

Lak med ekstra fluorid

– Et bedre middel mod caries?

Alan Richards, Mogens Joost Larsen og Sven Poulsen

Den carieshæmmende effekt af pensling med høje koncentrationer af fluorid i vandige opløsninger er veldokumenteret. Ligeledes har undersøgelser rapporteret gennem de sidste 20 år vist at applikation af lak med 5% natriumfluorid også har en carieshæmmende effekt. Mange klinikker foretrækker applikation af lak frem for pensling, hvorfor det kan være relevant at studere effekten samt fordele og ulemper ved brug af en fluorlak som for nylig er blevet introduceret på markedet, og som indeholder 6% natriumfluorid og 6% kalciumfluorid.

Formålet med nærværende oversigt er at opsummere vor nuværende viden om fluorpensling og applikation af fluorlak og vurdere undersøgelserne af det nye produkt i lyset heraf.

Udviklingen af metoder til fluorpensling blev introduceret af *Bibby* (1). På baggrund af en serie studier beskrev *Knutson* (2) en procedure som omfattede pudsnings med pimpsten, isolering med vatruller, lufttørring og påføring af 2% natriumfluorid, efterfulgt af tre min.s udtørring. Metoden blev herefter afprøvet i en række kliniske studier i løbet af de næste 30 år, og en oversigtsartikel fra 1981 baseret på 25 kliniske studier dokumenterede en betydelig carieshæmmende effekt (3).

Begrundelsen for proceduren var at tandoverfladen skulle være ren og tør for at opnå maksimal optagelse af fluorid i emaljen, da man mente at den carieshæmmende effekt skyldtes en reduceret opløselighed af den fluoridrige sunde emalje. Senere viste in vitro-studier af fluoridoptagelsen i emaljen og kliniske studier af caries at pudsnings af tænderne inden pensling ingen påviselig effekt havde (4).

I mellemtiden udvikledes andre metoder som kunne forøge fluoridoptagelsen i sund emalje. Tilsætning af fortyndet fosforsyre til natriumfluoridopløsningen øgede fluoridoptagelsen betydeligt og dannede baggrunden for udvikling af de sure fluorfosfatopløsninger, aciduleret fluorfosfat, som i gel-form blev meget populære i USA. Argumentet for anvendelse af geler var at ved gentagne behandlinger kunne tidsforbruget per behandling reduceres ved brug af en individuel ske fyldt med fluorgel.

I overvejelserne bag udviklingen af fluorlak indgik ønsket om at forhindre at fluorid blev skyllet væk fra tandoverfladen med saliva. In vitro kunne det nemlig påvises at mere fluorid fastholdtes dybere i sund emalje ved lak end ved vandige opløsninger (5). Flere produkter med forskellige koncentrationer af fluorid og forskellige typer af lak blev markedsført. *Schmidt* (6) præsenterede således en harpikslak med 5% natriumfluorid som siden hen er markedsført som Duraphat (A. Nattermann & Cie, Köln, Tyskland). Produktet er hyppigt brugt i børnetandplejen i Skandinavien. Således rapporterede *Arnbjerg* (7) at lakken blev brugt i 92% af de kommunale børnetandplejer i Danmark.

Den carieshæmmende effekt af Duraphat er belyst i omkring 30 kliniske studier som har dannet baggrund for flere oversigtsartikler (8-13). Blandt de over 30 studier fandt *Helfenstein* & *Steiner* (14,15) at kun otte opfyldte de kvalitetskrav for kontrollerede kliniske undersøgelser (randomisering, blindning, etc.) som er forudsætningen for at de kunne inkluderes i en metaanalyse. Kravet om blindning er i øvrigt kun delvist opfyldt for flere af disse undersøgelser, idet kun få af dem omfatter placebo-behandling med en ikke-fluoridholdig lak af samme smag, lugt, farve, konsistens etc. som Duraphat.

