



SBU Alert-rapport. Rapporten är tidigare publicerad på SBU:s webbplats den 26 mars 2015.

Arginin för att förebygga karies

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har undersökt den kariesförebyggande effekten av att tillföra arginin i tandvårdsprodukter. Denna SBU-rapport visar att de studier som finns brister i kvalitet, vilket gör att man inte kan avgöra nyttan med arginin i tandkräm.

Projektgrupp:

SBU

Pernilla Östlund, projektledare.

E-post: registrator@sbu.se

Sofia Tranæus, biträdande projektledare.

Agneta Brolund, litteraturspecialist.

Anna Attergren Granath, projektadministratör.

Laura Lintamo, utredare.

Thomas Davidson, hälsoekonom.

HTA-O*

Álfheiður Ástvaldsdóttir, universitets-

adjunkt, ötdl, Karolinska institutet.

Aron Naimi-Akbar,

universitetsadjunkt, Karolinska institutet.

Granskare

Ivar Espelid, professor, universitetet i Oslo.

Peter Lingström,

professor, ötdl, Göteborgs universitet.

*HTA-O är en nystartad HTA-enhet inom området odontologi vid Malmö högskola.

PROBLEMBESKRIVNING

Karies är en kronisk sjukdom som man kan drabbas av under hela livet, som utan behandling ger upphov till smärta och kan leda till tandförlust. Kariesprocessen är för det mesta långsam, men utan lämplig behandling kan den fortsätta tills tanden är förstörd. Hos barn är karies en av de vanligaste sjukdomarna.

Kariesskadans utveckling är resultatet av ett komplicerat samspel mellan många faktorer. Tandernas alla ytor är täckta med en tunn biofilm där bakterier fäster och bildar så kallat dentalt plack. Biofilmens bakterier livnar sig i huvudsak på ämnen i saliven, men de kan även utnyttja sockret i vår kost och omvandla det till syra, främst mjölksyra. En ökad bakteriell aktivitet leder till att pH-värdet sjunker, vilket så småningom leder till upplösning av de kalciumfosfatkristaller som bygger upp tandytan. När sockertillgången minskar avtar syraproduktionen, pH-värdet stiger och en viss återhämtning sker. Tandsubstansen återuppbyggs också delvis av det kalcium och det fosfat som finns kvar i vätskan runt tandkristallerna, så kallad remineralisering (figur 1).

Kariesprocessen kan avstanna i alla stadier under förutsättning att biofilmen på tandytan går att kontrollera. Så fort ett hål bildas på tandytan blir rengöringen svårare och då måste andra behandlingsalternativ övervägas. Begreppet kariesprevention kan betyda både förebyggande åtgärder för att hindra upplösning av tandytan (primär kariesprevention) och behandling av befintliga kariesskador

som inte har utvecklats till ett hål (sekundär kariesprevention). Oftast är det samma typ av metoder som används i båda fallen.

