotografie quantitative Aussagen besser ermögliche als die rein visuelle Inspektion. Letztere könne keine kleinen Änderungen in der Defektausdehnung wahrnehmen. Jedoch führt nur eine der erwähnten Studien den Vergleich mit Bildern von White Spots bereits vor der

kieferorthopädischen Bebänderung auf (Willmot 2004). Reflexionen müssten bei der Fotografie aber unbedingt vermieden werden, um eine falsch positive oder negative Diagnose zu unterbinden.

Anhand von Röntgenbildern lässt sich nicht differenzieren, ob es bei initialen approximalen Defekten bereits zu Kavitationen gekommen ist. Sollten bereits Kavitationen vorliegen, ist ein positiver prograssionshemmender Fluorideffekt nicht zu erwarten. Auch Studien zu Veränderungen der Schmelzstruktur oder des Mineralgehaltes, die mit QLF oder DIAGNOdent® durchgeführt wurden, sollen nach Chen et al. (2013) ebenfalls mit angemessener Vorsicht betrachtet werden. Diese würden zwar statistisch signifikante Ergebnisse liefern, die allerdings nicht zwingend klinisch relevant wären. Letztlich gibt es keinen Gold-Standard, um klinisch das Eintreten und die Effektivität einer Remineralisierung zu überprüfen (Carneiro et al. 2009).

Bader et al. (2001) stellen fest, dass die Fluoridierung als Standard-Maßnahme zur Remineralisierung speziell bei Hochrisikopatienten ohne die nötige wissenschaftliche Evidenz durchgeführt werde. Dieser Feststellung schließt sich, 15 Jahre nach der Arbeit von Bader (2001), die jetzt vorgelegte Übersichtsarbeit an. Die präventive Wirkung von Fluorid ist eindeutig belegt. Von daher ist das regelmäßige Nutzen von lokalen fluoridhaltigen Mundhygienemitteln eindeutig zu empfehlen. Doch für die reparierend-therapeutische Wirksamkeit von Fluoridverbindungen zur Behandlung klinisch oder röntgenologisch sichtbarer initialer Läsionen gibt es keine ausreichenden klinischen Belege, so dass weiterhin hochwertige Studien zur Fragestellung der non-operativen Kariestherapie erforderlich sind.

5.3 Schlussfolgerungen

- Eine reparierend-remineralisierende Wirkung von Fluoridverbindungen auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare Initialkaries im bleibenden Gebiss ist nicht ausreichend belegt.
- Die selektierten Untersuchungen unterliegen größtenteils einem hohen Risiko für Verzerrungen.

- Besonders die Untersuchungen, die im Ergebnis eine positive Wirkung von Fluorid auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare Initialkaries berichten zeigen hohe bis sehr hohe Bias-Risiken.
- Die Art der durchgeführten Studien führt in der überwiegenden Zahl der Fälle zu einer Bewertung als mäßig bis schwach evidenzbasiert.
- Insbesondere die Publikationen mit höherer Evidenzklasse zeigen keine ausreichend belegte Wirkung für die Initialkariestherapie mit Fluorid.
- Eine Übertragung der kariespräventiven Fluorideffekte auf die nicht-invasive Behandlung früher, klinisch oder röntgenologisch erkennbarer Kariesstadien ist daher nur eingeschränkt statthaft.

Die Untersuchungs-Hypothese „Die Aussage, Fluorid-Applikation auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare kariöse Initialläsionen im bleibenden Gebiss führt zu klinisch oder röntgenologisch nachweisbarer Remineralisation der Initialkaries, ist nur auf geringem Evidenzniveau abgesichert.“ ist daher wie folgt zu beantworten:

- Die Aussage, Fluorid-Applikation auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare kariöse Initialläsionen im bleibenden Gebiss führt zu klinisch oder röntgenologisch nachweisbarer Remineralisation der Initialkaries, ist nicht hinreichend abgesichert.
- Die Evidenz der vorhandenen Studien ist mäßig bis schwach.
- Die Studien unterliegen einem hohen Verzerrungsrisiko.

Eine klinisch orientierte Empfehlung, Fluorid zur alleinigen Maßnahme der non-invasiven Therapie klinisch oder röntgenologisch erkennbarer Initialkaries einzusetzen, ist daher durch klinische Studien nicht hinreichend abgesichert. Dies ist kein Argument gegen die Fluoridierung bei erkennbaren Initialdefekten. Es leitet sich aber die Notwendigkeit weiterer Kariespräventionsmaßnahmen und eines begrenzten Erwartungshorizonts bezüglich einer klinischen Ausheilung der Initialdefekte ab. Letztlich sind qualitativ hochwertige Studien zur Frage der non-invasiven Therapie initialkariöser Defekte mit Fluorid oder anderen karieshemmenden Strategien erforderlich.

6 Zusammenfassung

Das rechtzeitige Erkennen und Behandeln von beginnenden Demineralisierungen des Zahnschmelzes ist die Grundlage einer non-operativen Kariestherapie, bevor es zur Kavitation und einem Kreislauf aus Restaurieren und Füllungserneuerung kommt. Im Fokus der zahnmedizinischen Forschung steht die Suche nach praktikablen und effizienten nicht-invasiven Therapiemöglichkeiten der frühen Karies. Dabei gilt das seit Jahrzehnten erfolgreich zur Kariesprävention genutzte Fluorid als Ansatzpunkt der ersten Wahl, um durch Applikation auf initiale Läsionen eine Remineralisierung zu erzielen. Mit der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit sollte untersucht werden, inwieweit diese Vorgehensweise ausreichend über aussagekräftige In-vivo-Untersuchungen abgesichert ist.