Den af *Helfenstein* & *Steiner* (14) gennemførte metaanalyse nåede frem til et estimat af den relative carieshæmmende

effekt af Duraphat på 38%. Et sådant estimat er – som alle andre estimater – behæftet med usikkerhed. Denne usikkerhed kan beskrives vha. sikkerhedsgrænser, fx 95% sikkerhedsgrænser, som angiver det interval inden for hvilket den sande værdi med 95% sandsynlighed ligger. I det aktuelle tilfælde fandt man at 95% sikkerhedsgrænserne for den carieshæmmende effekt af Duraphat var 25% og 50% (15).

Der findes ikke for øjeblikket tilsvarende metaanalyser over den carieshæmmende effekt af pensling med 2% natriumfluorid, men et rimeligt sikkert skøn angives at være ca. 29% (16).

Paradigmeskift

I dag tilskrives hovedparten af fluoridets carieshæmmende effekt tilstedeværelse af relativt lave, men dog forhøjede koncentrationer af fluorid i det orale væskemiljø, i plak og i saliva. I dag er det almindeligt accepteret at pensling med fluorid resulterer i dannelse af calciumfluorid på overfladen af den sunde emalje og i tilbageværende plak, og at calciumfluoridet i løbet af de følgende timer og døgn opløses og forsvinder fra det orale miljø.

Den moderne opfattelse af hvorfor pensling med fluoridopløsninger eller fluoridholdig lak alligevel har så stor en effekt, er baseret på studier som har vist at calciumfluoriddannelsen også sker i selve carieslæsionen, hvor det kan forblive i betydeligt længere tid end på overfladen af den sunde emalje. Man regner med at der i carieslæsionerne opnås et depot af calciumfluorid som for det meste kun opløses langsomt. Denne proces frigør fluoridioner præcis dér hvor det kan gøre størst gavn under udvikling af carieslæsionen (17).

Konsekvensen af den opfattelse af virkningsmekanismen er at det kun er rationelt at bruge denne form for fluoridbehandling til patienter med høj cariesaktivitet. Man behøver også kun at pensle tidlige carieslæsioner eller områder på tænderne med stor sandsynlighed for tilstedeværelse af sådanne tidlige carieslæsioner, fx approssimale flader, fissurer, etc.

In vitro-studier har demonstreret at behandling med Duraphat lak resulterer i dannelse af calciumfluorid i artificiel caries (18). Dog kræver det 18 timer for Duraphat at danne den samme mængde calciumfluorid som er dannet efter fem min.s behandling med en 2% natriumfluoridopløsning. Forklaringen er at natriumfluorid i Duraphat er suspenderet i lakken og først frigøres gradvist i det orale miljø.

Lak med ekstra fluorid

En ny lak med ekstra fluorid (Bifluorid, VOCO Chemie GmbH, Cuxhaven, Tyskland) blev godkendt af Sundheds-

styrelsen som receptpligtigt lægemiddel i 1996. Lakken består af 6% natriumfluorid og 6% calciumfluorid i suspension i ethylacetat med isoamylpropionat.

I det følgende resumeres in vitro-undersøgelser over optagelse af fluorid i emalje (eller hydroksylapatit) mhp. en vurdering af mulighederne for at fluorid kan frigives i aktiv form fra lakken, og lakkens evne til at deponere calciumfluorid i carieslæsionen refereres. Derefter gennemgås den kliniske dokumentation for lakkens carieshæmmende effekt, produktets toksikologiske egenskaber, såvel mht. indholdet af fluorid som øvrige bestanddele i lakken, samt de økonomiske omkostninger i forbindelse med anvendelse af præparatet.

Attin et al. (19) har demonstreret at fluoridet i Bifluorid kan reagere med tandemaljen. Umiddelbart efter pensling af prøver af koemalje med artificiel caries var mængden af calciumfluorid på overfladen større end man ville forvente ud fra produktets indhold af calciumfluorid. Til gengæld fandtes ikke større mængder af calciumfluorid på emaljestykkerne efter fem dage i mundhulen end man tidligere havde registreret for Duraphat lak. Forfatterens konklusion var at reaktionen mellem natriumfluoridkomponenten af Bifluorid og emalje/saliva svarede til den der ses ved brug af Duraphat, mens det calciumfluorid som indgår i Bifluorid, var opløst efter de fem dages eksponering i mundhulen. Konklusionen støttes af målinger af en øget fluoridkoncentration 90 µm inde i emaljen, som tidligere påvist for Duraphat (20). Dog skal det understreges at en direkte sammenligning af calciumfluoriddannelser efter Duraphat behandling ikke er udført inden for samme eksperiment.

