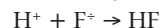


Fluorids farmakologi, toksikologi og virkninger

Mogens Joost Larsen og Alan Richards

Den omfattende litteratur om fluoridet har ført til at vi næppe kan betvivle dets carieshæmmende effekt. Siden fluortandpastaerne blev markedsført i begyndelsen af 1960'erne, er cariestilvækst og -forekomst drastisk reduceret. Fluorid griber ind, ikke alene i carieslæsionens udvikling, men også i calciumphosphatstofskiftet og mineraliseringen generelt, og kan afstedkomme akutte toksiske reaktioner. Hermed gives en kort oversigt over fluoridets farmakologi og skæbne i organismen, dets toksikologi, dets reaktioner i mundhulen og den carieshæmmende effekt.

Ved peroral indtagelse omsættes fluorid i ventriklens sure miljø hurtigt til hydrogenfluorid (flussyre), HF, en forbindelse som er i stand til at gennemtrænge de fleste membraner i organismen, også ventrikelslimhinden:



HF-molekylet passerer hurtigt ventrikelslimhinden, spaltes atter og optræder i blodbanen i form af den fri fluoridion. Langt det meste af fluoridoptagelsen sker i ventriklen. Overførslen af fluoridet til blodbanen forsinkes i nogen grad af mavesækkens fyldning og et stort indhold af calcium. I blodet fremkalder fluoridet en forhøjelse af koncentrationen i blodplasma fra normalværdien omkring 0,02 ppm. Forhøjelsen svarer dels til den indtagne mængde, dels til den hastighed, hvormed fluoridet transporteres fra mavesækken til blodbanen, idet udskillelsen af fluorid fra blodet starter umiddelbart.

Kurveforløbet, optaget og udskillelsen af fluorid fra blodet finder sted i tre faser: absorptions-, distributions- og eliminationsfasen (Fig. 1). Absorptionsfasen afhænger af den hastighed hvormed fluorid transporteres fra ventriklen til blodet. I distributionsfasen fordeles fluorid til alle organismens vand-

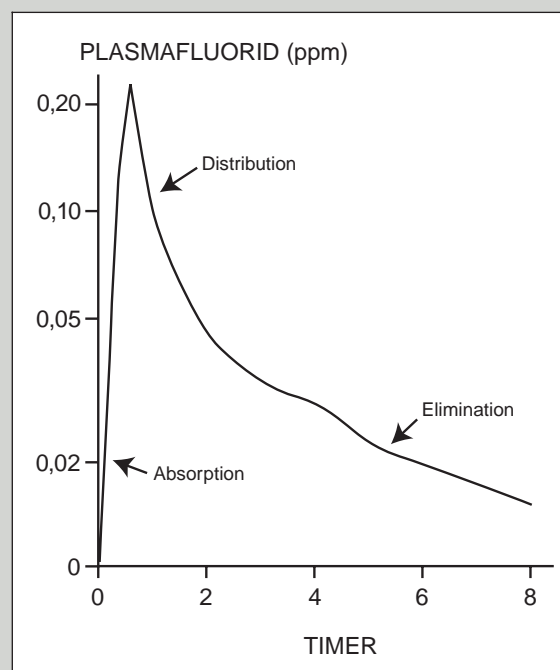


Fig. 1. Typisk kurveforløb over ændringer i fluoridkoncentration (10 g) i plasma med tiden efter peroral indgift af fluorid.

Fig. 1. Typical curve showing change in plasma fluoride concentration (10 g) over time after an oral dose of fluoride.

faser, og et optag i knoglevæv påbegyndes. I eliminationsfasen sker dels en optagelse af fluorid i knoglevævet, fortrinsvis og mest udtalt hvor mineralisering aktuelt finder sted, dels udskilles fluoridet via nyrerne, samtidig med at fluorid fra organismens øvrige vandfaser vandrer tilbage i blodet i takt med den faldende koncentration i plasma. Fraktionen af en fluoriddosis som absorberes, er afhængig af fluoridforbindelsen. Fig. 2 viser forskelle mellem plasmafluoridkoncentrationer efter dosering med den samme mængde fluorid med tandpasta indeholdende enten natriumfluorid eller monofluorophosphat. Optagelse af fluorid fra monofluorophosphat er ca. 10% mindre end optagelse fra natriumfluorid, og absorption kan reduceres 70% med samtidig indtagelse af calciumholdig føde (Fig. 3).

Det er karakteristisk at den samme daglige dosis fluorid indtaget i en lang periode bevirker langsom forøgelse af basiskoncentrationen i blodet og, da *peaks* derfor efterhånden starter på et højere og højere niveau, fremkalder højere og højere *peaks*. Optagelsen i knoglevævet og i tænder under mineralisering sker ved at fluorid vha. cirkulerende calcium og fosfat fremkalder en udfældning af fluorapatit i mineraliseringszonerne (Fig. 4).

Ovennævnte forhold medfører at en ung organisme med

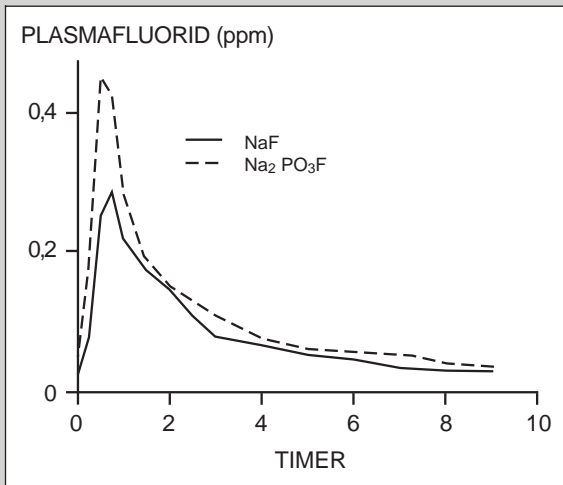


Fig. 2. Fluoridkoncentrationer i plasma efter indtagelse af 6 mg fluorid i en tandpasta med natriumfluorid (NaF) eller indtagelse af 6 mg fluorid i en tandpasta med natriumfluorophosphat (Na₂PO₃F). Fra Ekstrand & Ehrnebo (1).

Fig. 2. Plasma fluoride concentrations after swallowing 6 mg of fluoride in a toothpaste containing sodium fluoride (NaF) or 6 mg fluoride in a monofluorophosphate toothpaste. From Ekstrand & Ehrnebo (1).

