

ABSTRACT

Caries og argininholdig fluorid tandpasta

Denne fokusartikel sammenfatter den aktuelle forskning omkring fluorid tandpasta med arginin og dets potentielle effekt på krone- og rodcaries. Arginin nedbrydes af visse bakterier i plakken til ammoniak via arginin-deiminas-systemet (ADS). Teoretisk skulle dette modgå dybe pH-fald i en cariogen plak. Data viser, at arginin modvirker pH-fald i plak og dermed kan betragtes som et præbiotika.

Kliniske undersøgelser peger kollektivt mod, at fluorid tandpasta med arginin er mere effektiv end en almindelig fluorid tandpasta til forebyggelse og remineralisation af carieslæsioner. En systematisk litteraturoversigt vurderer dog evidensniveauet som "meget lavt", idet de udførte studier efter forfatterens mening havde en høj/moderat risiko for bias, primært fordi studierne var sponsorerede af Colgate-Palmolive. Yderligere kliniske studier ønskes derfor og gerne fra uafhængige forskergrupper. Dette ville sikre et bedre videnskabeligt grundlag for at vurdere, om fluorid tandpasta med arginin er bedre til at forebygge caries end en almindelig fluorid tandpasta.

Argininholdig fluorid tandpasta – et oralt præbiotika med cariesforebyggende potentiale

Kim R. Ekstrand, lektor, ph.d., Fagområderne for Cariologi og Endodonti, Odontologisk Institut, Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Svante Twetman, professor, odont.dr., Fagområderne for Cariologi og Endodonti, Odontologisk Institut, Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Accepteret til publikation den 9. august 2017

Et oralt økosystem i ubalance (dysbiose) kan føre til en række forskellige sygdomme i mundhulen. Ved caries handler det om gentagne perioder med lavt pH som følge af sukkerinduceret syreproduktion i den orale biofilm. Dette fører til, at syretolerante og syreproducerende bakterier favoriseres og hermed skifter til et cariogen miljø. Ved at mindske det daglige sukkerindtag kan man modvirke dette syrestress og bakteriernes metabolisme i biofilmen, men den allervigtigste metode er stadig en grundig og regelmæssig mundhygiejne med brug af fluorid tandpasta. I de senere år er der blevet lanceret en ny teknologi med arginin (1,5 %) som en syreneutraliserende komponent tilsat eksempelvis fluorid tandpasta. Arginin (Fig. 1) er en semi-essentiell aminosyre, som produceres i kroppen, og den forekommer normalt i lave koncentrationer i saliva. Der findes også store mængder arginin i forskellige fødeemner, som frugt, fisk og nødder.

Formålet med denne fokusartikel er at sammenfatte den aktuelle forskning omkring fluorid tandpasta med arginin og dets potentielle effekt på krone- og rodcaries. Arginin er også blevet tilsat slik for at undersøge effekten på caries (1) og også blevet studeret i forbindelse med dentale erosioner og dentin-hypersensibilitet (koncentration 8 %) (2), men disse undersøgelser vil ikke blive berørt i denne artikel.

EMNEORD

Caries;
prebiotics;
toothpaste;
arginine



Henvendelse til førsteforfatter:
Kim Ekstrand, email: kek@sund.ku.dk



Kemisk formel

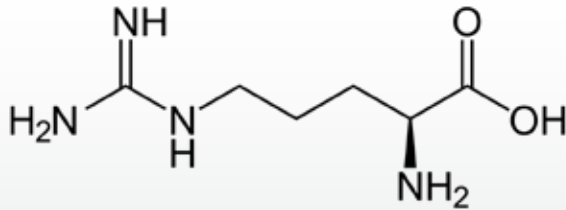


Fig. 1. Strukturformel af arginin.

Fig. 1. Structural formula of arginine.

Hvordan virker arginin?