Hvis det således antages at Bifluorid er lige så god til at danne calciumfluorid i kariøs emalje som Duraphat, skulle der kunne forventes en tilsvarende carieshæmmende effekt.

Den eneste undersøgelse der indtil dato er udført mhp. at estimere den carieshæmmende effekt af Bifluorid, er udført af *Borutta et al.* (21). Undersøgelsen blev gennemført som en dobbeltblind, randomiseret undersøgelse og omfattede fra starten 400 12-14 år gamle skolebørn. Børnene blev fordelt i fire lige store grupper: en gruppe der blev behandlet med Bifluorid to gange årligt, en gruppe der blev behandlet med Bifluorid fire gange årligt, en gruppe der blev behandlet med Lawefluor fire gange årligt, og en placebo-gruppe der blev behandlet med en placebolak. Lawefluor er ikke markedsført i Danmark og omtales derfor ikke i det følgende. Cariesregistreringerne blev foretaget af to tandlæger der hver undersøgte halvdelen af de børn der indgik i undersøgelsen.

Tabel 1 viser cariestilvæksten i de fire grupper målt som DMFS efter to år. Som det fremgår af tabellen er det kun B der finder en effekt på 5% niveauet, når Bifluorid appliceres fire

Tabel 1. Gennemsnitlig cariestilvækst (DMFS) per barn i løbet af en toårig forsøgsperiode (21). Hver gruppe omfattede 90 børn. Der er anvendt Students t-test til at undersøge forskellen mellem placebogruppen og det aktuelle præparat.

		Undersøger A				Undersøger B			
		DMFS	SD	t	p	DMFS	SD	t	p
Bifluorid	2 × årligt	2,1	2,4	1,64	0,10	2,0	2,3	1,68	0,09
Bifluorid	4 × årligt	1,9	2,2	1,95	0,05	1,7	2,4	2,49	0,01
Lawefluor	4 × årligt	2,2	2,4	1,32	0,19	1,9	2,2	1,83	0,07
Placebo	4 × årligt	2,9	3,6	–	–	2,6	3,4	–	–