Die Arbeitshypothese der Untersuchung lautete: „Die Aussage, Fluorid-Applikation auf klinisch oder röntgenologisch erkennbare kariöse Initialläsionen im bleibenden Gebiss führt zu klinisch oder röntgenologisch nachweisbarer Remineralisation der Initialkaries, ist nur auf geringem Evidenzniveau abgesichert.“ Zur Beantwortung der Untersuchungsfrage wurde eine systematische Literaturübersicht mit vorab festgelegter Such- und Selektionsstrategie angefertigt. Anhand der Schlagworte „fluoride“, „remineralization“, „caries“, „arrest“, „vivo“ und „white spot“ wurde die Recherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Ovid (inklusive EMBASE) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dahingehend selektiert, ob die Untersuchung in vivo stattfand und ob Fluorid auf eingangs dokumentierte Initialläsionen appliziert wurde. Die nach der Selektion verbliebenen Studien wurden bezüglich Fluoridverbindung, Fluoridkonzentration, Fluoridträger, Lokalisation der Initialkaries am Zahn, Effekt auf die Initialkaries sowie methodischer Merkmale wie Patientenkollektiv, mittlere Karieserfahrung und Beobachtungsmethodik beurteilt. Zusätzlich wurden die Studien auf mögliche Verzerrungen überprüft, und anhand des Studiendesigns erfolgte eine Zuordnung in Evidenzklassen. Aus Verzerrungen und Evidenz wurden Aussagen zur wissenschaftlichen Aussagekraft der Studien abgeleitet.

Die Schlagwortsuche bis März 2015 ergab 4242 Treffer, unter denen viele Studien mehrfach vorkamen. Die Sichtung ergab für zahlreiche Arbeiten, dass es sich nicht um In-vivo-Studien handelte, oder dass sie sich mit präventiven Fluoridaspekten befassten. Nach Ausschluss dieser Studien verblieben 22 Quellen zur Initialkariestherapie mit Fluorid im bleibenden Gebiss in der systematischen Bewertung. Die Methodenanalyse zeigte bei 15 dieser Studien ein hohes bis sehr hohes Bias-Risiko. Die Evidenz der selektierten Studien war überwiegend mäßig bis schwach, so dass den inhaltlichen Schlussfolgerungen durchweg schwache Aussagekraft zukommt.

Aus 13 der gefundenen Studien konnten positive Resultate für die Wirkung von Fluorid entnommen werden. Unter diesen Studien wurde das Bias-Risiko neunmal mit hoch oder sehr hoch, zweimal mit mäßig und zweimal mit gering bewertet. Zwei Untersuchungen waren der Evidenzklasse I, zehn der Evidenzklasse II (darunter eine Studie mit einer der Klasse IV zuzuteilenden Versuchsreihe) und eine Studie der Evidenzklasse III zuzuordnen.

Von den neun Studien mit einem negativen Ergebnis bezüglich einer klinisch oder röntgenologisch nachweisbaren non-invasiven therapeutischen Fluoridwirkung war das Bias-Risiko sechsmal hoch bis sehr hoch und dreimal gering oder mäßig. Sechs dieser Studien entsprachen dem Level von Evidenzklasse I und drei dem Niveau von Evidenzklasse II.

Eine Metaanalyse war aufgrund der sich vollständig unterscheidenden Untersuchungsschwerpunkte, Studienprotokolle, Patientenauswahlen, Resultate und Ergebnisanalysen nicht möglich. Die qualitativ hochwertigeren und damit aussagekräftigeren Studien ergaben mehrheitlich keinen Beleg für eine klinisch nachweisbare Remineralisation von initialkariösen Defekten an bleibenden Zähnen. Die Literaturübersicht führt zu der Schlussfolgerung, dass klinisch oder röntgenologisch sichtbare Demineralisationen an bleibenden Zähnen durch Fluoridapplikationen in vivo nur selten klinisch oder röntgenologisch nachweisbar remineralisiert werden. Arretierungen finden statt, können aber nicht mit Sicherheit allein auf das applizierte Fluorid bezogen werden.

Die kariespräventive Wirkung von Fluorid, die unter anderem mit der Remineralisation subklinischer Demineralisationen erklärt wird, wird durch diese Feststellung nicht berührt. Eine Übertragung dieser subklinischen Wirkung auf Situationen mit klinisch erkennbaren White Spots oder röntgenologisch erkennbaren approximalen Initialdefekten ist der vorgelegten Literaturübersicht zufolge jedoch kritisch zu bewerten. Auch wenn einige der ausgewerteten Studien zeigen, dass es prinzipiell zu klinischen bzw. röntgenologischen Reduktionen von White Spots oder approximalen Initialläsionen der bleibenden Dentition kommen kann, ist dies insgesamt nur selten der Fall und scheint nicht durch Anwendung konkreter Fluoridverbindungen in festlegbaren Konzentrationen in bestimmten Anwendungsarten oder –frequenzen mit vorhersagbarem Ergebnis steuerbar zu sein. Eher kommt es zu einer Karies-Arretierung, doch dies scheint ebenfalls nicht gezielt steuerbar zu sein.