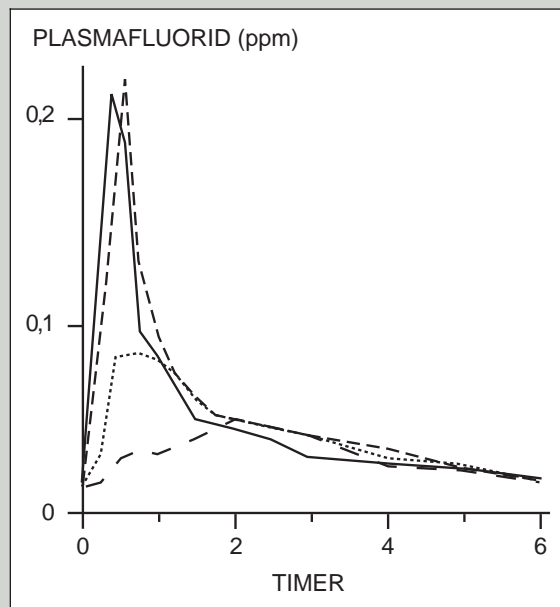


Fig. 3. Fluoridkoncentrationer i plasma efter indgift af 3 mg fluorid på fire forskellige tidspunkter hos det samme individ: i.v. (-), p.o. fastende (- - -), p.o. + mælk (- - -), og p.o. + calciumrig morgenmad (- - -). Fra Ekstrand & Ehrnebo (2).

Fig. 3. Plasma fluoride concentration in the same subject after administration of 3 mg fluoride on four separate occasions: i.v. (-), orally (- - -), orally fasting + milk (- - -), and orally + a calcium-rich breakfast (- - -). From Ekstrand & Ehrnebo (2).

en voksende knoglemasse vil deponere en forholdsvis stor del af indtaget fluorid i knoglevævet (> 50%), mens et ældre individ med en mindre aktiv knoglemasse fortrinsvis udskiller indtaget fluorid via nyrerne. Med alderen øges fluoridkoncentrationen i knoglevævet, som følge af den fluorid der akkumuleres over årene. Bestemmelser af akkumulation af fluorid i knogle er typisk antaget fra kadavere som omfatter individer med kendte aldre, og som har været permanent boende i et område med kendt fluoridindhold i drikkevand. Fig. 5 viser en stigning på ca. 1000 ppm i fluoridkoncentrationen i knogle fra 20- til 80-års-alderen hos individer fra et område med < 0,2 ppm F i drikkevand. Meget større stigninger er registreret hos osteoporosepatienter behandlet med 20-30 mg fluorid dagligt gennem fem år (Fig. 6).

Tænder under mineralisering og under modning inden frembrud optager også en smule fluorid. Totalt er der tale om meget små mængder, idet emaljen i et helt tandsæt på 28 tænder samlet kun indeholder 4-5 mg fluorid i alt.

Fluoridkoncentrationen i saliva er på niveau med kon-



Fig. 4. Tværsnit af stedse voksende rotteincisiv efter intraperitoneal injektion af 40 mg natriumfluorid per kg legemsvægt. I dentinen ses en ring, der yderst (og først dannet) er hypermineraliseret sv.t. injektionstidspunktet og bestående af fluorhydroxiapatit. Umiddelbart inden for ses et hypomineraliseret bånd, svarende til organismens retablering af calciumbalancen. Fra Larsen & Thorsen (3).

Fig. 4. Cross section of permanently erupting rat incisor after i.p. injection of 40 mg sodium fluoride per kg body weight. In the dentine a ring can be seen, the outside of this ring (which was formed first) is hypermineralised corresponding to the time of injection and consists of fluorhydroxyapatite. Immediately inside this a hypomineralised band can be seen, corresponding to the period during which the organism restores the calcium balance. From Larsen & Thorsen (3).

centrationen i blodet, dvs. omkring 0,02 ppm og en forhøjelse af blodets fluoridkoncentration til 0,05 som følge af en indtagelse af 1 mg fluorid afspejles af en tilsvarende kortvarig forhøjelse i saliva, som klinisk set er aldeles betydningsløs.

Fluorids toksikologi

Det skal noteres at de til fremkaldelse af både akutte og kroniske skader nødvendige fluoridmængder dybest set ikke kendes nøje, men er baseret på skøn. Dette fordi forsøgsdyr (fx rotter, svin) er mere modstandsdygtige og kræver langt større doser end mennesket, hvorfor eksperimentelle resultater ikke kan overføres direkte, dels fordi fluoridmængder indtaget enten før en akut fluoridforgiftning eller for år tilbage, fremkaldende kroniske symptomer, kun kan skønnes og derfor er behæftet med betydelig usikkerhed. Angivelserne nedenfor skal derfor tages med betydelig forsigtighed.

Akut fluoridforgiftning

Afhængig af patientens vægt og mavesækkens fyldning vil ca. 1 g fluorid kunne fremkalde døden, selvom man har set patienter overleve den tidobbelte dosis. Omkring 0,1 g fluorid

antages at kunne fremkalde forbigående mavesymptomer, kvalme, mavepine, evt. opkastning.

Tre symptomkomplekser dominerer forløbet af den akutte fluoridforgiftning: 1) en voldsom ætsning af ventrikelslimhinden, 2) et som følge heraf fremkaldt væsketab påfulgt af shock, og 3) en af fluorid fremkaldt udfældning af frit calcium fra plasma i knoglevævet.

Som nævnt ovenfor omsættes fluorid af mavesyre til flussyre, HF, som i tilstrækkelige mængder fremkalder udtalte ætsninger eller flussyrenekroser af slimhinden i ventriklen. Opkast følger, først almindeligt, siden blodigt. Opkastet er tilbøjeligt til at fremkalde nekroser på sin vej op gennem oesophagus, i svælget og i mundhulen, ligesom ætsninger af ansigtshuden er set. Diaréer er almindelige.

Ved omfattende flussyrenekroser sker et tab af organismens elektrolytter via de fremkaldte ætsninger, hvilket fremkalder shock med symptomer herpå: Patienten bliver slap og bleg med klam og grålig hud, hurtig, svag puls og faldende blodtryk. Shocksymptomerne udvikles først efter at væsketabet har fundet sted, dvs. efter 1-2 timers forløb.

I takt med at mere og mere fluorid passerer over i blodbanen og transporteres til knoglevævet, fremkaldes en un-

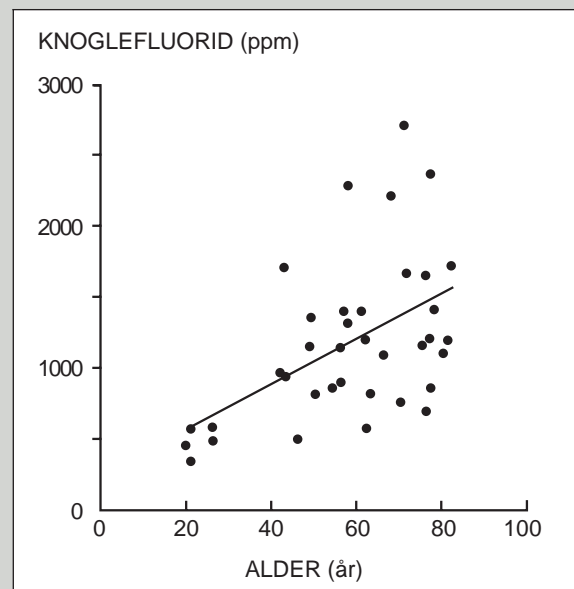


Fig. 5. Sammenhæng mellem fluoridkoncentration i vertebral trabekulær knogle og alder hos 37 mænd fra et område med < 0,2 ppm fluorid i drikkevandet. Fra Richards et al. (4).