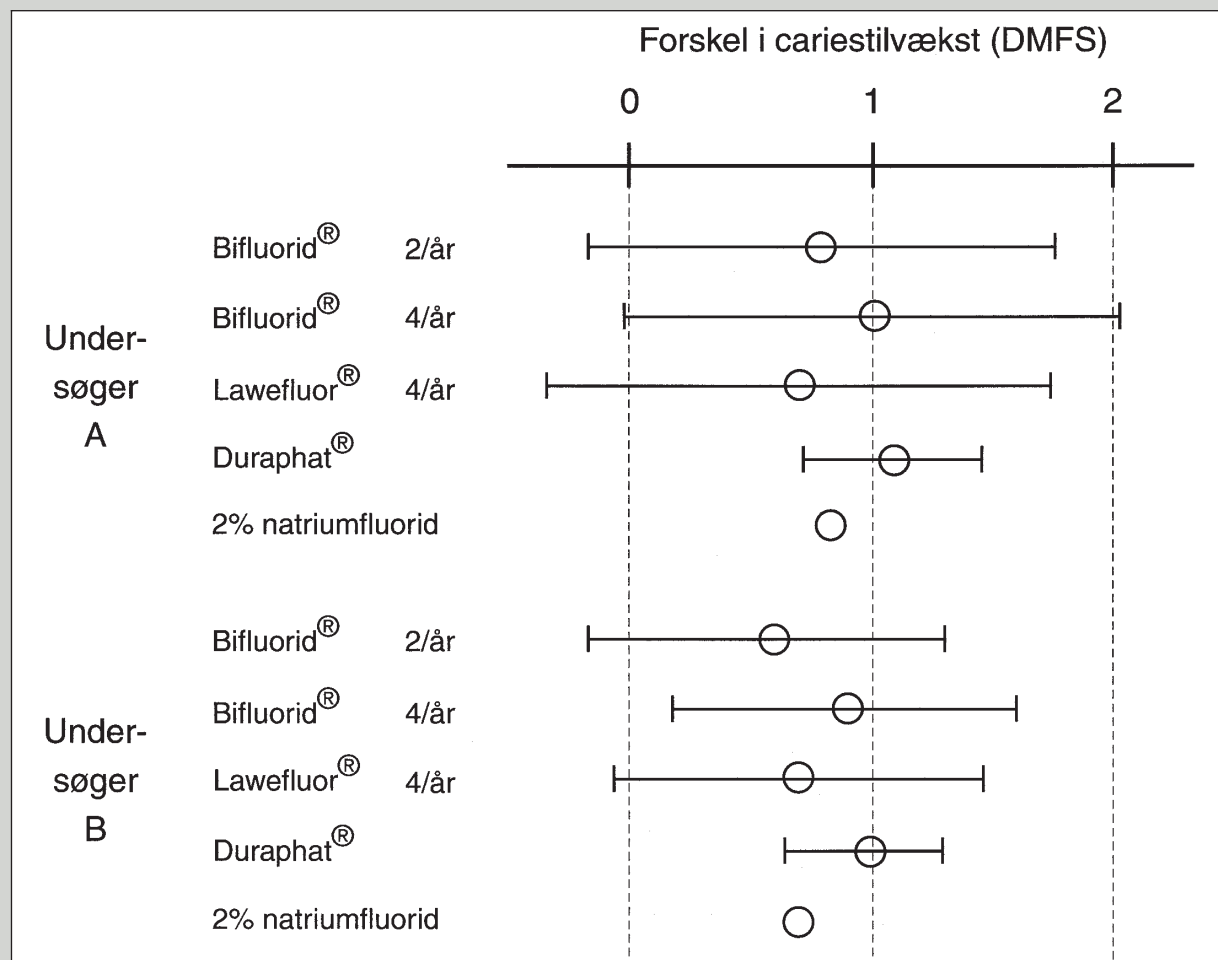


Fig. 1. 95% konfidensintervaller for effekten af behandling med Bifluorid og Lawefluor i forhold til en placebobehandlet gruppe. I diagrammet er desuden angivet effekten af henholdsvis Duraphat baseret på den af Helfenstein & Steiner (15) udførte metaanalyse og de af Ripa (16) angivne skøn over effekten af pensling med 2% natriumfluorid.

Fig. 1. 95% confidence intervals for the effect of treatment with Bifluorid and Lawefluor compared to placebo treatment. In the diagram is also shown the effect of Duraphat based on the metaanalysis carried out by Helfenstein & Steiner (15) and an estimate of the effect of topical applications of 2% sodium fluoride presented by Ripa (16).

gange årligt. Fig. 1 viser også at estimerne er forbundet med forholdsvis stor usikkerhed, hvilket først og fremmest skyldes det begrænsede antal forsøgspersoner i hver af grupperne. Konfidensintervallerne for effekten af applikation af Bifluorid hvert halve år ses fx at overlape konfidensintervallerne for effekten af applikation af Bifluorid fire gange årligt. Det er derfor rimeligt at konkludere at den pågældende undersøgelse synes at vise at Bifluorid formodentlig har en carieshæmmende effekt.

Udfaldet af randomiserede kliniske undersøgelser er imidlertid underkastet en lang række forhold af tilfældig natur (såkaldt stokastisk variation). Derfor forlanger man sædvanligvis flere undersøgelser udført af hinanden uafhængige forskergrupper før et præparat kan anses for tilstrækkeligt gennemprøvet til at kunne anbefales til generelt brug; dette gælder også for Bifluorid. Som nævnt tidligere findes der på nuværende tidspunkt kun den ovenfor refererede undersøgelse over effekten af Bifluorid.