Det grundlæggende princip er, at arginin nedbrydes til ammoniak, hvilket kan modvirke et pH-fald i plak og bidrage til at oprettholde det neutrale miljø i mundhulen. Visse "gode" og harmløse Gram-positive bakterier i mundhulen, fx *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* og *Streptococcus parasanguinis*, er nemlig "arginolytiske" og kan via arginin-deiminase-systemet (ADS) omdanne arginin til alkaliske slutprodukter (L-arginin + H₂O ⇌ L-citrullin + NH₃). Et klinisk studie har tydeligt vist, at arginin i tandpasta kan påvirke den orale biofilms metabolisme ved at øge produktionen af ammoniak og mindske produktionen af mælkesyre (3). Det betyder, at arginin modvirker stresset i biofilmen ved indirekte at hæmme væksten af syreproducerende bakterier (4). En sådan positiv effekt på mikrobiomet i plak og saliva er også blevet påvist med molekylærbiologiske metoder (5). Derfor kan arginin betragtes som et oralt præbiotika, hvilket hjælper væksten af probiotiske bakterier og stimulerer en balanceret ikke-cariogen økologi (homeostase) i det orale miljø (6). Det er også interessant at konstatere, at arginin og fluorid faktisk agerer synergistisk i biofilmsmodeller ved at reducere *Streptococcus mutans* og stimulere *S. sanguinis* (4). Ved at mindske det sure miljø i mundhulen kan også opportunisti-

KLINISK RELEVANS

Arginin er kendt for, at når det er til stede i plakken, danner det ammoniak og gør plakken modstandsdygtig mod pH-fald. Fluorid tandpasta med

arginin kan derfor med fordel indgå i paletten af caries-kontrollerende initiativer til de patienter, som kategoriseres som gule.

ske candida-infektioner hos den ældre befolkning undgås eller mindskes (7). Nyeste forskning viser, at arginin også hæmmer bakteriel aggregation ved at være involveret i celle-celle-signaler mellem bakterierne (8).

Kliniske studier

Studier på børn

Der findes tre omfattende kliniske toårsstudier (9-11), som har undersøgt argininholdig fluorid tandpastas evne til at forebygge kaviteter sammenlignet med en almindelig fluorid tandpasta (Tabel 1).

Alle tre blev gennemført på skolebørn; to af dem i Thailand og et i Kina. I to af studierne børstede børnene tænder to gange dagligt i hjemmet (9,11), og i den tredje blev tandbørstningen efter frokost i tillæg overvåget af lærerne (10). I dette studie fik børnene i testgruppen og deres forældre (10) desuden en udvidet undervisning i tandsundhed. Resultatet af alle tre studier viste statistisk, at de børn, der havde anvendt argininholdig fluorid tandpasta, fik signifikant (16-34 %) færre nye kaviteter efter to års brug sammenlignet med børnene i kontrolgruppen. Disse resultater understøttes i mindre og kortere studier (seks måneder) på skolebørn i Kina og Thailand (12-14). I disse studier er kvantitativt lysindiceret fluorescens (QLF) blevet anvendt som effektmål på eksisterende initiale carieslæsioner, og resultaterne tydede på, at disse læsioner var remineraliseret i højere

Kliniske studier

Forfattere/år	n	Alder/varighed	Intervention	Kontrol	Resultat	PF ^a
Kraivaphan, 2013	6.000	6-12 år/2 år	1,5 % arg+1,450 ppm MFP ^b	1.450 ppm NaF	ΔDMFS	16 %
Petersen, 2015	3.706	4-6 år/2 år	1,5% arg+1,450 ppm MFP	1.000 ppm NaF	ΔDMFS	34 %
Xue li, 2015	5.500	6-7 år/2 år	1,5% arg+1,450 ppm MFP	1.450 ppm MFP	ΔDMFS	20 %

^aPF = preventive fraction: DMFS test- DMFS kontrol/ DMFS kontrol

^bMFP = monofluoridphosphate

Tabel 1. Studier, der beskriver aldersgrupper, som indgik i undersøgelserne, varigheden af studiet, type af kontrol tandpastaen med angivelse af ppm fluorid, type af fluorid, caries er udregnet på DMFS-niveau og endelig præventiv fraktion.

Table 1. Studies describing age groups included in the studies, duration of study, control toothpaste with indication of ppm fluoride and fluoride formula, caries calculated on DMFS level and finally the preventive fraction.

grad i arginingrupperne sammenlignet med kontrolgrupperne. Remineraliseringen accelererede desuden ved tilstedeværelse af calcium.

Studier af rodcaries

Der er publiceret to studier med fokus på ”læderagtige” rodcariesangreb. I det ene studie fra Brasilien sammenlignedes en fluorid tandpasta (1.450 ppm monofluorfosfat) med arginin med en almindelig fluorid tandpasta (1.450 ppm natriumfluorid) (15). Efter seks måneder viste 70 % af rodcariesangrebene i testgruppen en klinisk forbedring (hårdere overflade, standsning), og de tilsvarende tal i kontrolgruppen var 58 %. Lignende resultater blev opnået i et studie fra Kina, hvor effekten på rodcariesangrebene blev kvantificeret med elektriske resistensmålinger (16).