Klinische Konzepte, allein Fluorid zur non-invasiven Initialkariestherapie klinisch oder röntgenologisch erkennbarer Defekte im bleibenden Gebiss einzusetzen, sind daher durch klinische Studien nicht hinreichend abgesichert. Dies spricht nicht gegen die Fluoridierung bei erkennbaren Initialdefekten. Es leitet sich aber die Notwendigkeit weiterer Kariespräventionsmaßnahmen ab, und es sind mehr qualitativ hochwertige Studien zur Frage der non-invasiven Therapie initialkariöser Defekte mit Fluorid erforderlich.

7 Summary

Timely detection and treatment of initial carious enamel lesions are fundamental for of the non-operative caries therapy, before cavitation occurs and the cycle of restoration and re-restoration begins. Dental research focuses on practicable and effective methods of non-invasive caries therapy. Fluoride applications, which have been used successfully for caries prevention for decades, represent the main approach to achieve the remineralisation of initial lesions. The purpose of this systematic review is to evaluate if this strategy is adequately covered by in-vivo studies.

The hypothesis of the study was: "The assertion that fluoride application on clinically or radiographically recognizable initial carious lesions in the permanent dentition leads to clinically or radiographically detectable remineralisation of the initial caries is supported only at a low level of evidence." To answer the hypothesis, a systematic literature review with predefined search and selection strategy was conducted. The research was carried out in the databases PubMed, Cochrane Library and Ovid (including EMBASE) using the keywords "fluoride", "remineralization", "caries", "arrest", "vivo" and "white spot". The results were selected according to whether the investigation was carried out in vivo and whether fluoride was applied to documented initial lesions. The remaining studies were evaluated according to the effect on the initial caries as well as methodological criteria such as the patient cohort, mean caries experience and observation method. In addition, the studies were examined for bias, and based on the study design an assignment into evidence classes was carried out. Based on the risk of bias and the evidence class the scientific significance of each study was derived.

The keyword-based search included paper published until March 2015 and yielded 4242 hits, with many paper being registered manifold. The screening revealed that numerous studies were not in-vivo studies, or that they were related to the preventive effect of fluoride. After exclusion of these studies, 22 papers dealing with fluoride for the therapy of initial caries in the permanent dentition remained in the systematic review. 15 of these studies exhibited a high to very high risk of bias. The evidence of

the selected studies was mainly moderate to weak, so that the conclusions regarding the non-operative effectivity are predominantly weak.

13 of the included studies reported positive results regarding the fluoride effect. However, in nine of these studies the risk of bias was rated high or very high, in two studies moderate, and in two more studies low. Two studies were assigned to evidence class I, ten to evidence class II (including a study with a separate part to be allocated to class IV) and one study to evidence class III.

Of the 9 studies reporting a negative result for a clinically or radiologically detectable non-invasive therapeutic fluoride effect, the risk of bias was six times high to very high and three times low or moderate. Six of these studies were categorized as of evidence level class I and three as of evidence level class II.

It was not possible to calculate a meta-analysis from the data due to the completely different examination methods, study protocols, methods of patient selection, reporting of results and result analyses. The studies of higher quality and therefore more important significance did not show any evidence for a clinically demonstrable remineralisation of initial carious defects in permanent teeth. The systematic review leads to the conclusion that clinically or radiographically visible demineralisations in permanent teeth are in vivo rarely remineralized to a clinically or radiographically detectable extend by fluoride applications. Caries arrestment takes place, but cannot be reliably referred to the applied fluoride alone.

The caries-preventive effect of fluoride, which is among other related to the remineralisation of subclinical demineralisations, is not affected by this finding. A transfer of this subclinical effect to situations with clinically recognizable white spots or radiographically recognizable approximal initial defects is, however, to be assessed critically according to the presented systematic review. Although some of the evaluated studies show that there may in principle occur clinical or radiographic reductions of white spots or proximal initial lesions in the permanent dentition, this outcome is rarely the case. A successful non-operative caries therapy with fluoride does not appear to be due to the use of specific fluoride applications at definable concentrations in certain frequencies. The exclusive application of fluoride does not

lead to a predictable result. More frequent a caries arrestment occurs, but this does not seem to be predictable either.

In conclusion, clinical concepts using exclusively fluoride for the non-invasive treatment of initial caries lesions in the permanent dentition are not adequately covered by clinical studies. This does not challenge the use of fluoride compounds in the case of recognizable initial defects. However, clinical concepts should comprise additional measures of caries prevention. Finally, more high-quality studies on the question of the non-invasive therapy of initial caries lesions with fluoride are required.