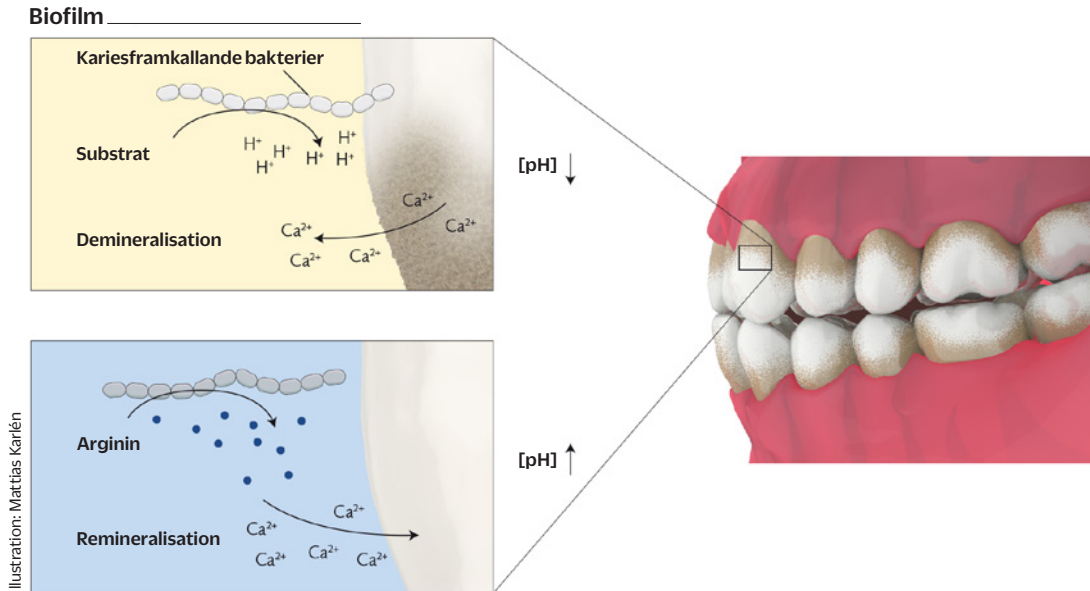
Fluor hjälper till att både förebygga och behandla initiala kariesskador. Gemensamt för alla tandvårdsprodukter som innehåller fluor är att fluor tillförs saliven för att sedan spridas vidare till tänderna och till den orala biofilmen. Det vetenskapliga underlaget för effekten av fluortandkräm utvärderades i SBU-rapporten "Att förebygga karies" (2002), i vilken det konstaterades att det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att daglig tandborstning med fluortandkräm är den mest kostnadseffektiva metoden för att förebygga karies [1]. Fluor som kariesförebyggande medel, och framför allt fluor i tandkräm, har bidragit till en signifikant minskning i förekomsten av karies bland barn och unga vuxna i Sverige.

En nyligen introducerad tillsats till tandkräm och andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor är arginin. Denna utvärdering avser den kariesförebyggande effekten som arginin i tandvårdsprodukter, med fluor, har på incidens och progression av karies, hos både barn och vuxna.

FRÅGOR OCH AVGRÄNSNINGAR

Utvärderingen syftar till att besvara följande frågor:

- Vad är den preventiva effekten, mätt som kariesincidens (DMFT/DMFS), av arginin i fluortandkräm, fluorskölj eller andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor?
- Vad är den preventiva effekten, mätt som kari-



Figur I. Demineralisering och remineralisering av tandvävnad. Den övre figuren visar hur kalcium (Ca^{2+}) försvinner ur tandytan på grund av att de kariesframkallande bakterierna får näring (substrat) och producerar syra (H^+) som leder till att hål bildas. Den nedre figuren visar hur arginin bryts ner av arginolytiska bakterier. Då bildas basiska ammoniakliknande ämnen (prickarna i figuren) som minskar syraproduktionen och leder till ett återupptag av kalcium.

esprogression, av arginin i fluortandkräm, fluor-skölj eller andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor?

- Vilka biverkningar ger arginin som tillsats i fluortandkräm, fluorskölj eller andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor?
- Vad är kostnaden för arginins tilläggseffekt i olika tandvårdsprodukter med fluor och är denna behandling kostnadseffektiv?
- Vilka etiska och sociala aspekter bör beaktas?

BESKRIVNING AV DEN UTVÄRDERADE METODEN

Fluortandkräm med arginin lanserades initialt mot känsliga tandhalsar men marknadsförs numera också i kariesförebyggande syfte. Arginin är en aminosyra som finns naturligt i en rad olika livsmedel. Arginin förekommer även naturligt i saliven och fungerar som ett prebiotika genom att det metaboliseras av arginolytiska bakterier. Då bildas basiska ammoniakliknande ämnen, som bidrar till att lokalt öka pH-värdet i den orala biofilmen, vilka i sin tur motverkar den sura miljö som gynnar tillväxten av syratåliga bakterier (figur I). Genom att tillsätta arginin i tandkräm kan detta naturliga skydd mot karies eventuellt förbättras.

MÅLGRUPP

Allmänheten är den huvudsakliga målgruppen för denna rapport eftersom den rör egenvård av munhålan. Ytterligare målgrupper för rapporten är tandvårdspersonal och annan vårdpersonal.