Fig. 5. Relationship between vertebral trabecular bone fluoride content and age in 37 men from an area with < 0.2 ppm fluoride in the drinking water. From Richards et al. (4).

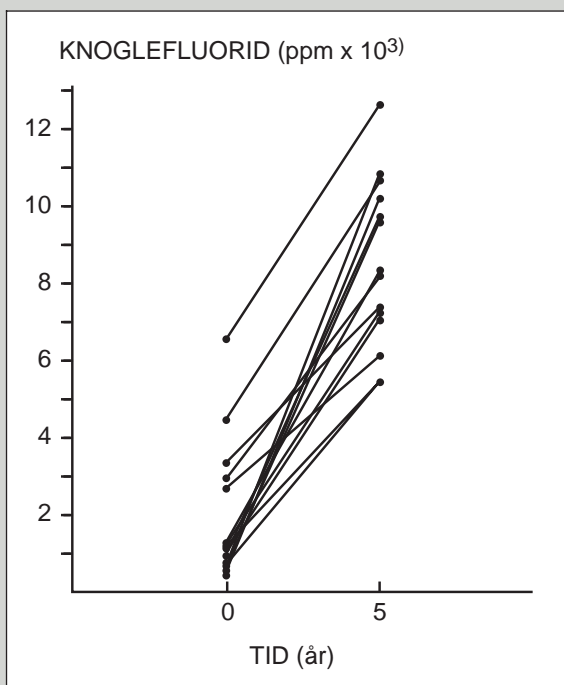
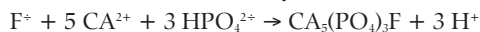


Fig. 6. Knoglefluoridindhold hos 13 osteoporosepatienter før og efter fem års behandling med 20-30 mg fluorid dagligt. Fra Søgaard et al. (5).

Fig. 6. Bone fluoride content before and after five years of fluoride therapy (20-30 mg/day) in thirteen patients with osteoporosis. From Søgaard et al. (5).

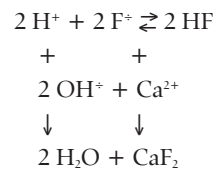
dertiden udtalt hypokalkæmi som følge af udfældning af fluorapatit (6). Det er karakteristisk at én fluoridion teoretisk reagerer med og fjerner fem calciumioner fra cirkulationen i overensstemmelse med udtrykket:



I praktiske eksperimenter er det fundet at faldet i plasma-calciumkoncentrationen svarer til kun det halve, idet man kan påregne mobilisering af calcium i øvrigt (3). Alligevel er det klart at selv relativt lidt fluorid kan fjerne betydelige mængder calcium fra blodbanen. Symptomerne på den fremkaldte hypokalkæmi, som i regelen optræder i kølvandet på shocket, er paræstesier og hypokalkæmiske kramper.

Behandling

I første række forsøges dannelsen af flussyren modvirket gennem en neutraliserende calciumforbindelse, således at flussyren omsættes til vand og relativt uskadeligt calciumfluorid:



Nemtest ved hånden er mælk, der desuden har en fortyndende effekt. Der er forsøgt anvendt calciumlævulat, der i eksperimenter har vist sig at have en stærkt begrænset effekt, dels pga. manglende bufring (fluoridet forbliver som HF), dels pga. en beskedne calciumkoncentration. In vitro har et opløseligt calciumphosphat ($CaHPO_4$) som i almindelige kalk-tabletter vist en langt større evne til at omsætte HF til frit fluorid og til at binde den frigjorte fluorid (7).

Shocket bekæmpes med almindelig antishockbehandling. Faldet i plasmacalciumkoncentrationen behandles med calciumlævulat, men er vanskelig, idet som nævnt én fluoridion fjerner 2-3 calciumioner fra cirkulationen, da det dannede salt er fluorapatit.

Den akutte fluoridforgiftning fremkalder adskilligt flere skader end dem for hvilke der anvises behandling ovenfor, her især som følge af de direkte virkninger af de omfattende celleskader og vævsødelæggelser i mave-tarm-kanalen og nyreskader. Opheling af flussyrenekroser i mave-tarm-kanalen kan have en ringe prognose.

Kronisk fluoridforgiftning (osteofluorose)

Afhængig af patientens vægt og ernæringstilstand vil omkring 20 mg fluorid i 20 år fremkalde osteofluorose i et ikke nærmere specificeret omfang. Større doser vil føre til samme resultat på kortere tid. Den lange tidshorisont medfører at det oftest kun er midaldrende og ældre patienter der rammes.

Information om fluoridinducerede knogleforandringer hos mennesker stammer enten fra områder i Afrika eller Indien med ekstremt høje fluoridkoncentrationer i drikkevand (op til 20 ppm), eller fra mennesker beskæftiget i industri, typisk med udvinding af aluminium fra kryolit. Rapporter fra sådanne mennesker dokumenterer at knoglemassen øges med stigende fluoriddoser. Milde former af osteofluorose ses som røntgenologiske forandringer, såsom osteofytter, øget opacitet af knogler og mineraliseringer af muskeltilhæftninger, og disse forandringer er ikke altid symptomgivende. De groveste tilfælde af industriel fluorose er beskrevet i 1937 af Roholm som studerede kryolitarbejdere i København (8). Disse mennesker som arbejdede i kryolittølv, var efter mange år stærkt invaliderede, hvilket bl.a. skyldtes sammenvoksede vertebrae. Forurening af de hjemlige omgivelser hos nogle af disse individer var så stor at deres børn udviklede svære grader af dental fluorose.

Fluoridets evne til at forøge knoglemassen er rationalet bag fluoridbehandling af osteoporose. Effekten af den behandling er kontroversiel fordi de kun få randomiserede og kontrollerede forsøg som har brugt reduceret incidens af nye knoglebrud som mål for succes af behandling, ikke har påvist en gavnlig effekt. Endvidere er det i en undersøgelse påvist at på trods af opnåelse af en øget knoglemasse med fluoridbehandling, var der en reduceret knoglestyrke (5).