Diskussion

I studiet foretaget af Petersen et al. (10) observeredes en præventiv fraktion (PF) på 34 %, meget højere end i de to andre kliniske studier (9,11, Tabel 1). Dette kan forklares med, at børn og forældre i testgruppen fik undervisning i mundsundhed, hvilket deltagerne i kontrolgruppen ikke fik. Desuden fik kontrolgruppen 1.000 ppm fluorid tandpasta, mod testgruppen, som anvendte 1.450 ppm fluorid tandpasta. Kollektivt peger de tilgængelige studier på, at fluorid tandpasta med arginin er mere effektiv til at forebygge og remineralisere caries end en almindelig fluorid tandpasta. Teoretisk harmonerer det med, at arginin beviseligt modvirker pH-fald i plakken, ikke forstået, som at pH ikke kan falde, men det falder bare ikke så meget, som pH ville have faldet, hvis der ikke er arginin i plakken (3). Trods dette har en systematisk litteraturoversigt vurderet evidensniveauet som værende ”meget lavt” (17). Dette begrundes med, at mange af undersøgelserne havde en høj til moderat risiko for bias, og at samtlige kliniske studier var sponsorerede af tandpastaproducenten (Colgate-Palmolive). Desuden var Colgate-Palmolives forskere medforfattere til de videnskabelige rapporter. Enkelte korttidsstudier er tillige blevet anklaget for at være uetiske (18); studierne i Kina (13-14) inkluderede negative kontrolgrupper, hvor skolebørn fik tandpasta uden fluorid og dermed ikke fulgte ”gold standard”. Studierne var dog alle godkendt af den kinesiske etikkomité, da brug af flu-

ortandpasta ikke er almindeligt i den region i Kina, hvor studierne blev foretaget. Forskerne ønskede helt enkelt at påvise de positive effekter af en argininholdig fluorid tandpasta og samtidig få en generelt bedre accept af fluortandpasta hos kinesiske skolebørn og deres forældre. Alle børnene blev regelmæssigt tilset for at sikre, at ingen udviklede kaviteter undervejs. At et kommercielt foretagende står bag kliniske studier i forbindelse med lancering af en ny teknologi og et nyt produkt, er ikke usædvanligt; man skal dog være opmærksom på, at der dermed kan forekomme en vis risiko for publikationsbias, det vil sige, at resultaterne filtreres, og at studier med positive resultater kommer til at dominere. Colgate-Palmolive har responderet på kritikken (19) og påpeger, at de har fulgt god forskningsskik med et stort antal deltagere i undersøgelserne, en acceptabel randomisering af deltagerne og anvendt up to date relevante metoder til at bedømme cariesprogression. Desuden påpeger de dilemmaet, at ingen tandlægeskoler har råd til at gennemføre store kliniske langtidsundersøgelser omkring cariesforebyggende metoder, og foreslår et meget stærkere samarbejde mellem ”key stakeholder” underforstået industrien og tandlægeskolerne forskere. Summa summarum kan det konstateres, at det er nødvendigt med flere uafhængige kliniske undersøgelser for at få et stærkere videnskabeligt grundlag til at vurdere argininholdig fluorid tandpastas evne til at kontrollere caries og forebygge kavitetsdannelse.

Konklusion

Arginin i tandpasta kan påvirke den orale biofilms økologi og sammensætning og dermed forebygge og remineralisere carieslæsioner hos både børn og voksne. Arginin kan derfor med rette betragtes som et præbiotika (20). Yderligere kliniske studier fra uafhængige forskergrupper ville være ønskværdige for et bedre videnskabeligt grundlag til at vurdere, om argininholdig fluortandpasta er bedre til at forebygge nye carieskaviteter end en almindelig fluortandpasta.

Interessekonflikt

Forfatterne har igennem årene haft samarbejde med Colgate-Palmolive såvel som andre tandpastaproducenter. Forfatterne har for nuværende ikke samarbejde med Colgate-Palmolive omkring argininholdig fluorid tandpasta.

ABSTRACT (ENGLISH)

Arginine-containing fluoridated toothpaste – an oral prebiotics with caries-preventive potential

This focus article summarizes the current research on fluoride containing toothpaste paste with arginine and its potential effect on crown and root caries. Arginine is degraded by certain bacteria in the plaque to ammonia via the arginine deiminase system (ADS). Theoretically this would counteract a deep pH drop in a cariogenic plaque. Data show that arginine counteracts pH decline in plaque and can thus be considered a prebiotics.