8 Literaturverzeichnis

Akin M, Basciftci FA (2012) Can white spot lesions be treated effectively? Angle Orthod 82:770-775

Al-Khateeb S, Forsberg CM, de Josselin de Jong E, Angmar-Månsson B (1998) A longitudinal laser fluorescence study of white spot lesions in orthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 113:595-602

Almeida MQ, Costa OX, Ferreira JM, Menezes VA, Leal RB, Sampaio FC (2011) Therapeutic potential of Brazilian fluoride varnishes: An in vivo study. Braz Dent J 22:193-197

Apothekerkammer Niedersachsen (2016) Presse-Information Vergiftungen bei Kindern verhindern. [Online im Internet] URL:http://www.apothekerkammer-niedersachsen.de/userfiles/file/Presse/1603_PI_Vergiftung-bei-Kindern.pdf [Stand: 26.10.16, 21:00]

Arends J, Christoffersen J (1986) The nature of early caries lesions in enamel. J Dent Res 65:2-11

Arends J, Christoffersen J (1990) Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. J Dent Res 69 Spec Iss, 601-605; discussion 634-636

Artun J, Thylstrup A (1989) A 3-year clinical and SEM study of surface changes of carious enamel lesions after inactivation. Am J Orthod Dentofacial Orthop 95:327-333

Autio-Gold JT, Courts F (2001) Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. J Am Dent Assoc.132:1247-1253

Backer Dirks O (1966) Post-eruptive changes in dental enamel. J Dent Res 45:503-511.

Bader JD (2001) Diagnosis and management of dental caries throughout life. In: NIH Consensus Statement. 2001; 18:1-25, 25ff

Bader JD, Shugars DA, Bonito A (2000) Diagnosis and management of dental caries: Evidence report, Vol 1 and 2. Rockville MD: Agency for Healthcare Quality and Research, RTI Project No. 6919-006 for AHRQ Contract No. 290-97-0011

Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ (2001) A systematic review of selected caries prevention and management methods. Community Dent Oral Epidemiol 29:399-411

Baeshen HA, Lingström P, Birkhed D (2011) Effect of fluoridated chewing sticks (Miswaks) on white spot lesions in postorthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop 140:291-297

Beauchamp J, Caufield PW, Crall JJ (2008) Evidence-based clinical recommendations for the use of pit-and-fissure sealants: A report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 139:257-268

Benson PE, Shah AA, Millett DT, Dyer F, Parkin N, Vine RS (2005) Fluorides, orthodontics and demineralization: A systematic review. J Orthod 32:102-114

Bergmann J, Leitão J, Kultje C, Bergmann D, Clode MJ (2008) Entfernung von Dentinkaries in Milchzähnen mit Carisolv™ [Online im Internet] URL: <http://www.zwp-online.info/de/fachgebiete/laserzahnmedizin/abrechnung/entfernung-von-dentinkaries-milchzaehnen-mit-carisolv> [Stand: 11.08.2015, 13:00]

Biesbrock AR, Faller RV, Bartizek RD, Court LK, McClanahan SF (1998) Reversal of incipient and radiographic caries through the use of sodium and stannous fluoride dentifrices in a clinical trial. J Clin Dent 9:5-10

Bishara S, Ostby AW (2008) White spot lesions: formation, prevention, and treatment. Semin Orthod 14:174-182

Bonow ML, Azevedo MS, Goettems ML, Rodrigues CR (2013) Efficacy of 1.23 % APF gel applications on incipient carious lesions: A double-blind randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 27:279-285

Bradshaw DJ, McKee AS, Marsh PD (1990) Prevention of population shifts in oral microbial communities in vitro by low fluoride concentrations. *J Dent Res* 69:436-441

Bruun C, Bille J, Hansen KT, Kann J, Qvist V, Thylstrup A (1985) Three-year caries increments after fluoride rinses or topical applications with a fluoride varnish. *Community Dent Oral Epidemiol* 13:299-303

Buchalla W (2012) Histologisches und klinisches Erscheinungsbild der Karies. In: Meyer-Lückel H, Paris S, Ekstrand K (Hrsg) *Karies: Wissenschaft und Klinische Praxis*. Thieme, Stuttgart, S.43-70

Buchberger B, von Elm E, Gartlehner G, Huppertz H, Antes G, Wasem J, Meerpohl JJ (2014) Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. *Bundesgesundheitsbl* 57:1432

Buddecke E (1981) *Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin*. de Gruyter, Berlin und New York, S.79

Buzalaf MA, Pessan JP, Honório HM, ten Cate JM (2011) Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci* 22:97-114

Carneiro LS, Nunes CA, Silva MA, Leles CR, Mendonça EF (2009) In vivo study of pixel grey-measurement in digital subtraction radiography for monitoring caries remineralization. *Dentomaxillofac Radiol* 38:73-78

Chen H, Liu X, Dai J, Jiang Z, Guo T, Ding Y (2013) Effect of remineralizing agents on white spot lesions after orthodontic treatment: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 143:376-382

Chersoni S, Bertacci A, Pashley DH, Tay FR, Montebugnoli L, Prati C (2011) In vivo effects of fluoride on enamel permeability. Clin Oral Invest 15:443–449

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB (1997) Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 126:376–380

Cury JA, Tenuta LM (2009) Enamel remineralization: Controlling the caries disease or treating early caries lesions? Braz Oral Res 23:23-30

Dammaschke T (2003) Rosenbohrer oder minimalinvasive Exkavation: Gibt es eine „Revolution“ bei der Kariesbehandlung im Dentin? Dentalhyg J 2003:24-30

Dammaschke T, Rodenberg TN, Schäfer E, Ott KHR (2005) Vergleich der Effektivität von SmartPrep mit herkömmlichen Rosenbohrern bei der Exkavation der Dentinkaries. Dtsch Zahnärztl Z 60:203-206