RESULTAT AV LITTERATURGRANSKNINGEN

Sju studier uppfyllde inklusionskriterierna och kvalitetsgranskades. Av dessa handlade fem studier om barn [5–9] och två studier om vuxna [10, 11]. De två studier som undersökte åtgärdens effekt på vuxna bedömdes båda vara av låg kvalitet, vilket ledde till att ingen fortsatt analys av behandlingens effekter på vuxna kunde göras. Av de fem studier som avsåg barn var fyra av medelhög kvalitet och en av låg kva-

Fakta 1. Antimikrobiella tillsatser i tandvårdsprodukter

Förutom fluor används även antimikrobiella medel i kariesförebyggande syfte. Målsättningen med antimikrobiell behandling är att minska antalet kariesframkallande bakterier i munhålan och därmed ändra bakteriefloras sammansättning i biofilmen.

Det vanligaste antibakteriella medlet är klorhexidin, som används i lösning, som lack eller i gelform. Triklosan och xylitol är andra exempel, som förekommer bland annat som tillsats i tandkräm. Probiotiska bakteriestammar har även använts i samma syfte.

Det vetenskapliga underlaget för den kariesförebyggande effekten av antimikrobiell behandling med klorhexidin och triklosan utvärderades i SBU-rapporten om karies [1]. För behandling med klor-

hexidin fanns det ett motsägande vetenskapligt underlag för kariesförebyggande effekter, och triklosan i tandkräm är otillräckligt undersökt i vetenskapliga studier. Studier som har tillkommit efter SBU:s utvärdering och refereras till Nationella riktlinjer för vuxentandvård från 2012, visar fortfarande motsägande resultat för klorhexidin [2]. Xylitol tillsatt till fluortandkräm har inte någon kariesförebyggande tilläggseffekt. I en nyligen publicerad systematisk genomgång av litteraturen har den kariesförebyggande effekten av probiotiska bakterier också utvärderats. Användning av probiotiska bakterier minskade antalet streptokocker, men det vetenskapliga underlaget för den kariesförebyggande effekten är ännu oklar [3].

**Tabell 1. Frågor enligt PICO-modellen**

P	Barn (med primära tänder): låg respektive hög kariesrisk Barn och ungdomar (med permanenta tänder): låg respektive hög kariesrisk Vuxna: låg respektive hög kariesrisk Äldre: låg respektive hög kariesrisk (≥ 75 år)
I	Arginin i tandkräm, munskölj eller andra tandvårdsprodukter med fluor
C	Tandkräm, munskölj eller andra tandvårdsprodukter med fluor
O	<ol style="list-style-type: none"> Kariesincidens (primärprevention) mätt som DMFT/DMFS (eller måttets komponenter var för sig) för primära tänder: <ol style="list-style-type: none"> Primärt utfallsmått: mätt med klinisk, bilddiagnostisk eller annan diagnos (t ex ECM, FOTI eller motsvarande diagnostisk metod) Sekundärt utfallsmått: mätt med QLF Kariesincidens (primärprevention) mätt som DMFT/DMFS (eller måttets komponenter var för sig) för permanenta tänder: <ol style="list-style-type: none"> Primärt utfallsmått: mätt med klinisk, bilddiagnostisk eller annan diagnos (t ex ECM, FOTI eller motsvarande diagnostisk metod) Sekundärt utfallsmått: mätt med QLF Kariesprogression (sekundärprevention) i enskilda angrepp för permanenta tänder: <ol style="list-style-type: none"> Primärt effektmått: mätt med klinisk, bilddiagnostisk eller annan diagnos (t ex ECM, FOTI eller motsvarande diagnostisk metod) Sekundärt effektmått: mätt med QLF Livskvalitet mätt med OHIP eller GOHAI
S	RCT (inklusive <i>in situ</i> -studier)

Övriga kriterier

Behandlingstid (högriskgrupper inom parentes)	Klinisk diagnos Bilddiagnostisk diagnos Annan diagnosmetod (ECM, FOTI)	≥ 2 år (≥ 6 månader)
	QLF	≥ 2 månader (≥ 2 månader)
Exklusionskriterium	Studier med "split mouth"-design	

C = Kontroll (engelska control); **DMFT/DMFS** = Decayed missed and filled teeth/decayed missed and filled surfaces (permanenta tänder); **ECM** = Electronic caries measurement; **FOTI** = Digital imaging fibre optic transillumination; **GOHAI** = Geriatric oral health assessment index; **I** = Intervention; **O** = Effektmått (engelska outcome); **OHIP** = Oral health impact profile; **P** = Population; **QLF** = Quantitative light-induced fluorescence; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **S** = Studietyp som inkluderas

litet. I tre av de fyra studierna av medelhög kvalitet, på vilka de evidensgraderade resultaten är baserade, mättes kariesprogression med QLF (se Fakta 2), medan man i den fjärde studien mätte kariesincidens med DMFT/DMFS (tabell 2*). Det som i huvudsak skilde studierna på vuxna från de på barn var att mätmetoderna för utfallet i vuxenstudierna inte var validerade och att de hade en högre risk för systematiska fel (bias).