Clinical studies indicate collectively that fluoride containing tooth-

paste paste with arginine is more effective than a traditional fluoride containing toothpaste for the prevention and remineralization of caries lesions. However, a systematic literature review estimates the evidence level as “very low”, as they considered studies, according to the authors, are of high/ moderate risk of bias, primarily because of the studies are sponsored by Colgate-Palmolive. Further clinical studies are therefore welcome from independent research groups. This would ensure a better scientific basis for assessing whether a fluoride toothpaste with arginine is better for preventing caries than a traditional fluoride toothpaste without.

Litteratur

1. Acevedo AM, Montero M, Rojas-Sanchez F et al. Clinical evaluation of the ability of CaviStat in a mint confection to inhibit the development of dental caries in children. *J Clin Dent* 2008;19:1-8.
2. Schiff T, Mateo LR, Delgado E et al. Clinical efficacy in reducing dentin hypersensitivity of a dentifrice containing 8.0 % arginine, calcium carbonate, and 1450 ppm fluoride compared to a dentifrice containing 8 % strontium acetate and 1040 ppm fluoride under consumer usage conditions before and after switch-over. *J Clin Dent* 2011;22:128-38.
3. Wolff M, Corby P, Klaczany G et al. In vivo effects of a new dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride on plaque metabolism. *J Clin Dent* 2013;24 (Spec no A):A45-54.
4. Zheng X, Cheng X, Wang L et al. Combinatorial effects of arginine and fluoride on oral bacteria. *J Dent Res* 2015;94:344-53.
5. Nascimento MM, Browngardt C, Xiaohui X et al. The effect of arginine on oral biofilm communities. *Mol Oral Microbiol* 2014;29:45-54.
6. Koopman JE, Hoogenkamp MA, Buijs MJ et al. Changes in the oral ecosystem induced by the use of 8 % arginine toothpaste. *Arch Oral Biol* 2017;73:79-87.
7. Koopman JE, Röling WF, Buijs MJ et al. Stability and resilience of oral microcosms toward acidification and *Candida* outgrowth by arginine supplementation. *Microb Ecol* 2015;69:422-33.
8. Kolderman E, Bettampadi D, Samarian D et al. L-arginine destabilizes oral multi-species biofilm communities developed in human saliva. *PLoS One* 2015;10:e0121835.
9. Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T et al. Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1.5 % arginine, an insoluble calcium compound and 1,450 ppm fluoride. *Caries Res* 2013;47:582-90.
10. Petersen PE, Hunsrisakhun J, Thearmontree A et al. School-based intervention for improving the oral health of children in southern Thailand. *Community Dent Health* 2015;32:44-50.
11. Li X, Zhong Y, Jiang X et al. Randomized clinical trial of the efficacy of dentifrices containing 1.5 % arginine, an insoluble calcium compound and 1450 ppm fluoride over two years. *J Clin Dent* 2015;26:7-12.
12. Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W et al. Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using quantitative light-induced fluorescence. *J Dent* 2013;41 (Supp 2):S29-34.
13. Yin W, Hu DY, Fan X et al. A clinical investigation using quantitative light-induced fluorescence (QLF) of the anticaries efficacy of a dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate. *J Clin Dent* 2013;24 (Spec no A):A15-22.
14. Yin W, Hu DY, Li X et al. The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using quantitative light-induced fluorescence (QLF). *J Dent* 2013;41 (Supp 2):S22-8.
15. Souza ML, Cury JA, Tenuta LM et al. Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of primary root caries. *J Dent* 2013;41 (Supp 2):S35-41.
16. Hu DY, Yin W, Li X et al. A clinical investigation of the efficacy of a dentifrice containing 1.5 % arginine and 1450 ppm fluoride, as sodium monofluorophosphate in a calcium base, on primary root caries. *J Clin Dent* 2013;24 (Spec no A):A23-31.
17. Ástvaldsdóttir Á, Naimi-Akbar A, Davidson T et al. Arginine and caries prevention: a systematic review. *Caries Res* 2016;50:383-93.
18. Shaw D, Naimi-Akbar A, Ástvaldsdóttir A. The tribulations of toothpaste trials: Unethical arginine dentifrice research. *Br Dent J* 2015;219:567-9.
19. Ellwood R, DeVizio W. Comment on the paper entitled “Arginine and caries prevention: a systematic review”. *Caries Res* 2017;51:167-9.
20. ten Cate JM, Cummins D. Fluoride toothpaste containing 1.5 % arginine and insoluble calcium as a new standard of care in caries prevention. *J Clin Dent* 2013;24:79-87.