Diniz MB, Campos PH, Sanabe ME, Duarte DA, Santos M, Guaré RO, Duque C, Lussi A, Rodrigues JA (2015) Effectiveness of fluorescence-based methods in monitoring progression of noncavitated caries-like lesions on smooth surfaces. Oper Dent 40:230-241

Droste S (2008) Informations- und Wissensmanagement. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lüthmann D (Hrsg.) Health technology assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, S. 99-134

Du M, Cheng N, Tai B, Jiang H, Li J, Bian Z (2012) Randomized controlled trial on fluoride varnish application for treatment of white spot lesion after fixed orthodontic treatment. Clin Oral Invest 16:463-468

Dunipace AJ, Hall AF, Kelly SA, Beiswanger AJ, Fischer GM, Lukantsova LL, Eckert GJ, Stookey GK (1997) An in situ interproximal model for studying the effect of fluoride on enamel. Caries Res 31:60-70

EbM-Netzwerk (2007) Evidenzklassen [Online im Internet] URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view> [Stand: 28.03.2017, 21:15]

Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA, Qvist V, Schou S (1998a) Detection, diagnosing, monitoring and logical treatment of occlusal caries in relation to lesion activity and severity: An in vivo examination with histological validation. *Caries Res* 32:247-254

Ekstrand KR, Bruun G, Bruun M (1998b) Plaque and gingival status as indicators for caries progression on approximal surfaces. *Caries Res* 32:41-45

European Academy of Paediatric Dentistry (2009) Guidelines on the use of fluoride in children: An EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 10:129-135

Featherstone JD (1999) Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 27:31-40

Featherstone JD (2004) The caries balance: The basis for caries management by risk assessment. *Oral Health Prev Dent* 2:259-264

Featherstone JD (2006) Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr Dent* 28:128-132

Featherstone JD, Cutress TW, Rodgers BE, Dennison PJ (1982) Remineralization of artificial caries-like lesions in vivo by a self-administered mouthrinse or paste. *Caries Res* 16:235-242

Featherstone JD, Doméjean S (2012) The role of remineralizing and anticaries agents in caries management. *Adv Dent Res* 24:28-31

Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP (1990) Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *J Dent Res* 69, Spec Iss:620-625

Ferreira JM, Aragão AK, Rosa AD, Sampaio FC, Menezes VA (2009) Therapeutic effect of two fluoride varnishes on white spot lesions: A randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 23:446-451

Ferreira MA, Latorre Mdo R, Rodrigues CS, Lima KC (2005) Effect of regular fluoride gel application on incipient carious lesions. *Oral Health Prev Dent* 3:141-149

Fried D, Staninec M, Darling CL, Chan KH, Pelzner RB (2013) Clinical monitoring of early caries lesions using cross polarization optical coherence tomography. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 25:8566

Gelhard TB, Arends J (1984) In vivo remineralization of artificial subsurface lesions in human enamel. *J Biol Buccale* 12:49-57

Geurtsen W, Hellwig E, Klimek J (2013) Grundlegende Empfehlungen zur Kariesprophylaxe im bleibenden Gebiss für die DGZ. *Dtsch Zahnärztl Z* 68:639-646

Geurtsen W, Hellwig E, Klimek J (2016) S2k-Leitlinie Kariesprophylaxe bei bleibenden Zähnen – grundlegende Empfehlungen. [Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-021m_S2k_Kariesprophylaxe_2016-11.pdf [Stand: 28.03.2017, 21:15]

Gibson G, Jurasic MM, Wehler CJ, Jones JA (2010) Supplemental fluoride use for moderate and high caries risk adults: A systematic review. *J Public Health Dent* 71:171-184

Gomez SS, Basili CP, Emilson CG (2005) A 2-year clinical evaluation of sealed noncavitated approximal posterior carious lesions in adolescents. *Clin Oral Invest* 9:239-243

Greenhalgh T (1997) How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 315:672–675

Guzmán-Armstrong S, Chalmers J, Warren JJ (2010) Ask us. White spot lesions: prevention and treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 138:690-696

Hawley BP (2007) White Spot Lesions: Causes, prevention, & treatment. Pacific Coast Society of Orthodontists (PCSO) [Online im Internet] URL: <http://www.pcsortho.org/News-Publications/PCSO-Bulletin/Winter-2007.aspx> [Stand: 02.04.2017, 21:15]

Hellwege KD (2003) Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe: Ein Leitfaden für die Individual-, Gruppenprophylaxe u. initiale Parodontaltherapie, 6. Auflage. Thieme, Stuttgart und New York, S. 159 ff

Hellwig E, Klimek J, Attin T (2010) Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie. 5. Auflage. Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S.20 ff und 34 ff

Hellwig E, Klimek J, Attin T (2013a) Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie. 6. Auflage. Deutscher Zahnärzteverlag, Köln, S.141ff

Hellwig E, Lennon AM (2004) Systemic versus topical Fluoride. Caries Res 38:258-262

Hellwig E, Schiffner U, Schulte A (2013b) S2-k-Leitlinie Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) [Online im Internet] URL: <http://www.dgzmk.de> [Stand: 25.10.2015, 19:50]

Hollender L, Koch G (1976) Effect of local application of fluoride on initial demineralization of buccal surface of maxillary incisors. Sven Tandlak Tidskr 69:1-5

Holmen L, Thylstrup A, Artun J (1987) Surface changes during the arrest of active enamel carious lesions in vivo. A scanning electron microscope study. Acta Odontol Scand 45:383-390

Huang GJ, Roloff-Chiang B, Mills BE, Shalchi S, Spiekerman C, Korpak AM, Starrett JL, Greenlee GM, Drangsholt RJ, Matunas JC (2013) Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: A randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 143:31-41

Huber S (2013) Über den effektiven Einsatz von Aktiv-Sauerstoff: Keimfreiheit non-invasiv und tiefenwirksam. [Online im Internet] URL: <http://www.dzw.de/artikel/über-den-effektiven-einsatz-von-aktiv-sauerstoff> [Stand: 06.02.2013, 13:50]

Ismail AI, Sohn W, Tellez M, Amaya A, Sen A, Hasson H, Pitts NB. (2007) The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): An integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 35:170–178

Jablonski-Momeni A (2011) Visuelle und instrumentelle Verfahren für die Diagnose der okklusalen Karies Verfahren zur Kariesdiagnose. *ZWP online Journal* [Online im Internet] URL: <http://www.zwp-online.info/de/fachgebiete/parodontologie/diagnostik/verfahren-zur-kariesdiagnose> [Stand 24.07.2015, 17:51]

Jensen ME, Faller RV (2014) Aktueller Stand zum Thema Demineralisierung/Remineralisierung. [Online im Internet] URL: <http://www.dentalcare-de.de/zahnmedizinische-fortbildungen/demineralisierung.aspx?ModuleName=coursecontent&PartID=9&SectionID=-1>, [Stand 11.08.2015, 11:35]

Jin LJ, Lamster IB, Greenspan JS, Pitts NB, Scully C, Warnakulasuriya S (2016) Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health. *J Oral Dis* 22:609-619

Jones S, Burt BA, Petersen PE, Lennon MA (2005) The effective use of fluorides in public health. *Bulletin of the World Health Organization* 83:670-676

Jumanca D, Galuscan A, Codruta Podariu A, Ardelean L, Rusu LC (2012) Infiltration therapy - An alternative to fluoride varnish application for treatment of white spot lesion after fixed orthodontic treatment. *Revista de Chimie -Bucharest-* 63:783-786

Kielbassa AM, Müller J (2011) Mikroinvasive Therapie der initialen Karies Remineralisierung, Versiegelung oder Infiltration? [Online im Internet] URL: <http://www.zwp-online.info/de/fachgebiete/dentalhygiene/therapie/mikroinvasive-therapie-der-initialen-karies> [Stand 30.08.2015, 15:30]

Kleber CJ, Milleman JL, Davidson KR, Putt MS, Triol CW, Winston AE (1999) Treatment of orthodontic white spot lesions with a remineralizing dentifrice applied by toothbrushing or mouth trays. *J Clin Dent* 10 (Spec Iss):44-49

Klinger HG, Wiedemann W (1986) Enhancement of in-vivo remineralization of approximal initial caries in man by an organic and inorganic remineralization agent. *Arch Oral Biol* 31:269-272

Kühnisch J, Reichl FX, Hickel R, Heinrich-Weltzien R (2010) Leitlinie Fissuren- und Grübchenversiegelung - Langfassung -. DGZMK [Online im Internet] URL: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/fissverslang.pdf [Stand 28.03.2017, 23:15]

Lussi A (2000) Laserinduzierte Fluoreszenz zur Erkennung der Okklusalkaries - Erste In-vivo-Resultate. *Acta Med Dent Helv* 5:15-19

Lussi A, Hellwig E, Klimek J (2012) Fluorides – Mode of action and recommendations for use. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 122:1030-1036

Lussi A, Hotz P (1995) Die Approximal- und Glattflächenkaries. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 105:1439–1444

Lynch E, Baysan A (2001) Reversal of primary root caries using a dentifrice with a high fluoride content. *Caries Res* 35:60-64

Mandel ID (1989) The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J Am Dent Assoc 119:298-304

Marinho VC (2008) Evidence-based effectiveness of topical fluorides. Adv Dent Res 7:3-7

Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. (2002) Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev.(3):CD002279

Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A (2003) Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews (4):CD002782

Marthaler TM (1966) A standardized system of recording dental conditions. Helv Odontol Acta 10:1-18

Meister J, Frentzen M (2011) Laseranwendungen in der Zahnheilkunde - Status quo. Der Freie Zahnarzt 55:68-78

Mejäre I, Källestål C, Stenlund H, Johansson H (1998) Caries development from 11 to 22 years of age: A prospective radiographic study. Prevalence and distribution. Caries Res 32:10-16

Mejäre I, Axelsson S, Dahlén G, Espelid I, Ekstrand K, Abrahamsson KH, Schubert K, Norlund A, Svensson A, Tranæus S, Twetman S (2008) Report: Caries – diagnosis, risk Assessment and non-invasive treatment. A systematic review. ISSN: 1400-1403, Report No. 188

Mejäre IA, Klingberg G, Mowafi FK, Stecksén-Blicks C, Twetman SHA, Tranæus SH (2015) A systematic map of systematic reviews in pediatric dentistry - What do we really know?. PLoS ONE 10(2):e0117537