Vender vi tilbage til valget mellem forskellige fluorapplikationsmetoder, fx pensling med 2% natriumfluorid, applikation af Duraphat eller applikation af Bifluorid, skulle dette ideelt baseres på en randomiseret kontrolleret klinisk undersøgelse omfattende alle tre applikationsmetoder. En sådan undersøgelse findes ikke. Imidlertid vil man se at såvel de af *Helfenstein & Steiner* (15) beregnede konfidensintervaller for Duraphat behandlinger, som den relative carieshæmning på ca. 30% som *Ripa* (16) angiver for pensling med 2% natriumfluorid, ligger inden for de i Fig. 1 viste konfidensintervaller for effekten af Bifluorid.

Der er således ingen grund til at tro at der er forskel på effekten af de tre metoder.

Det sidste og måske vigtigste forhold som skal vurderes før man tager Bifluorid i brug, er toksicitet og eventuelle bivirkninger. Selve fluoridindholdet er ikke betænkeligt. *Bioavailability* af kalciumfluorid er kun det halve af *bioavailability* for natriumfluorid. For det andet er det sandsynligt at der er en mindre risiko for en større dosering med Bifluorid end med Duraphat, da Bifluorid lakken er mere tyndtflydende. Konventionel fluorpensling med 2 ml 2% natriumfluoridopløsning svarer til 18 mg fluorid, mens 0,5 ml Bifluorid indeholder 28 mg fluorid.

Selve lakken (ethylacetat og isoamylpropionat) er undersøgt med standardtoksikologiske test hvor man har konstateret en lav toksicitet. Ethylacetat forekommer almindeligt i naturen, fx i æbler og ananas. Der er da heller ikke rapporteret allergiske reaktioner til lakken. Allergisk reaktion på Duraphat lak er ekstremt sjælden og er efter mange års brug kun rapporteret i to tilfælde (22).

Da der ikke findes dokumentation for eventuel forskel

mellem effekten af pensling med 2% NaF, Duraphat eller Bifluorid, er det relevant at se på omkostningerne ved brug af de forskellige præparater. Til en pensling af alle tænder bruges 2 ml af 2% NaF per patient eller 0,5 ml af Duraphat eller Bifluorid lak. Mens prisen for 2% NaF er under 25 øre per patient, er udgiften ca. 5 kr. per patient for Duraphat og ca. 40 kr. for Bifluorid.

Konklusion

Bifluorid synes lige så effektiv som andre fluorpræparater mht. til optagelse i emalje og dannelse af kalciumfluorid i karieset emalje. Det teoretiske grundlag for medikamentets anvendelse i cariesforebyggelsen er således til stede. Den kliniske dokumentation er begrænset, men tyder på at præparatet har en carieshæmmende effekt. Effekten er dog næppe større end den der kan opnås med allerede eksisterende fluorapplikationsmetoder der til gengæld er betydeligt bedre klinisk dokumenterede og meget billigere.

English summary

Fluoride varnish with extra fluoride – an improved caries reducing agent?

An appraisal of Bifluorid varnish which contains 3% sodium fluoride and 3% calcium fluoride is presented. Fluoride varnishes were originally developed to prevent fluoride from being washed away from tooth surfaces and they have been shown to maintain higher concentrations of fluoride in sound enamel than is the case with application of aqueous solutions. Today the caries reducing effect of topical fluoride applications is attributed to formation of calcium fluoride which is deposited in the porosities of early caries lesions. Bifluorid varnish has been shown to deposit greater amounts of calcium fluoride in artificial caries lesions than is the case for Duraphat varnish which contains 5% sodium fluoride. However, after five days exposure to the oral environment this extra fluoride could not be measured.

There is only one clinical study of the caries reducing effect of Bifluorid varnish. The results of this study showed a caries reduction within the range of 25-50% previously calculated from many studies of Duraphat varnish or 2% sodium fluoride solutions. Neither the fluoride content nor the varnish component (ethyl acetate and isoamyl propionate) are considered likely to give rise to toxicity problems.