I alla de fyra studierna av medelhög kvalitet var interventionen fluortandkräm (1450 ppm, parts per million, fluor) i kombination med arginin (1,5 %), medan kontrollbehandlingen var fluortandkräm (1450 ppm fluor) (tabell 2). I de fall där författarna till studierna beskrivit mer utförligt vilka komponenter som ingått i tandkrämen redovisas det också i tabellen (tabell 2).

KARIESINCIDENS**Evidensgraderade resultat**

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (en

studie) för att bedöma om arginin, som tillsats i fluortandkräm, har någon kariesförebyggande effekt hos barn, mätt som kariesincidens (DMFT/DMFS) (⊕○○○, se Fakta 3).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (studier saknas) för att bedöma om arginin som tillsats i fluorinnehållande tandvårdsprodukter (utom fluortandkräm) har någon kariesförebyggande effekt hos barn, mätt som kariesincidens (DMFT/DMFS) (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (studier saknas) för att bedöma om arginin som tillsats i fluorinnehållande tandvårdsprodukter har någon kariespreventiv effekt hos vuxna, mätt som kariesincidens (DMFT/DMFS) (⊕○○○).

Resultaten från den enda studien som undersökte kariesincidens presenteras i tabell 3* [8]. Den publicerades 2013, genomfördes i Thailand och hade två års uppföljningstid. Resultaten visar att de barn som använde interventionen (tandkräm med fluor och arginin) hade en mindre ökning av DMFT och

*Tabell 2–6, figur II samt bilaga 1 och 2 återfinns i slutet av denna artikel.

DMFS än de som använde kontrolltandkrämen (tandkräm med fluor). Medelvärde av skillnaden i DMFT-ökning mellan interventionsgrupperna och kontrollgruppen var 0,13, respektive 0,11 tänder. För DMFS var motsvarande skillnad för båda jämförelserna 0,15 tanddytor. Om de här resultaten stämmer skulle det innebära att man behöver behandla ungefär åtta till tio patienter i två år för att rädda en tand och ungefär sju patienter i två år för att rädda en tandyta.

Vid evidensgraderingen (enlig GRADE) blir resultatet otillräckligt vetenskapligt underlag, det vill säga det vetenskapliga läget är fortfarande oklart, eftersom endast en studie har kunnat inkluderas (tabell 4*). För en beskrivning av evidensgradering enligt GRADE hänvisas till SBU:s handbok i utvärdering av medicinska teknologier, kapitel 10 [12].

KARIESPROGRESSION

Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (tre studier med brister i studie kvalitet och bristan-

de överförbarhet) för att bedöma om arginin som tillsats i fluortandkräm har någon kariesförebyggande effekt hos barn, mätt som kariesprogression (⊕○○○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (studier saknas) för att bedöma om arginin som tillsats i fluorinnehållande tandvårdsprodukter (utom fluortandkräm) har någon kariesförebyggande effekt hos barn, mätt som kariesprogression (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (studier saknas) för att bedöma om arginin som tillsats i fluorinnehållande tandvårdsprodukter har någon förebyggande effekt hos vuxna, mätt som kariesprogression (⊕○○○).

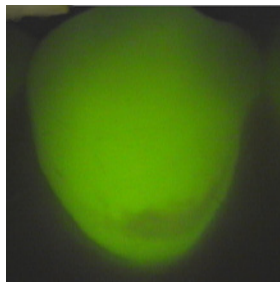
En sammanfattning av resultaten för kariesprogression presenteras i tabell 5*. De tre studier som

”Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.”

Fakta 2. QLF – kvantitativa light-induced fluorescence

QLF (quantitative light-induced fluorescence) är en metod som är avsedd för identifiering och kvantifiering av kariesangrepp på glattytor (framsidan och baksidan av tanden) och tuggytor i tandens emalj. Fluorescens uppstår när emaljen belyses med ljus av en viss våglängd, vilket i sin tur återsänds. Frisk emalj fluorescerar (återsänder ljus) starkt, medan demineraliserade (urkalkade) områden uppvisar svagare fluorescens. Apparaturen registrerar fluorescensstyrkan från den aktuella ytan med digitalt foto. Utifrån bilden kalkyleras skillnaden i fluorescensstyrka mellan frisk och demineraliserad emalj. Detta ger information om angreppets omfattning, både dess djup och area.

Källa: Sofia Tranæus



Ett initialt kariesangrepp på tandens buckala yta framstår som en mörk fläck jämfört med den starkt fluorescerande friska emaljen runt om.

Apparaturens validitet och reliabilitet utvärderades i SBU-rapporten ”Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling” från 2007 [4]. I rapporten konstaterades att, trots ett flertal studier, det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att man kunna dra slutsatser om kariesdiagnostik med ljusinducerad fluorescens (QLF) är tillförlitligt eller inte. En förklaring till detta tros vara att QLF-metoden i första hand är avsedd för forskning, till exempel för utvärdering av förändringar i emaljens mineralinnehåll under och efter kariesförebyggande behandling.

Fakta 3. Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer (påverkansfaktorer), det vill säga studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, till exempel dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt**

underlag (⊕⊕⊕⊕).

Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har starkt vetenskapligt stöd.

- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer bedöms ha måttligt starkt vetenskapligt stöd.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har begränsat vetenskapligt stöd.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas*, tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid.

Slutsatser innebär att man gör en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

*SBU:s bedömning är generellt att enbart en studie av begränsad omfattning är otillräcklig för att utgöra evidens.



Tabell 7. Metodologisk bedömning av inkluderade studier

Studie	Selektionsbias	Behandlingsbias	Bedömningsbias	Bortfallsbias	Rapporteringsbias	Intressekonfliktbias	Sammanfattande bedömning
Yin et al [5], 2013	●	●	●	●	●	●	●
Srisilapanan et al [6], 2013	●	●	●	●	●	●	●
Yin et al [7], 2013	●	●	●	●	●	●	●
Kraivaphan et al [8], 2013	●	●	●	●	●	●	●

● = låg risk; ● = medelhög risk; ● = hög risk

”Representanter med tydliga jävsförbindelser var ... aktivt delaktiga i varje del av studiernas genomförande.”

hade kariesprogression som utfall hade en uppföljningstid på sex månader och publicerades 2013. Två studier var genomförda i Kina [5, 7] och en i Thailand [6]. En metaanalys av resultaten visar en positiv effekt av interventionen, med en större minskning i fluorescensskillnad mellan kariesangrepp och omkringliggande tandsubstans i interventionsgruppen, jämfört med kontrollgruppen (skillnad i medelvärde $-4,67$, 95% KI, $-6,34$ till $-3,01$) (figur II*). Det innebär att kariesangreppen i högre grad har remineraliserats i interventionsgruppen.

Vid evidensgraderingen (enligt GRADE) har ett poäng dragits av för studie kvaliteten (risk of bias) och två poäng för överförbarhet (indirectness) (tabell 6*). Ingen av studierna hade ett i förväg publicerat studieprotokoll och randomiseringsprocessen i de inkluderade studierna var knapphändert beskriven. Representanter med tydliga jävsförbindelser var också aktivt delaktiga i varje del av studiernas genomförande (tabell 7). Detta har sammantaget lett till ett poängavdrag för studie kvaliteten.

I studierna har effektmåttet kariesprogression mätts med QLF, som endast mäter förändringar i emalj (sekundärt effektmått), vilket drar ner överförbarheten. Slutligen är studiepopulationen inte generaliserbar för svensk tandvård.

KOMPLIKATIONER OCH BIVERKNINGAR

Evidensgraderat resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma eventuella biverkningar av arginin som tillsats i tandvårdsprodukter, med eller utan fluor (⊕○○○).

Inga biverkningar rapporterades i någon av de inkluderade studierna.

RELATION TILL ANDRA METODER

Tandkräm med fluor rekommenderas normalt som grundåtgärd för att förebygga karies för alla, oavsett ålder och risk för karies. Fluor i tandkräm introducerades i Sverige på 1960-talet och i dag innehåller i princip alla tandkrämer på marknaden fluor.