Meyer-Lückel H, Paris S (2011) Kariesinfiltration. Zahnmedizin up2date 4:323-340

Meyer-Lückel H, Tyas MJ, Wicht MJ, Paris S (2012): Entscheidungsfindung im Kariesmanagement. In: Meyer-Lückel H, Paris S, Ekstrand K (Hrsg) Karies: Wissenschaft und Klinische Praxis. Thieme, Stuttgart, S.324

Modéer T, Twetman S, Bergstrand F (1984) Three-year study of the effect of fluoride varnish (Duraphat) on proximal caries progression in teenagers. Scand J Dent Res 92:400-407

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> [Stand: 28.03.2017, 19:37]. Deutsche Übersetzung: [http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA %20German %20flow %20diagram.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20flow%20diagram.pdf)

Moi GP, Tenuta LM, Cury JA. (2008) Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. Braz Dent J 19:91-96

Moreno EC, Kresak M, Zahradnik RT (1977) Physicochemical aspects of fluoride-apatite systems relevant to the study of dental caries. Caries Res 1:142-171

Nordström A, Birkhed D: Preventive effect of high-fluoride dentifrice (5,000 ppm) in caries-active adolescents: A 2-year clinical trial. Caries Res 44:323-331

O'Reilly MM, Featherstone JD (1987) Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: An in vivo study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 92:33-40

Øgaard B, Arends J, Schuthof J, Rølla G, Ekstrand J, Oliveby A (1986) Action of fluoride on initiation of early enamel caries in vivo. A microradiographical investigation. Caries Res 20:270–277

Øgaard B, Rølla G, Arends J (1988a) Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1. Lesion development. Am J Orthod Dentofacial Orthop 94:68-73

Øgaard B, Rølla G, Arends J, ten Cate JM (1988b) Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 2. Prevention and treatment of lesions. Am J Orthod Dentofacial Orthop 94:123-128

Øgaard B, Rølla G, Dijkman T, Ruben J, Arends J (1991) Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel: an in situ caries model study. Scand J Dent Res 99:372-377

O'Reilly MM, Featherstone JD (1987) Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: An in vivo study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 92:33-40

Pan HB, Darvell BW (2007) Solubility of calcium fluoride and fluorapatite by solid titration. Arch Oral Biol 52:861-868

Paris S, Dörfer C, Meyer-Lückel H (2011) Mikro-Invasive Kariestherapie: Die Kariesinfiltration. Zahnärztl Mitt:101(24):38-41

Petersen PE (2003) The World Oral Health Report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol 31:3-23

Pitts NB (1996) The use of bitewing radiographs in the management of dental caries: Scientific and practical considerations. Dentomaxillofac Radiol 25:5-16

Pitts N (2004) "ICDAS"– an international system for caries detection and assessment being developed to facilitate caries epidemiology, research and appropriate clinical management. Community Dent Health 21:193-198

Praxedes-Neto OJ, Borges BC, Florêncio-Filho C, Farias AC, Drennan J, De Lima KC (2012) In vivo remineralization of acid-etched enamel in non-brushing areas as influenced by fluoridated orthodontic adhesive and toothpaste. Microsc Res Tech 75:910-916

Reddy S, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, Pasari S (2013) Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics - A review. J Int Oral Health 5:102-108

Roulet JF, Zimmer S (2002) Prophylaxe und Präventivzahnmedizin. Farbatlanten der Zahnmedizin, Band 16. Thieme, Stuttgart

Schäfer E (2002), Münster, Kann Carisolv rotierende Instrumente zur Kariesentfernung ersetzen? Dtsch Zahnärztl Z 57:396f. [Online im Internet]
URL: https://www.zahnheilkunde.de/beitragpdf/pdf_1055.pdf [Stand: 11.08.15 13:05].

Schiffner U, Hoffmann T, Kerschbaum T, Micheelis W (2009) Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005. Community Dent Health 26:18-22

Schroeder HE (1996) Pathobiologie Oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont. Karger, Freiburg, 9:82ff und 88ff

Shi XQ, Tranaeus S, Angmar-Månsson B (2001) Comparison of QLF and DIAGNOdent for quantification of smooth surface caries. Caries Res 35:21-26

Sieper A (2011) Ozongas: Einsatzmöglichkeiten in der Zahnarztpraxis. [Online im Internet] URL: <http://www.zmk-aktuell.de/dentalforum/prophylaxe/story/ozongas-einsatzmoeglichkeiten-in-der-zahnarztpraxis.html> [Stand: 30.08.2015, 16:00]

Silverstone LM (1973) Structure of carious enamel, including the early lesion. Oral Sci Rev 3:100-160

Splieth C (2004) Noninvasive Karies- und minimalinvasive Füllungstherapie. Praxisorientiertes und praxiswirksames Expertenwissen für Zahnärzte. Spitta-Fachbuchreihe Zahnmedizin, Band 8, Spitta (Google eBook):12+15 [Stand:22.07.15, 15:07].