Dental fluorose

Det skønnes at afhængig af ernæringstilstand kan 0,02-0,1 mg fluorid/kg legemsvægt dagligt fremkalde lettere grader af dental fluorose i de tænder der er under mineralisering i indgiftsperioden. Omregnet svarer det til at omkring 1 mg fluorid vil kunne fremkalde milde grader af fluorose hos et syvårigt barn der vejer 25 kg.

Dental fluorose er karakteriseret ved en hypomineraliseret emalje dækket af et velmineraliseret overfladelag. Under det yderste 50-100 µm tykke velmineraliserede overfladelag strækker der sig en zone af hypomineraliseret emalje. Bredden af denne hypomineraliserede zone og graden af hypomineralisering afhænger af graden af fluorose. Er hypomineraliseringen så udtalt at overfladelaget er utilstrækkeligt understøttet, kan det som følge af mekaniske insulter bryde sammen pletvis, i *pits*, eller over større områder. Mekanismen hvorved hypomineraliseringen fremkaldes under mineraliseringen, er ikke kendt i detaljer.

De tidligste kliniske tegn på dental fluorose er fine hvide linier følgende perikymatierne, særligt tydelige hvis tanden er grundigt tørlagt. Ved mere udtalt fluorose flyder liniernes

sammen i hvide, kridtede pletter (Fig. 7), eller hele tanden kan fremtræde hvid. Posteruptive misfarvninger kan optræde. Hvor emaljeoverfladen bryder sammen pletvis i *pits*, er misfarvning regelen. I sværere tilfælde er store dele af emaljen bortfraktureret og brunt eller sort misfarvet.

De ovenfor beskrevne grader af fluorose sammenfattes i registrerings- og klassifikationssystemer. De hyppigst anvendte klassifikationssystemer er *Deans* klassifikation, *Thylstrup* & *Fejerskovs* indeks (9) og *Developmental Defects of Dental Enamel Index* (DDE index). Der henvises til lærebøger (10) for en nøjere beskrivelse af disse systemer.

De væsentligste fluoridkilder omfatter fluorid i drikkevand og i odontologiske præparater, fx tandpasta. Kun lidt stammer fra fiskekonserves og te. Fluoridindtagelsen varierer derfor stærkt med alderen. I de tidligste leveår er indtaget meget lille, da fluoridindholdet i mælk og almindelig dansk kost er lille (bortset fra tømælksprodukter og modernælkserstatninger suspenderet i fluoridrigt drikkevand), og der kun er ringe behov for tandbørstning. Tænder der mineraliserer i denne periode (permanente underkæbeincisiver og første-molarer), er da også meget sjældent afficeret af fluorose. Fluoridindtaget vokser noget i børnehvealderen med øget tandbørstning og mere vand og saft. I denne periode mineraliserer de kosmetisk vigtige incisiver i overkæben og hjørnetænderne, og fluorose i disse tænder er da ikke ukendt. Forsigtighed med fluoriddosering tilrådes. Præmolare og andenmolarer mineraliserer i skoleårene op til 10-års-alderen, hvor skolernes cariesprofylakseprogrammer løber, og det er da også i disse tænder man finder mest udbredt og alvorligst fluorose. Fig. 8A og B viser fordeling af dental fluorose i tandsættet i områder af Danmark med henholdsvis 0,1 og 1,5 ppm fluorid i drikkevandet (11,12). Ingen interesserer sig for fluorose i tredje-molarer.

I Danmark ses kun fluorose præget af hvide, kridtede områder. Kun sjældent findes *pitting*. Enkelte casus er fundet med misfarvede tænder som følge af at barnet har spist tandpasta over en længere periode.

Behandling af dental fluorose

Primært må man drage omsorg for at fluorid ikke overdoseres i den periode, tænderne er under mineralisering, især i børnehvealderne. Manifest og kosmetisk generende fluorose behandles i første række med mikroabrasion: Efter omhyggelig isolering af de aktuelle tænder med kofferdam anbringes en tynd stribe af opslæmmet natriumbikarbonat gingivalt til ekstra beskyttelse af gingiva. Den eksponerede tandoverflade bearbejdes med en træspatel i en dråbe af pimpsten opslæmmet i 18% saltsyre (HCl) i 5-10 sek., hvorefter saltsyren bortskylles. Behandlingen kan gentages op til 10 gange i

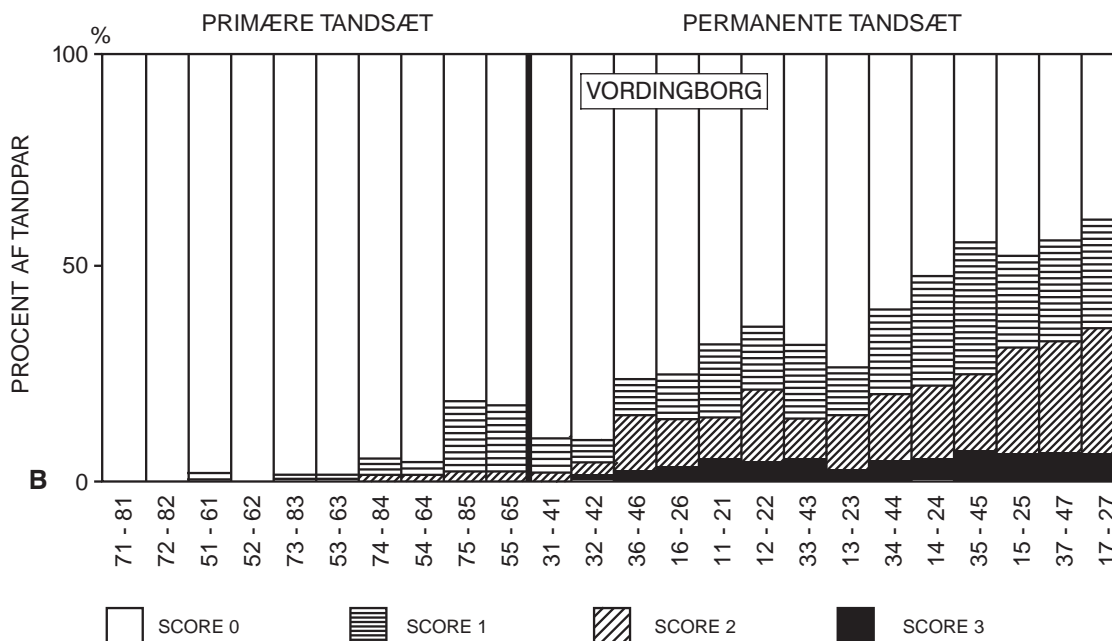
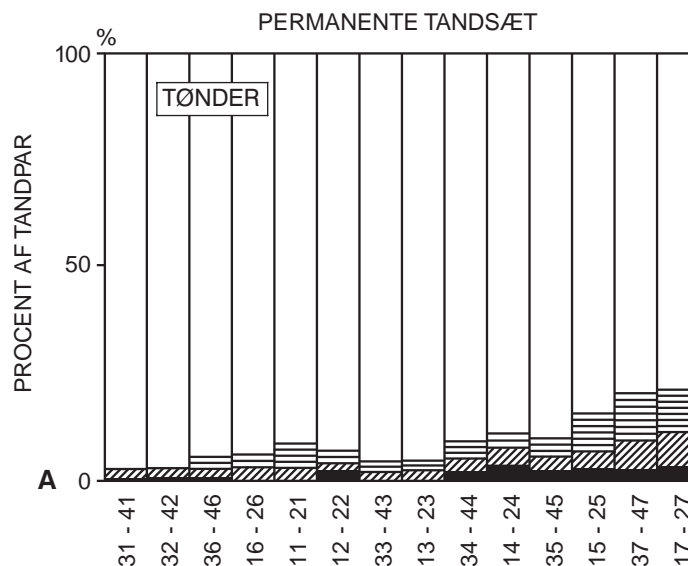


Fig. 7. Dental fluorose grad 3 efter Thylstrup & Fejerskovs klassifikation.

Fig. 7. Dental fluorosis score 3 according to Thylstrup & Fejerskov's index.

Fig. 8. Fordeling af dental fluorose i et 0,1 ppm-fluorområde (A) og i et 1,5 ppm-fluorområde (B) registreret med Thylstrup & Fejerskovs klassifikation. Tandparrene er organiseret i den rækkefølge i hvilken de blev mineraliseret. Fluorosen i de tidligt dannede tænder er beskedent for at øges noget i de tænder der mineraliseredes i perioden 8-12 år, præmolarer og 2. molar. Fra Larsen et al. (11).

Fig. 8. Distribution of dental fluorosis in a 0.1 ppm area (A) and in a 1.5 ppm area (B), scored according to Thylstrup & Fejerskov's index. Tooth pairs are organised according to the order in which they are mineralised. The prevalence and severity of fluorosis is lowest in the teeth mineralised early and is greatest in the teeth which mineralise during 8-12 years of age, premolars and second molars. From Larsen et al. (11).



samme seance, hvorefter tanden poleres. Når patienten forlader klinikken kan resultatet se en smule utilfredsstillende ud, men ved næste besøg, når saliva har fyldt tilbageværende porositeter, er resultatet i regelen bedre. Er resultatet stadig utilfredsstillende, må bemaling eller porcelænsfacade overvejes. Da behandlingen er baseret på en fjernelse af det meste af den hypomineraliserede emalje, står man sig ved, inden

behandlingen påbegyndes, at skaffe sig et indtryk af læsionens dybde et sted hvor emaljen er slidt.

Fluorids forekomst og virkninger i mundhulen

I tændernes emalje forekommer fluorid i varierende koncentrationer, mellem 50 ppm i den indre emalje og op til 2.000 ppm i overfladen af tænder der er mineraliseret i et ikke-

fluorområde. Koncentrationerne firedobles i tænder der er mineraliseret i højfluorområder (Fig. 9). Optaget finder sted i emaljen i tre tempi: 1) under selve mineraliseringen (gerne op til 50-100 ppm), 2) under modningen af emaljen før og under frembrud (gerne op til 2-4.000 ppm og kun i de yderste 10-20 µm), og 3) efter frembrud under tandens funktion i munden. Under tandens funktion i mundhulen er optaget beskedent og ikke i stand til at holde trit med tandbørstens slid på facialflader, selvom der anvendes en fluortandpasta. Ved slid fjernes de yderste µm af emaljen og dermed det fluoridrige lag. Derimod optages fluorid i betydeligt omfang i carieslæsioner, hvor der finder de- og remineraliseringer sted. Såfremt carieslæsionens overfladelag er intakt, sker optaget kun her. Fluorid trænger ikke ind i den store porøse demineraliserede »body of lesion«, hvor fluorkoncentrationen kun stiger med hvad calcium- og phosphattabet kan forklare. Hvis overfladelaget bryder sammen, øges optaget i de dybe dele, idet der ses en tendens til etablering af et nyt overfladelag, noget

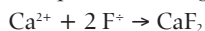
dybere i form af en remineralisering. I regelen vil dog tabet af overfladelaget medføre en betydelig forøgelse af carieslæsionens progression (Fig. 10).

Fluoridkoncentrationen i dentin adskiller sig ikke væsentligt fra emaljens koncentration (50-100 ppm) med op til omkring 1.000 ppm ved emalje-dentin-grænsen og ved pulpa.

Da saliva stammer fra blodet, er dets fluoridkoncentration ikke meget forskellig fra blodets aktuelle koncentration, kun lidt lavere. Normalt varierer koncentrationen omkring 0,02-0,10 ppm. Umiddelbart efter tandbørstning med en fluortandpasta, tygning af en fluortablet e.l. er fluoridkoncentrationen høj (10-100 ppm), idet fluorid hurtigt frigøres fra både pastaer med natriumfluorid og med monofluorophosphat (MFP). I de følgende timer falder fluoridkoncentrationen til det normale niveau (Fig. 11).

Plakkens fluoridindhold præges af de fluoridmængder der passerer gennem munden. Fluoridet fordeles naturligt i tre faser: 1) udfældet i tandstensaflejringer i form af fluorapatit (frigøres kun hvis tandstenen opløses), 2) intracellulært i bakterier (kan frigøres i begrænset omfang) og 3) frit i plakkens væskefase. Der finder en diffusion sted mellem saliva og plak, hvorfor koncentrationen af frit fluorid i plakkens væskefase ikke adskiller sig væsentligt fra koncentrationen i saliva. Det antages almindeligt at der desuden kan udfældes calciumfluorid (CaF₂) i plak i forbindelse med fluorpenslinger og – i mindre omfang – med tandbørstning med fluortandpasta. Da plakvæske og saliva er umættet mht. calciumfluorid, opløses det igen, og fluoridet afgives til omgivelserne.

Når fluoridkoncentrationen er over 100 ppm, gerne i forbindelse med fluorpenslinger, skylninger og tandbørstning med fluortandpasta, dannes fast calciumfluorid på alle faste flader, på tandsten og i plak:



I forbindelse med emalje og cement gælder at jo surere opløsningen/miljøet er, jo større er opløseligheden af de hårde tandvæv, og jo mere calcium vil der være til stede, hvorfor de surere fluoridopløsninger afsætter en del mere calciumfluorid end de neutrale. Ligeledes indeholder saliva en del calcium, så en alt for grundig tørlægning inden pensling vil reducere calciumfluoriddannelsen.

Den dannede calciumfluorid er af ringe kvalitet og vil pga. undermætningen i saliva opløses igen. Fra fri emaljeoverflader opløses det i løbet af de næste par timer, mens det på porøse, plakdækkede områder kan forblive i dagevis, måske uger. Opløsningen af calciumfluorid påvirkes ikke af surhedsgraden inden for de værdier vi normalt finder i mundhulen. Dog skal man være opmærksom på at de sure læskedrikke pga. deres lave pH (pH-værdier omkring og under 3) kan opløse betydelige mængder calciumfluorid (16,17). Specielt

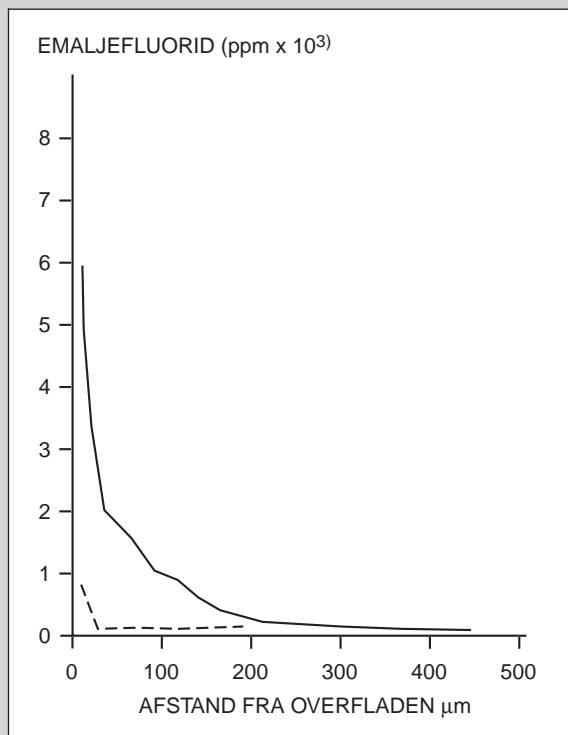


Fig. 9. Fluoridkoncentrationer i den ydre emalje fra en normal (---) og en fluorotisk (-) tand (grad 7 efter Thylstrup & Fejerskovs klassifikation). Fra Richard et al. (13).

Fig. 9. Fluoride concentrations in the outer enamel of a normal (---) and a fluorotic (-) tooth (score 7 according to Thylstrup & Fejerskov's indeks. From Richards et al. (13).

hvor læskedrikken vasker hen over emaljen, kan det ikke forventes at fast calciumfluorid vil overleve ret længe.

Calciumfluorid antages at virke carieshæmmende gennem sin langsomme opløsning i utilgængelige områder i mundhulen og i plak, hvorved der opretholdes en høj fri fluoridkoncentration i væskefasen så længe der er calciumfluorid til stede. Når og hvor calciumfluoridet er borte, er også den carieshæmmende effekt borte, ligesom alle andre spor efter en fluorpensling er borte.

Er fluoridkoncentrationen i munden under 50 ppm, dannes calciumfluorid ikke. Fluoridet reagerer meget langsomt med de hårde tandvævs apatit under dannelse af fluorapatit i overfladen, specielt i carieslæsioner (se ovenfor).

Fluorid og cariesprofylakse

Det antages almindeligvis at fluorids carieshæmmende effekt i alt væsentligt er knyttet til dets tilstedeværelse som fri ion i plak og i carieslæsionens overfladiske porøsiteter. Klinisk er det gentagne gange demonstreret at så længe der tilføres fluorid,

kun så længe nedsættes cariestilvæksten. Kort efter ophør af brug af fluortandpasta eller flytning fra et fluorområde til et ikke-fluorområde sker en ny opblomstring af caries. Ingen har, desværre, påvist en carieshæmmende effekt af fluorid i 12-15-års-alderen af fluortabletter (eller anden fluorbehandling) givet under tændernes mineralisering i 3-8-års-alderen. Al erfaring peger derfor på at en effektiv cariesprofylakse med fluorid skal baseres på en livslang daglig tilførsel af fluorid, om muligt til alle tilgængelige og utilgængelige flader i tandsættet.

Den carieshæmmende effekt af daglig tandbørstning med en fluortandpasta er demonstreret at ligge på omkring 20-40%. Da disse eksperimenter er temmeligt kortvarige, 2-3 år, ligesom de har omfattet både interesserede og uinteresserede patienter, kan den reelle effekt for den omhyggelige tandbørster over mange år skønnes at være meget højere.

Effekten af omkring 1 ppm fluorid i drikkevandet skønnes at være omkring 50-60%, effekten af halvårslige penslinger med 2% natriumfluorid 20-40% og af 14 dages-skylninger med 0,2% natriumfluorid 20-30%. Alle disse opgivelser er

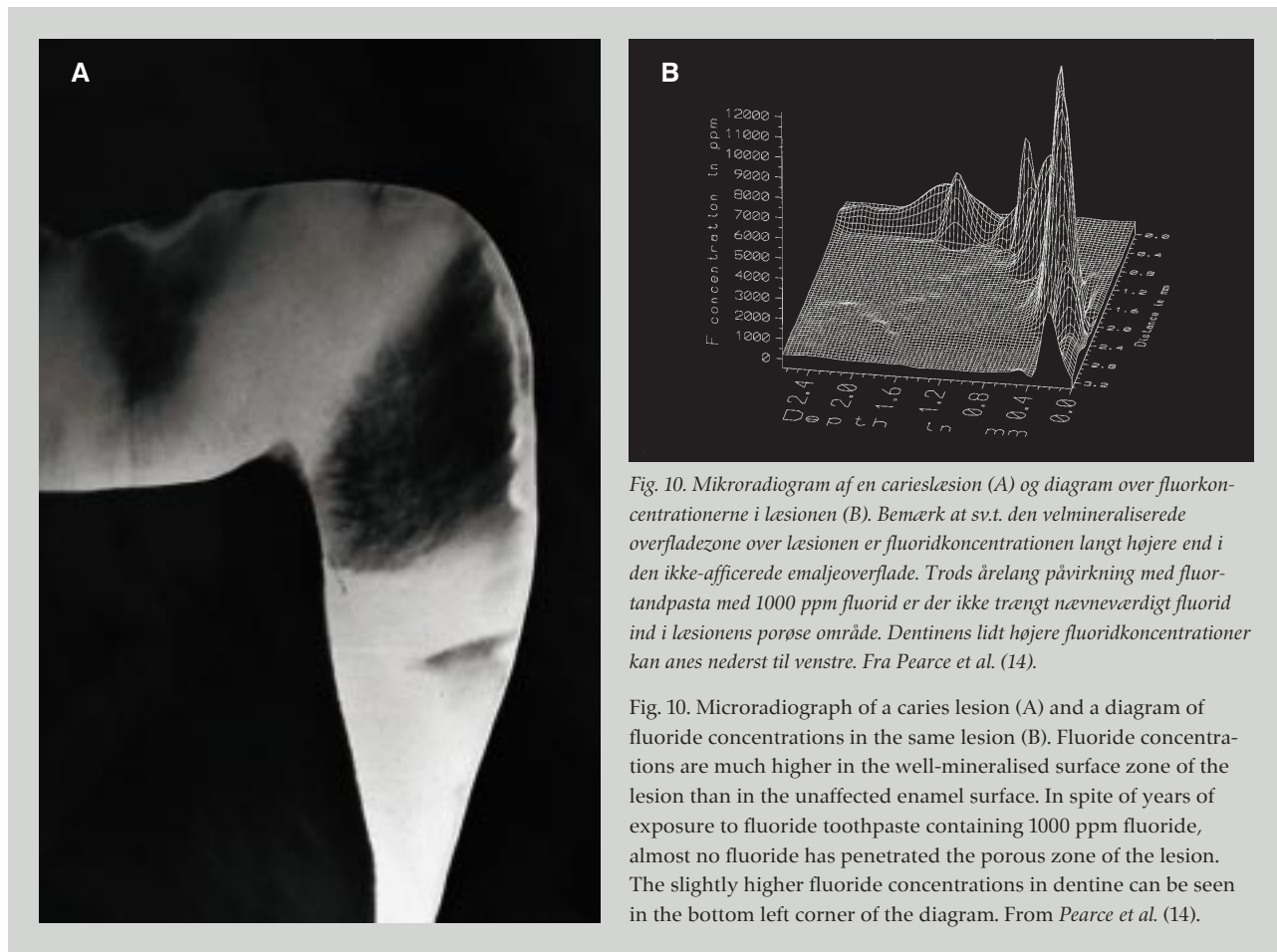


Fig. 10. Mikroradiogram af en carieslæsion (A) og diagram over fluoridkoncentrationerne i læsionen (B). Bemærk at sv.t. den velmineraliserede overfladezone over læsionen er fluoridkoncentrationen langt højere end i den ikke-afficerede emaljeoverflade. Trods årelang påvirkning med fluortandpasta med 1000 ppm fluorid er der ikke trængt nævneværdigt fluorid ind i læsionens porøse område. Dentinens lidt højere fluoridkoncentrationer kan anes nederst til venstre. Fra Pearce et al. (14).

Fig. 10. Microradiograph of a caries lesion (A) and a diagram of fluoride concentrations in the same lesion (B). Fluoride concentrations are much higher in the well-mineralised surface zone of the lesion than in the unaffected enamel surface. In spite of years of exposure to fluoride toothpaste containing 1000 ppm fluoride, almost no fluoride has penetrated the porous zone of the lesion. The slightly higher fluoride concentrations in dentine can be seen in the bottom left corner of the diagram. From Pearce et al. (14).

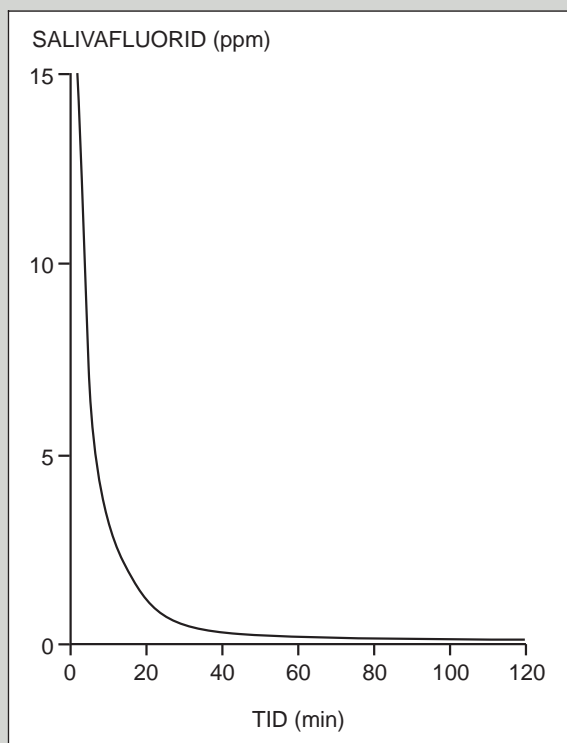


Fig. 11. Fluoridkoncentrationer i saliva i en periode efter tandbørstning med fluortandpasta. Fra Richards *et al.* (15).

Fig. 11. Fluoride concentration in saliva after tooth brushing with a fluoride toothpaste. From Richards *et al.* (15).

baseret på at der ikke gives anden fluoroterapi. Specielt vil en baggrund af daglig tandbørstning med fluortandpasta drastisk nedsætte den ovennævnte carieshæmmende effekt. Således vil skylning hver 14. dag med skyllevæske med 0,1% frit fluorid ikke have nogen målelig effekt hvis tænderne i den samme periode børstes 14 gange med en pasta med op til 0,15% frit fluorid (18).

Effekten af fluortabletter er påvist at variere fra 20-80%. De højeste værdier skyldes formentlig selektionsbias. Man skal næppe vente nogen synlig effekt af tabletterne hvis de tages i tilslutning til tandbørstning med fluortandpasta. Fluoropastiller og fluortyggegummi kan antages at have samme effekt som tabletter.

Fluorid og erosionsprofylakse

Det har været foreslået at anvende fluorid i erosionsprofylaksen. Det taler imidlertid imod fluorid i denne rolle at erosioner udvikles hvor den erosionsskabende læskedrik direkte vasker hen over tænderne, eller hvor surt maveindhold bringes i kontakt med tænderne af tungen. Her er det

vanskeligt at skabe vedvarende høje fluoridkoncentrationer, dels af rent praktiske grunde, dels fordi de erosionsskabende opløsninger i udpræget grad opløser og fjerner calciumfluorid. Det har desuden ikke været muligt at påvise en erosionshæmmende effekt af fluorid.

Indikationer for anvendelse af fluorid

Grundlæggende i dansk cariesprofylakse er daglig anvendelse af en fluortandpasta som selvsagt vil nå alle der er interesseret, og som ikke lider af alvorlige handicap. Der vil, troligt, kunne opnås en smule mere ved en ekstra tandbørstning placeret 6-8 timer efter morgentandbørstningen. Vær opmærksom på at daglige fluortabletter hos børn kan fremkalde fluorose i de tænder der er under mineralisering.

Hos uinteresserede kan specielt i børnetandplejen overvåget tandbørstning, penslinger og skylninger finde anvendelse. I voksentandplejen er langt hovedparten af patienterne interesseret, og penslinger og skylninger skønnes mindre virkningsfulde da der børstes tænder med fluoropasta i forvejen.

Strålebehandlede patienter udgør et specielt problem pga. den reducerede spytssekretion, den ømfindtlige og medtagne gingiva der stærkt begrænser anvendelse af tandpasta, patientens psykiske tilstand og pga. at mange af disse patienter skifter til en nemt indtagelig kاريogen kost. Følgerne er en ofte særdeles voldsom cariesudvikling. Tandbørstning med 0,2% natriumfluoridopløsning, skylninger med samme opløsning, fluorpensling med 2% natriumfluorid, fluortyggegummi og fluoropastiller suppleret med instruktion i kosthold er væsentlige elementer i profylaksen.

English summary

Pharmacology, toxicology and effect of fluoride

Fluoride metabolism commences with rapid absorption from the stomach as hydrofluoric acid. In the fasting state, nearly all of a given dose reaches the bloodstream. Food and especially calcium-rich food causes a considerable reduction in the uptake. About half of the fluoride absorbed is deposited in the mineralising tissues and the other half is excreted via the urine. Constant exposure over the years results in a dose-related, increasing bone fluoride content.

It has been estimated that 1 g of fluoride is lethal in Man and 0.1 g may be sufficient to cause stomach pain, nausea and possibly vomiting. Acute fluoride poisoning involves severe etching of the gastric mucosa leading to fluid loss and shock, while hypocalcaemia induced by the fluoride absorbed causes muscular spasm. Treatment includes milk or calcium tablets to neutralise hydrofluoric acid and reduce absorption together with intravenous infusions to restore fluid and electrolyte

balance. Chronic fluoride poisoning causes osteofluorosis in humans exposed to maybe as much as 20 mg fluoride daily over many years. Mild forms of osteofluorosis involve increased bone density and calcification of muscle attachments. In more extreme cases, enlarged and extremely dense bones, exostoses and fusion of vertebrae have been described.

Dental fluorosis is characterised by varying degrees of hypomineralisation of dental enamel induced prior to tooth eruption by daily exposure to doses in excess of 0.02-0.1 mg F/kg body weight. Within the dentition fluorosis is most severe in teeth which are the latest to mineralise. Severe cases may require cosmetic treatment ranging from acid etching and abrasion to cosmetic restorations.

Fluoride content of enamel is related to the level of exposure to fluoride prior to tooth eruption, and concentrations in the surface enamel are much higher than in the bulk of the tissue. Posteruptive uptake of fluoride by enamel is limited to the surface of caries lesions. Dentine fluoride content is similar to that of bulk enamel, and saliva fluoride levels are related to, and slightly lower than plasma fluoride concentrations except for substantial but transient increases in connection with fluoride exposure from toothpaste, mouthrinses, etc. Fluoride concentrations in plaque fluid are similar to saliva concentrations.

The caries-reducing effect of fluoride is accepted as being caused by elevated concentrations of fluoride in plaque fluid. Slow dissolution of calcium fluoride deposited in plaque and caries lesions by topical fluoride treatments may contribute to the supply of free fluoride ions. It follows that effective use of fluoride to control caries requires daily exposure to fluoride. Although all methods of providing fluoride have been shown capable of reducing caries, use of fluoride toothpaste is to be recommended as the method of choice in Denmark. For those who participate, this method is most probably the most effective one. Thus, dramatic caries reductions seen in recent years probably reflect the cumulative effect of use of fluoride toothpaste throughout many years, which is much greater than the 20-40% caries reductions recorded earlier in studies which only ran for 2-3 years. It has been suggested that fluoride can be used to combat dental erosions. However, as acidic drinks easily dissolve topically deposited calcium fluoride it is unlikely that fluoride applications may prevent erosions. Further, no-one has demonstrated a preventive effect under clinical conditions.

Daily use of a fluoride toothpaste is sufficient for the majority of patients in Denmark. Children who do not follow this recommendation or others who cannot because of other conditions such as xerostomia and mental or physical handicap may require other methods of fluoride therapy such as fluoride mouthrinses or topical applications of fluorides.

Litteratur

1. Ekstrand J, Ehrnebo M. Absorption of fluoride from fluoride dentifrices. *Caries Res* 1980; 14: 96-102.
2. Ekstrand J, Ehrnebo M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. *Europ J Clin Pharmacol* 1979; 16: 211-5.
3. Larsen MJ, Thorsen A. A comparison of some effects of fluoride on apatite formation in vitro and in vivo. *Calcif Tiss Int* 1984; 36: 690-6.
4. Richards A, Mosekilde Li, Søgaard CH. Normal age related changes in vertebral trabecular bone – relation to bone quality. *Bone* 1994; 15: 21-6.
5. Søgaard CH, Mosekilde Li, Richards A, Mosekilde Le. Tab af trabekulær knoglestyrke og knoglekvalitet efter fem års fluorid-behandling for osteoporose. *Ugeskr Læger* 1995; 157: 2004-8.
6. Larsen MJ, Fejerskov O, Jensen SJ. Effects of fluoride, calcium, and phosphate administration on mineralization in rats. *Calcif Tiss Int* 1980; 31: 225-30.
7. Larsen MJ, Jensen SJ. Inactivation of hydrofluoric acid by solutions intended for gastric lavage. *Pharmacol Toxicol* 1990; 5: 447-8.
8. Roholm K. Fluorine intoxication. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag; 1937.
9. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1978; 6: 315-28.
10. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1996.
11. Larsen MJ, Kirkegård E, Poulsen S. Patterns of dental fluorosis in a European country in relation to the fluoride concentration of drinking water. *J Dent Res* 1987; 66: 10-2.
12. Larsen MJ. Nyere aspekter i dental fluorose i Danmark. Göteborg: Nordiska Hälsovårdshögskolan; 1995.
13. Richards A, Fejerskov O, Bælum V. Enamel fluoride in relation to severity of human dental fluorosis. *Adv Dent Res* 1989; 3: 147-53.
14. Pearce EIF, Coote GE, Larsen MJ. The distribution of fluoride in carious human enamel. *J Dent Res* 1995; 74: 1775-82.
15. Richards A, Fejerskov O, Larsen MJ. Fluoride concentrations in dentifrices in relation to efficacy, side effects and salivary clearance. In: Embery G, Rølla G, editors. Clinical and biological aspects of dentifrices. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 73-90.
16. Larsen MJ, Nyvad B. Enamel erosion by some soft drinks and orange juices relative to their pH, buffering effect and contents of calcium phosphate. *Caries Res* 1999; 33: 81-7.
17. Larsen MJ. Dental erosion and fluoride. *Caries Res* 1999; 33: 326, Abstract No. 132.
18. Poulsen S, Kirkegaard E, Bangsbo G, Bro K. Caries clinical trial of fluoride rinses in a Danish public child dental service. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12: 283-7.

Forfattere

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

Alan Richards, lektor, lic.odont.

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