Mängden fluor i de olika tandkrämerna på marknaden varierar från 250 upp till 5000 ppm och i SBU:s vetenskapliga granskning ”Att förebygga karies” (2002) konstaterades att den kariesförebyggande effekten av fluor är dosberoende. Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att tandkräm med 1500 ppm ger bättre effekt än tandkräm med 1000 ppm [1].

EKONOMISKA ASPEKTER

För en mer ingående beskrivning av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i det här avsnittet hänvisas till SBU:s handbok i utvärdering av medicinska teknologier, kapitel 11 [12].

Kostnad

En prisjämförelse av lägsta ordinarie pris (www.badrumshyllan.se, 2014-12-04) visar att fluortandkräm med arginin (1,5%) kostar 23 kronor för en tub om 75 ml (Colgate Maximum Protection Caries, 75 ml), medan tandkräm utan arginin kostar 19 kronor för en tub om 100 ml (Colgate Whitening, 100 ml). Omräknat till 100 ml blir den extra kostnaden för tillägg av arginin knappt 12 kronor (40 procent högre kostnad). Givet att 100 ml motsvarar en månads förbrukning blir den årliga extrakostnaden för tillägg av arginin (1,5%) ungefär 140 kronor.

Kostnadseffektivitet

För att avgöra om fluortandkräm med arginin (1,5 %) är kostnadseffektiv behöver den extra kostnaden ställas i relation till eventuell effekt. Som tandvården är finansierad i dag är det i allmänhet individen själv som betalar för den förebyggande tandvården. Därmed är den relevanta hälsoekonomiska frågan avseende kostnadseffektiviteten för fluortandkräm med arginin (1,5 %) en fråga för den enskilde: Är min egen betalningsvilja för fluortandkräm med arginin (1,5 %) åtminstone 140 kronor mer per år än för fluortandkräm utan arginin? Om det är aktuellt för samhället att subventionera munhygienprodukter blir det i stället samhällets betalningsvilja och bedömning av kostnadseffektivitet.

tivitet som bör analyseras. Texten nedan är framför allt inriktad på kostnadseffektiviteten utifrån ett samhällsperspektiv.

En systematisk litteratursökning för att identifiera studier som beräknat kostnadseffektivitet resulterade i fem studier, men ingen av dessa uppfyllde inklusionskriterierna.

De fyra kliniska studier [5–8] som uppfyller inklusions- och kvalitetskriterierna i den här rapporten, som följt kariesprogression eller kariesincidens hos barn, visar i genomsnitt på en statistiskt signifikant förbättring av fluortandkräm med arginin (1,5 %) i jämförelse med fluortandkräm. Men studiernas svagheter avseende överförbarhet och kvalitet gör att det vetenskapliga värdet av dessa studier bedömts som otillräckligt (⊕○○○). Eftersom det därmed saknas vetenskapligt stöd för att arginin som tillsats i fluortandkräm har någon effekt blir fluortandkräm med arginin (1,5 %) heller inte kostnadseffektiv (eftersom kostnaden är högre). För vuxna saknades kliniska studier av godtagbar kvalitet, vilket gör att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om arginin som tillsats i fluortandkräm är kostnadseffektivt.

ETISKA ASPEKTER

Som ett stöd för den etiska diskussionen användes SBU:s Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården – En vägledning för att identifiera relevanta etiska frågor, kapitel 12 i SBU:s metodbok [12].

Den aktuella behandlingen har otillräckligt vetenskapligt underlag för att det ska gå att fastslå om det finns någon ytterligare hälsovinna i den dagliga egenvården jämfört med de behandlingar som används i dag. Att göra en etisk utvärdering kopplad till behandlingseffekten är därför inte aktuellt.

De huvudsakliga etiska problem som har identifierats i arbetet med denna rapport har i stället varit kopplade till de inkluderade studierna och forskningen inom det aktuella området. I flera av studierna ingick en kontrollgrupp med barn som fick en behandling (tandkräm utan fluor) som är sämre än den standardbehandling som man redan vet fungerar (tandkräm med fluor). Att ha med en sådan kontrollgrupp bryter mot de grundläggande forskningsetiska principerna. Det är framför allt oetiskt mot studiedeltagarna, men det innebär också ett etiskt problem att satsa omfattande forskningsresurser på att studera frågeställningar som inte behöver besvaras. Man kan alltså säga att det sker en undanrängning av annan forskning, som kunde svara på vetenskapliga frågeställningar där det ännu råder oklarhet.

Samtliga studier som inkluderades, utgår från och har finansierats av samma företag som tillverkar produkten [5–8]. Företagets representanter har även deltagit i varje steg av studiernas genomförande. Detta innebär en stor jävsproblematik. Det behövs inte bara studier av högre kvalitet, utan

”I flera av studierna ingick en kontrollgrupp med barn som fick en behandling ... som är sämre än den standardbehandling som man redan vet fungerar ... Att ha med en sådan kontrollgrupp bryter mot de grundläggande forskningsetiska principerna.”

också studier som är oberoende av ekonomiska intressen.

IDENTIFIERADE KUNSKAPSLUCKOR

Ett flertal vetenskapliga kunskapsluckor har identifierats inom ramen för detta projekt, eftersom ingen av frågorna har kunnat besvaras. Det innebär att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma

- den preventiva effekten, mätt som kariesincidens (DMFT/DMFS)
- den preventiva effekten, mätt som kariesprogression
- biverkningar av arginin i fluortandkräm, fluorskölj eller andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor.

PÅGÅENDE STUDIER

Inga pågående studier kunde identifieras i databasen www.clinicaltrials.gov.

METODIK FÖR DEN SYSTEMATISKA LITTERATURGENOMGÅNGEN

Litteratursökning

Litteratursökningen har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och EMBASE till och med april 2014 (Cochrane Library, februari 2014). För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se bilaga 1*. Förutom sökningar i databaser har referenslistor i relevanta arbeten granskats.

Kvalitetsgranskning

I enlighet med SBU:s metodik granskades de abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen av projektets sakkunniga, oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna, beställdes i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna exkluderades (bilaga 2*). Författarna till samtliga studier som ligger till grund för de evidensgraderade resultaten kontaktades angående deras delaktighet i studierna [5–8]. SBU fick information om samtliga medförfattares aktiva deltagande i de olika delarna av studierna (framtagande av manuskript, QLF-bilder, analys av QLF-bilder och statistisk analys).

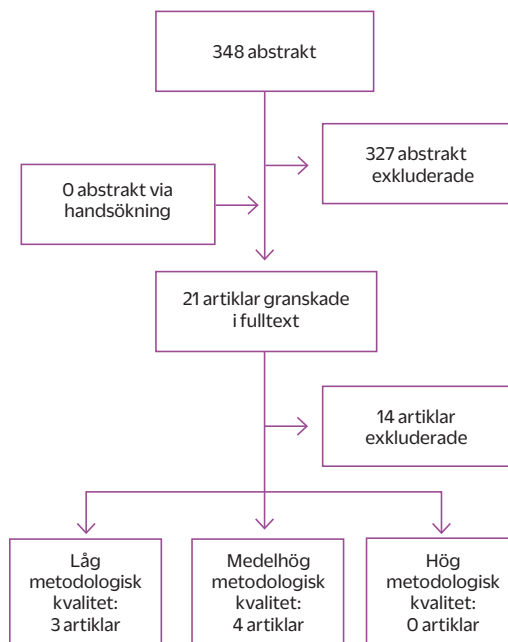
BINDNINGAR OCH JÄV

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och

*Tabell 2–6, figur II samt bilaga 1 och 2 återfinns i slutet av denna artikel.



Figur III. Flödesschema över litteraturgranskning och urval av studier.



jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

INKLUDERADE STUDIER

- Kraivaphan P, et al 2013 [8].
- Srisilapanan P, et al 2013 [6].
- Yin W, et al 2013 [5].
- Yin W, et al 2013 [7].

DISKUSSION

Den här systematiska översikten, som utvärderat effekten av arginin för att förebygga karies, visar att det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att kunna bedöma effekten av arginin för samtliga frågeställningar.

Det finns i nuläget ingen anledning för tandvården att börja rekommendera fluortandkräm med arginin framför fluortandkräm. För att kunna revidera det ställningstagandet skulle det behövas oberoende och bättre genomförda studier. Exempelvis var det i olika stor utsträckning knapphändigt redovisat och åskådliggjort hur randomiseringsprocessen faktiskt hade gått till i de inkluderade studierna [5–8]. Andra allvarliga brister var att ingen av studierna hade ett i förväg publicerat studieprotokoll samt att det fanns representanter med tydliga jävsförbindelser som var delaktiga i varje del av studiernas genomförande.