Stodt T, Attin T (2004) Die Bissflügel-Röntgenaufnahme als Bestandteil der präventiven Zahnheilkunde – eine Übersicht. Schweiz Monatsschr Zahnmed 114:882-889

Strassler HE (2011) Caries removal using polymer burs: Dentin-safe, self-limiting, medical-grade burs can help preserve healthy tissue during caries excavation. DMD, Inside Dentistry 7 [Online im Internet] URL: <http://www.dentalaegis.com/id/2011/08/dentin-safe-self-limiting-medical-grade-burs-can-help-preserve-healthy-tissue-during-caries-excavation> [Stand: 14.03.15, 2:30 Uhr].

Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI (2013) Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. Community Dent Oral Epidemiol 41:79-96

ten Cate JM, Buijs MJ, Miller CC, Exterkate RA (2008) Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. J Dent Res 87:943-947

Tenuta LM, Cury JA (2013) Laboratory and human studies to estimate anticaries efficacy of fluoride toothpastes. Monogr Oral Sci 23:108-124

Thylstrup A, Bruun C, Holmen L (1994) In vivo caries models – mechanisms for caries initiation and arrestment. Adv Dent Res 8:144-157

Tinschert J (2002) Zahnheilkunde in Checklisten. Restaurative ZHK, Teil 2/4, Spitta Verlag, Balingen, Kapitel 5.2:2

Tranaeus S, Al-Khateeb S, Björkman S, Twetman S, Angmar-Månsson B (2001) Application of quantitative light-induced fluorescence to monitor incipient lesions in caries-active children. A comparative study of remineralisation by fluoride varnish and professional cleaning. Eur J Oral Sci 109:71-75

Truin GJ, van't Hof M. (2007) The effect of fluoride gel on incipient carious lesions in a low-caries child population. Community Dent Oral Epidemiol 35:250-254

Veiga N, Aires D, Douglas F, Pereira M, Vaz A, Rama L, Silva M, Miranda V, Pereira F, Vidal B, Plaza J, Bexiga F (2016) Dental caries: A review. J Dent Oral Health 2:43, [Online im Internet] URL: <http://sciononline.org/open-access/dental-caries-a-review.pdf> [Stand: 28.03.2017, 19:30 Uhr]

von der Fehr FR, Loe H, Theilade E (1970) Experimental caries in man. Caries Res 4:131–148

Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X (2010) Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 20;(1):CD007868

White DJ (1987). Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. Caries Res 21:126-140

Whitford GM (1987). Fluoride in dental products: safety considerations. J Dent Res 66:1056-1060

Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H (2015) Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. J Dent Res 94:261-271

Willmot DR (2004) White lesions after orthodontic treatment: Does low fluoride make a difference? J Orthod 31:235-242

Willmot DR (2008) White spot lesions after orthodontic treatment. Semin Orthod 14:209-219

Wong MC, Glenny AM, Tsang BW (2010) Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. Cochrane Database Syst Rev. 1:CD007693

Yazıcıoğlu O1, Ulukapı H (2014) The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study. Int Dent J 64:1-11

Zantner C, Markus P, Kielbassa A (2006) Clinical monitoring of the effect of fluorides on long-existing white spot lesions. Acta Odontol Scand 64:115-122

Zero D (1999) Applikation of clinical models in remineralization research. J Clin Dent 10:74-85

Zero D (2006) Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. BMC Oral Health 6 (suppl 1): S9, [Online im Internet] URL: <http://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6831-6-S1-S9> [Stand: 14.03.15, 1:30 Uhr]

Zimmer S (2000) Kariesprophylaxe als multifaktorielle Präventionsstrategie. Zahnmedizinische Habilitation, Universität Berlin, [Online im Internet] URL: <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/zimmer-stefan-2000-09-19/HTML/zimmer-ch2.html#x2.3.1.2> [Stand: 2.3.15, 19:20]

9 Abkürzungsverzeichnis

APF	Acidulated Phosphate Fluoride (Saures Phosphat-Fluoridgel)
CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials
CPP-ACP	Casein Phosphopeptide- Amorphous Calcium Phosphate
DFS	Decayed, Filled Surfaces
DMFS	Decayed, Missing, Filled Surfaces
DMFT	Decayed, Missing, Filled Teeth
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DIFOTI	Digital Imaging Fibre Optic Transillumination
FOTI	Fibre Optic Transillumination
ICDAS	International Caries Detection and Assessment System
ICNARA	International Conference on Novel Anticaries on Remineralizing Agents
KFO	Kieferorthopädie
MDU	Mass Density Unit
NaF	Natriumfluorid
NIH	National Institutes of Health
OCT	Optical Coherence Tomography
PF	Preventive Fraction $\left(\frac{\text{Placebo-Mittelwert} - \text{Fluorid-Mittelwert}}{\text{Placebo-Mittelwert}} \right)$ = prozentualer Anteil der in der Fluoridgruppe vermiedenen Kariesprogression
ppm	parts per million
QLF	Quantitative Light-induced Fluorescence
RCT	Randomized Controlled Trial
SEM	Scanning Electron Microscope (Rasterelektronenmikroskop)
SR	Digital Subtraction Radiography
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

10 Danksagung

Von Herzen danke ich Herrn Professor Schiffner für das Vertrauen in mich, die Übernahme der Betreuung und Überlassung des Themas. Für Ihre so sorgfältige und produktive Kritik und die Ratschläge auch außerhalb der Dissertation. Ich schätze Sie sehr.

Und ich danke meinem Mann für seine Liebe und Unterstützung.

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:.....