It is concluded that Bifluorid varnish may have a caries reducing effect similar to that previously found for Duraphat or 2% sodium fluoride solutions. However, use of Bifluorid is eight times more expensive than Duraphat and over 300 times more expensive than 2% sodium fluoride.

Litteratur

1. Bibby BG. Preliminary report on the use of sodium fluoride applications in caries prophylaxis. *J Dent Res* 1942; 21: 314.
2. Knutson JW. Sodium fluoride solutions. Technic for application to the teeth. *J Am Dent Assoc* 1948; 36: 37-9.
3. Ripa LW. Professionally (operator) applied topical fluoride therapy: A critique. *Int Dent J* 1981; 31: 105-20.
4. Ripa LW. Need for prior toothcleaning when performing a professional topical fluoride application: Review and recommendations for change. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 281-5.
5. Mellberg JR, Nicholson CR, Laakso PV. The effect of a barrier coating on fluoride uptake by human tooth enamel. *Arch Oral Biol* 1967; 12: 1177-87.
6. Schmidt HF. Ein neues Tauchierungsmittel mit besonders lang anhaltendem intensivem Fluoridierungseffekt. *Stoma* 1964; 17: 14-20.
7. Arnbjerg D. Use of professionally administered fluoride among Danish children. *Acta Odontol Scand* 1992; 50: 289-93.
8. Kirkegaard E. Den cariesforebyggende effekt af fluorlakken Duraphat® vurderet ud fra kliniske undersøgelser. *Tandlægebladet* 1981; 85: 275-80.
9. Yanover L. Fluoride varnishes as cariostatic agents: A review. *J Can Dent Assoc* 1982; 48: 401-4.
10. Clark DC. A review on fluoride varnishes: An alternative topical fluoride treatment. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982; 10: 117-23.
11. Primosch RE. A report on the efficacy of fluoridated varnishes in dental caries prevention. *Clin Prev Dent* 1985; 7: 12-22.
12. De Bruyn H, Arends J. Fluoride varnishes – A review. *J Biol Buccale* 1987; 15: 71-82.
13. Seppä L. Studies of fluoride varnishes in Finland. *Proc Finn Dent Soc* 1991; 87: 541-7.
14. Helfenstein U, Steiner M. Fluoride varnishes (Duraphat): A meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 1-5.
15. Helfenstein U, Steiner M. A note concerning the caries preventive effect of Duraphat. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 6-7.
16. Ripa LW. An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *J Dent Res* 1990; 69 (Spec Issue): 786-96.
17. Larsen MJ, Bruun C. Caries chemistry and fluoride – mechanisms of action. In: Thylstrup A, Fejerskov O, editors. *Textbok of clinical cariology*. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994. p. 234-57.
18. Bruun C, Givskov H. Formation of CaF₂ on sound enamel and in caries-like enamel lesions after different forms of fluoride applications in vitro. *Caries Res* 1991; 25: 96-100.
19. Attin T, Hartmann O, Hilgers R-D, Hellwig E. Fluoride retention of incipient enamel lesions after treatment with a calcium fluoride varnish in vivo. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 169-74.
20. Hellwig E, Klimek J, Albert G. In vivo Retention angelagerten und festgebundenen Fluorids in demineralisiertem Zahnschmelz. *Dtsch Zahnarzt Z* 1989; 44: 173-6.
21. Borutta A, Kunzel W, Rübsam F. Kariesprotektive Wirksamkeit zweier Fluoridlacke in einer klinisch kontrollierten Zweijahrestudie. *Dtsch Zahn- Mund- Kieferheilkd* 1991; 79: 543-9.
22. Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Niklasson D. Contact allergy to Duraphat. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 49-51.

Forfattere

Alan Richards, lektor, lic.odont., og

Mogens Joost Larsen, docent, dr.odont., MPH

Afdeling for Tandsygdomslære, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Århus Universitet

Sven Poulsen, professor, dr.odont.

Afdeling for Samfundsodontologi og Pæodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet