

Kariesprävention mit oder ohne Fluorid – eine In-situ-Studie

Wie verhält sich eine fluoridfreie, nanohydroxylapatithaltige Zahnpasta bei Schmelz bzw. Dentin im Vergleich zu einer fluoridfreien Zahnpasta? Wie verhalten sich gesunde Zahnoberflächen und Zahnoberflächen mit unterschiedlich tiefen Kariesläsionen in Bezug auf verschiedene Fluoridkonzentrationen in Zahnpasten? Diesen beiden Fragen wurde in einer In-situ-Studie unter klinisch ähnlichen Bedingungen nachgegangen.

Einleitung

In der Zahnmedizin wird zunehmend der Einsatz von nanokristallinem Hydroxylapatit in Mundhygieneartikeln und die kariespräventive Wirkung untersucht. In Bezug auf die Zahnhartsubstanz ist insbesondere nanokristalliner Hydroxylapatit von Bedeutung. Es handelt sich dabei um biokompatible und bioaktive Kalzium-Phosphatverbindungen, die in der Morphologie und Kristallstruktur eine Ähnlichkeit mit den Hydroxylapatitkristallen des Zahnschmelzes haben und in der Theorie im biomimetischen Sinne zu einer Reparatur von Kariesläsionen beitragen sollen (Enax & Eppele, 2018; Hannig & Hannig, 2010; Vandiver et al., 2005). Bisher konnte in einigen In-vitro-Studien (Hannig & Hannig, 2012; Huang et al., 2011; Huang et al., 2009) und einer In-situ-Studie (Najibfard et al., 2011) die remineralisierende Wirkung dieser fluoridfreien Alternative an kariösen Schmelzläsionen untersucht werden. Für Dentinproben konnte bisher in einer In-vitro-Studie ein remineralisierender Effekt beobachtet werden, wobei diese Beobachtung ausschließlich unter remineralisierenden Bedingungen erfolgte (Tschoppe et al., 2011). In vitro verursachte eine Zahnpasta mit Nanohydroxylapatit (nHA) eine Mineralzunahme im Zahnschmelz, die sich aber nicht signifikant von einer aminfluoridhaltigen Zahnpasta (1.450 ppm F-) unterschied (Tschoppe et al., 2011). Zudem konnte in situ kein signifikanter Unterschied in der Mineralzunahme zwischen einer Zahnpasta mit Nanohydroxylapatit (nHA) und einer mit Natriumfluorid (NaF) (1.100 ppm F-) beobachtet werden (Najibfard et al., 2011).

Allerdings wurden sowohl die In-vitro- als auch die In-situ-Studie unter Bedingungen durchgeführt, in denen selbst die Kontrollgruppen eine Netto-Remineralisierung aufwiesen. Um die kariesprophylaktische Wirksamkeit einer Zahnpasta angemessen zu bewerten, ist jedoch eine Untersuchung unter demineralisierenden Bedingungen erforderlich. In Bezug auf die antikariogene Wirkung von fluoridfreien nHA-haltigen Produkten fanden unter diesen Bedingungen bisher keine Untersuchungen statt.

Hinsichtlich der zweiten Fragestellung wurde vor Studienbeginn lediglich der Einfluss von niedrigen und tiefen Schmelzläsionen auf die Remineralisationseigenschaften in einer netto-remineralisierenden pH-Cycling-Studie (Wierichs et al., 2018) und einer netto-demineralisierenden In-situ-Studie (Wierichs et al., 2016) untersucht. Die radiologischen Auswertungen der Proben ergaben, dass unter remineralisierenden Bedingungen Schmelzproben mit einer tiefen Läsion einsetzbar sind und unter demineralisierenden Bedingungen Schmelzproben mit einer niedrigen Läsion besser geeignet zu sein scheinen, um zum Beispiel eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Mineralisationseffekte und verschiedenen Fluoridkonzentrationen beobachten zu können. Allerdings wurde bislang weder unter klinischen noch klinisch ähnlichen Bedingungen untersucht, ob für Mineralisationseffekte im Dentin die gleichen Rahmenbedingungen beachtet werden sollten, um z. B. Dosis-Wirkungs-Beziehungen leichter darstellen zu können oder um die antikariogene Wirkung zu untersuchen.

Das Ziel dieser randomisierten In-situ-Kreuzstudie war es, die antikariogene Wirkung sowie die re- und demineralisierenden Effekte einer fluoridfreien, nanohydroxylapatithaltigen Zahnpasta mit der von fluoridfreien, normal fluoridhaltigen und hochfluoridhaltigen Zahnpasten an bovinen Schmelz- und Dentinproben unter klinisch ähnlichen Bedingungen zu untersuchen.

Studienaufbau

In dieser doppelblinden, randomisierten In-situ-Kreuzstudie wurden für 20 Probanden, die ihre Zustimmung zur Teilnahme gegeben hatten (Registernummer der Studie: DRKS00011653), intraorale Unterkieferapparaturen angefertigt (siehe Abbildung 1). Jede Seite der Apparatur enthielt eine bovine Schmelz- und zwei bovine Dentinproben, die 1 mm unter einem Kunststoffnetz in das Kunststofffenster eingelassen waren, um plaquebedeckte Zahnflächen zu simulieren, wie zuvor beschrieben (Schirrmeyer et al., 2007). Die Schmelz- und Dentinproben umfassten jeweils eine gesunde Oberfläche und eine (tiefe oder niedrige) demineralisierte Läsion. Die 20 Probanden trugen die intraorale Apparatur für vier Perioden, je vier Wochen lang, wobei die Tragezeit nur während der Mahlzeiten und der Mundhygiene unterbrochen wurde.

Die Probanden verwendeten die folgenden Zahnpasten in unterschiedlichen Reihenfolgen:

- nHA₀: fluoridfreie, nanohydroxylapatithaltige Zahnpasta, Biorepair Zahncreme [Testgruppe]



Abbildung 1: Design der intraoralen Apparatur. Auf beiden Seiten wurde 1 mm vertieft in das Kunststofffenster unter einem Kunststoffnetz je eine bovine Schmelz- und zwei bovine Dentinproben eingebracht, sodass plaquebedeckte Zahnflächen simuliert wurden.

- NaF₀: fluoridfreie Zahnpasta (0 ppm F), Lavera Basis Sensitiv Zahncreme [Negativkontrolle]
- NaF₁₁₀₀: NaF-Zahnpasta (1.100 ppm F), Crest Cavity Protection [Standardtherapie]
- NaF₅₀₀₀: NaF-Zahnpasta (5.000 ppm F), Colgate Duraphat 5.000 ppm Fluoride Toothpaste [Positivkontrolle]

Zweimal täglich (morgens und abends) wurde nach 30 Sekunden Zähneputzen mit der jeweiligen Zahnpasta ein Teil der entstandenen Speichel-Zahnpasta-Mischung für zwei Minuten extraoral auf die Proben aufgetragen. Die Teilnehmer folgten einer fluoridarmen Ernährung und verwendeten fluoridfreies Salz für den Hausgebrauch. Zusätzlich wurden die Apparaturen dreimal täglich für 40 Minuten in eine 10-prozentige Zuckerlösung gelegt, um eine Demineralisierung zu ermöglichen und die Hauptmahlzeiten zu simulieren. Vor und nach jeder Periode wurden die Proben hinsichtlich des Mineralgewinns und -verlusts mittels densitometrischer Analyse (transversale Mikroradiographie) in vitro ausgewertet.

Ergebnisse

Unabhängig von der Zahnhartsubstanz (Schmelz bzw. Dentin) sowie unter De- und Remineralisationsbedingungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Mineralverlustveränderung ($\Delta\Delta Z$) zwischen der Anwendung einer fluoridfreien, nanohydroxylapa-

tithaltigen Zahnpasta (Testgruppe, nHA₀) und einer fluoridfreien Zahnpasta (Negativkontrolle, NaF₀) (Abbildung 2). Allerdings zeigten beide fluoridfreien Zahnpasten eine signifikant schlechtere demineralisationshemmende Wirkung als die normal fluoridhaltige Zahnpasta.

Bei der Anwendung der beiden fluoridfreien Zahnpasten (NaF₀ und nHA₀), von denen eine Nanohydroxylapatit enthielt, zeigten die gesunden und niedrig demineralisierten Zahnoberflächen eine höhere (weitere) Demineralisierung auf als die hoch demineralisierten Oberflächen der Schmelz- und Dentinproben, wohingegen die beiden fluoridhaltigen Zahnpasten (NaF₁₁₀₀ und NaF₅₀₀₀) eine stärkere Remineralisierung bei den tiefen Kariesläsionen bewirkten (Abbildung 3).

Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte unabhängig von der Zahnhartsubstanz (Schmelz bzw. Dentin) sowie unter De- und Remineralisationsbedingungen kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit einer fluoridfreien, nanohydroxylapatithaltigen Zahnpasta (nHA₀) und der Negativkontrolle (NaF₀) in der Veränderung des Mineralgehaltes und der Läsionstiefe festgestellt werden. Darüber hinaus führten beide fluoridfreien Zahnpasten während der In-situ-Perioden zu einem deutlich erhöhten Verlust von Mineralien im

Vergleich zur normalen fluoridhaltigen Zahnpasta.

Dieses Ergebnis wurde ebenfalls in einer In-vitro-Studie unter demineralisierenden Bedingungen beobachtet (Esteves-Oliveira et al., 2017), in welcher Schmelzproben unter anderem mit einer nanohydroxylapatithaltigen und einer fluoridfreien Zahnpasta behandelt wurden. Im Gegensatz dazu wurde in vitro unter remineralisierenden Bedingungen bei nanohydroxylapatithaltiger Zahnpasta ein tendenziell erhöhtes Remineralisationsvermögen bei Schmelzproben und ein signifikant erhöhtes bei Dentinproben im Vergleich zu einer fluoridhaltigen Zahnpasta beobachtet (Tschoppe et al., 2011).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die remineralisierenden Eigenschaften des fluoridfreien Nanohydroxylapatits insbesondere auf das Studiendesign mit einer wahrscheinlich ausschließlich remineralisierenden Bedingung zurückzuführen sind. Denn unter demineralisierenden Bedingungen konnten sowohl in vitro als auch in situ keine remineralisierenden Effekte beobachtet werden.

Ein weiterer Grund, weshalb kein signifikanter Unterschied in der Wirkung zwischen der NaF₀- und der nHA₀-Zahnpasta beobachtet werden konnte, könnte der neutrale pH-Wert der nanohydroxylapatithaltigen Zahnpasta (pH = 8,2) sein. Fluoridhaltige Zahnpasten weisen teilweise neben dem Fluoridgehalt auch

Fortbildung

einen leicht sauren pH-Wert auf und bewirken somit eine Demineralisierung der Zahnoberfläche (Buzalaf et al., 2011). Diese leichte Demineralisierung ist erwünscht, um eine initiale Auflösung des Minerals im Schmelz herbeizuführen. Dadurch werden unter anderem Calcium-Ionen freigesetzt, die sich anschließend mit den applizierten Stoffen (z. B. Fluoriden) zu einem Präzipitat aus Calciumfluorid verbinden (Buzalaf et al., 2011; Rolla, 1988). In einer durchgeführten Studie wurde diese initiale Demineralisierung gefördert, indem der pH-Wert einer nanokristallhaltigen Zink-Carbonat-Hydroxylapatitlösung von 7 auf 4 gesenkt wurde. Die Ergebnisse zeigten einen dreifachen Anstieg des Schmelzmineralzuwachses im Vergleich zur identischen Lösung mit einem pH-Wert von 7 (Huang et al., 2011). Demnach könnte man spekulieren, dass eine nanokristallhaltige Zink-Carbonat-Hydroxylapatit-Zahnpasta mit einem niedrigeren pH-Wert auch unter demineralisierenden Bedingungen einen weiteren Mineralverlust verhindern könnte und ein Unterschied zu einer fluoridfreien Zahnpasta beobachtet werden könnte. Die tatsächliche antikariogene Wirkung von fluoridfreiem nanokristallinem Hydroxylapatit mit niedrigem pH-Wert müsste allerdings in weiteren In-vitro- und In-situ-Studien untersucht werden.

Der Ausgangszustand einer bovinen Dentinprobe stand im direkten Zusammenhang mit den Re- und Demineralisierungseigenschaften. Genauso wie Schmelzproben tendierten in dieser Studie gesunde und niedrig demineralisierte Dentinoberflächen unter demineralisierenden Bedingungen mehr zu demineralisieren und hoch demineralisierte Dentinläsionen unter remineralisierenden Bedingungen mehr zu remineralisieren.

Die aufgeführten Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer vorherigen In-vitro-Studie bezüglich der re- und demineralisierenden Eigenschaften von

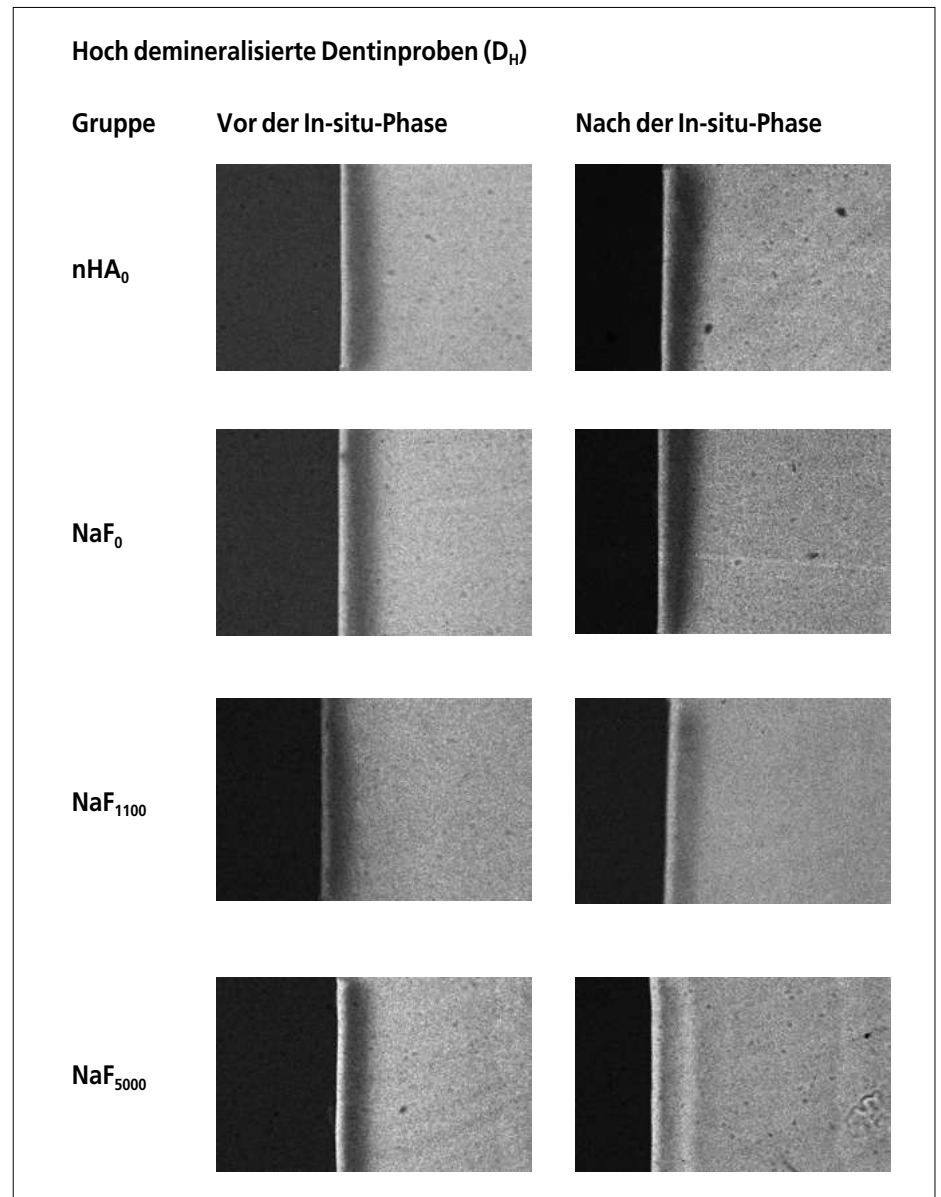


Abbildung 2: Repräsentative Bilder der transversalen Mikroradiographie von tiefen Dentinläsionen vor und nach dem Tragen in der Apparatur (In-situ-Phase)

bovinen Dentinproben mit unterschiedlichen Läsionstiefen überein (Lippert et al., 2015). Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass die Re- und Demineralisierungseigenschaften von der Ausgangssituation der Probe abhängen und einerseits Proben in Abhängigkeit von dem in dem Modell erzeugten Bedingungen (Netto- De- oder -Remineralisation) ausgewählt werden sollten und andererseits nicht nur die erzeugten Modellbedingungen, sondern auch die genutzten Probenausgangssituationen

bei der Interpretation von Studienergebnissen berücksichtigt werden müssen.

Fazit

Die vorliegende In-situ-Studie zeigte, dass eine fluoridfreie Zahnpasta mit Nanohydroxylapatit im Vergleich zu einer fluoridfreien Zahnpasta keine erhöhte antikariogene Wirkung aufweist, wobei beide fluoridfreien Zahnpasten die Kariesentstehung und -progression nicht verhindern konnten. Zudem wurde

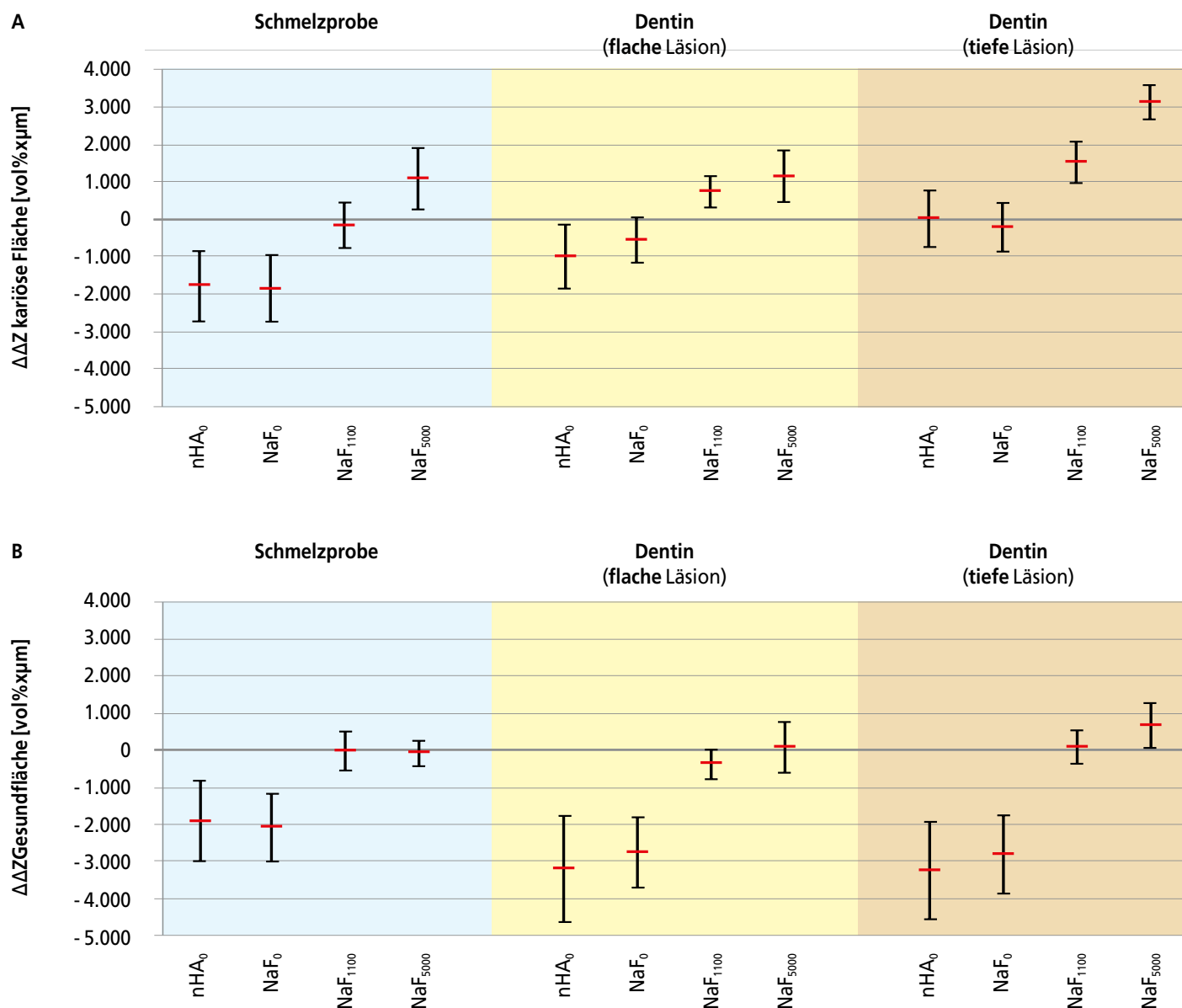


Abbildung 3: Mittelwerte mit Konfidenzintervallen (95%) der Veränderungen im Mineralgehalt für kariöses Dentin und Schmelz (A) und deren jeweiligen Gesundflächen (B). Bei den Gesundflächen verhinderte die Nutzung einer fluoridierten Zahnpasta eine Kariesentstehung nahezu vollständig. Die untersuchten Zahnpasten: nHA₀ – fluoridfreie, nanohydroxylapatithaltige Zahnpasta, Biorepair Zahncreme (Testgruppe), NaF₀ – fluoridfreie Zahnpasta (0 ppm F), Lavera Basis Sensitiv Zahncreme (Negativkontrolle), NaF₁₁₀₀ – NaF-Zahnpasta (1.100 ppm F), Crest Cavity Protection (Standardtherapie), NaF₅₀₀₀ – NaF-Zahnpasta (5.000 ppm F), Colgate Duraphat 5.000 ppm Fluoride Toothpaste (Positivkontrolle).

gezeigt, dass die Re- und Demineralisierungseigenschaften der Zahnhartsubstanz von der Ausgangssituation der Zahnhartsubstanzoberfläche abhängen.

Anmerkung

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf der Doktorarbeit mit dem Titel „Einfluss von fluoridfreien, nanohydroxylapatithaltigen und fluoridierten

Zahnpasten auf die Re- und Demineralisierungseigenschaften von Dentin und Schmelz in situ“ und sind bereits in der Veröffentlichung „Re- and demineralization characteristics of dentin depending on fluoride application and baseline characteristics in situ“ veröffentlicht worden (Wierichs et al., 2020).

Dr. Julia Musiol^{1,2}
Prof. Dr. Hendrik Meyer-Lückel²

Prof. Dr. Richard Johannes Wierichs²

¹ Private Zahnarztpraxis, Antibes, Frankreich
² Klinik für Zahnerhaltung, Präventiv- und Kinderzahnmedizin,
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern, Schweiz

Dr. Julia Musiol, Zahnarztpraxis
8 Avenue de l'Illette, 06600 Antibes,
Frankreich
E-Mail: contact@drmusiol.fr

Literaturverzeichnis unter
www.zahnaerzte-in-sachsen.de

Fachbeitrag**„Kariesprävention mit oder ohne Fluorid – eine In-situ-Studie“
von Dr. Julia Musiol, Prof. Dr. Hendrik Meyer-Lückel und
Prof. Dr. Richard Johannes Wierichs**

1. Buzalaf, Pessan, Honorio, & Ten Cate. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*, 22, 97-114.
2. Enax, & Epple. (2018). Synthetic Hydroxyapatite as a Biomimetic Oral Care Agent. *Oral Health Prev Dent*, 16(1), 7-19.
3. Esteves-Oliveira, Santos, Meyer-Lueckel, Wierichs, & Rodrigues. (2017). Caries-preventive effect of anti-erosive and nano-hydroxyapatite-containing toothpastes in vitro. *Clin Oral Investig*, 21(1), 291-300.
4. Hannig, & Hannig. (2010). Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol*, 5(8), 565-569.
5. Hannig, & Hannig. (2012). Nanotechnology and its role in caries therapy. *Adv Dent Res*, 24(2), 53-57.
6. Huang, Gao, Cheng, & Yu. (2011). Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Res*, 45(5), 460-468.
7. Huang, Gao, & Yu. (2009). Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater*, 4(3), 034104.
8. Lippert, Churchley, & Lynch. (2015). Effect of Lesion Baseline Severity and Mineral Distribution on Remineralization and Progression of Human and Bovine Dentin Caries Lesions. *Caries Res*, 49(5), 467-476.
9. Najibfard, Ramalingam, Chedjieu, & Amaechi. (2011). Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent*, 22(5), 139-143.
10. Rolla. (1988). On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride. *Acta Odontol Scand*, 46(6), 341-345.
11. Schirrmester, Seger, Altenburger, Lussi, & Hellwig. (2007). Effects of various forms of calcium added to chewing gum on initial enamel carious lesions in situ. *Caries Res*, 41(2), 108-114.
12. Tschoppe, Zandim, Martus, & Kielbassa. (2011). Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent*, 39(6), 430-437.
13. Vandiver, Dean, Patel, Bonfield, & Ortiz. (2005). Nanoscale variation in surface charge of synthetic hydroxyapatite detected by chemically and spatially specific high-resolution force spectroscopy. *Biomaterials*, 26(3), 271-283.
14. Wierichs, Lausch, Meyer-Lueckel, & Esteves-Oliveira. (2016). Re- and Demineralization Characteristics of Enamel Depending on Baseline Mineral Loss and Lesion Depth in situ. *Caries Res*, 50(2), 141-150.

15. Wierichs, Musiol, Erdwey, Esteves-Oliveira, Apel, & Meyer-Lueckel. (2020). Re- and demineralization characteristics of dentin depending on fluoride application and baseline characteristics in situ. *J Dent*, 103305.
16. Wierichs, Westphal, Lausch, Meyer-Lueckel, & Esteves-Oliveira. (2018). Influence of highly concentrated fluoride dentifrices on remineralization characteristics of enamel in vitro. *Clin Oral Investig*, 22(6), 2325-2334.