Flera studier bedömdes också vara av låg kvalitet på grund av dåligt validerade metoder för att klassificera och diagnostisera karies. Studiernas resultat när det gäller kariesprogression utgör även de ett otillräckligt vetenskapligt underlag. Bristande stu-

diekvalitet ledde till ett avdrag på GRADE-skalan och bristen på överförbarhet ledde till två poängs avdrag. Effektmåttet kariesprogression mätt med QLF avser endast förändringar i emalj (sekundärt effektmått) och det drar ner överförbarheten. Studiepopulationen är inte heller den generaliserbar för den svenska tandvården. Det synliggörs tydligt av att man i flera av de inkluderade studierna fick en positiv effekt i kontrollgrupper utan fluortandkräm.

Inga studier som inkluderades i den slutgiltiga resultatredovisningen hade någon annan tandvårdsprodukt än tandkräm som utvärderad behandling.

SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER

Karies är en kronisk och livslång sjukdom som, utan behandling, ger upphov till smärta och kan leda till tandförlust. Tillsats av fluor i tandkräm har bidragit till att förekomsten av karies bland barn och unga vuxna har minskat dramatiskt i Sverige. Daglig tandborstning med fluortandkräm är den mest kostnadseffektiva metoden för att förebygga karies.

En nyligen introducerad tillsats till tandkräm och andra tandvårdsprodukter som innehåller fluor är arginin. Arginin lanserades initialt mot känsliga tandhalsar, men används numera också i kariesförebyggande syfte.

Syftet med den här utvärderingen är att undersöka den kariesförebyggande effekten av att tillföra arginin i tandvårdsprodukter på nya kariesfall och kariesutvecklingen hos barn och vuxna.

Slutsatser

- Vi vet inte om arginin har en kariesförebyggande effekt. Det behövs studier av högre kvalitet och studier som är mindre beroende av ekonomiska intressen. Det finns studier som har undersökt den kariesförebyggande effekten av fluortandkräm med arginin hos barn. Men på grund av bland annat intressekonflikter och svag överförbarhet till svenska förhållanden, kan vi inte uttala oss om arginin har någon kariesförebyggande effekt. Studierna har finansierats av ett och samma företag som tillverkar produkten (fluortandkräm med arginin) och företagets representanter har aktivt deltagit i varje steg av studiernas genomförande. En av metoderna som använts i studierna, Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF) mäter endast förändringar i emalj, vilket är att betrakta som ett sekundärt effektmått. Detta minskar överförbarheten, liksom att studiepopulationen inte är generaliserbar för den svenska tandvården.
- Tandkräm med arginin kostar mer. Fluortandkräm med arginin kostar ungefär 40 procent mer än fluortandkräm utan arginin. För att avgöra om fluortandkräm med arginin är kostnadseffektiv jämfört med fluortandkräm utan arginin, behöver den extra kostnaden ställas i relation till en eventuell extra effekt för att förebygga karies. Ef-

tersom förebyggande tandvård till största delen är egenvård, är det upp till var och en att bedöma vad man som individ är villig att betala.

- Forskningsetiska problem. I flera av de inkluderade studierna ingick en kontrollgrupp av barn som fick behandling med tandkräm utan fluor. Tandkräm utan fluor är sämre än den standardbehandling, tandkräm med fluor, som har en väldokumenterad effekt. Att ha med en sådan kontrollgrupp bryter mot de grundläggande forskningsetiska principerna och kan leda till en

”Fluortandkräm med arginin kostar ungefär 40 procent mer än fluortandkräm utan arginin.”

undantagning av forskning kring denna eller andra relevanta vetenskapliga frågeställningar.

Följande producenter har getts möjlighet att kommentera manus

Colgate-Palmolive Company har fått möjlighet att ta del av och lämna synpunkter på manuset. ●

Läs mer

Hela rapporten (2014-05) finns på www.sbu.se/201405. SBU:s metod beskrivs på www.sbu.se/ metodbok.

Referenser

- SBU. Att förebygga karies. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2002. SBU-rapport nr 161. 2002. <http://www.sbu.se>
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2011 – stöd för styrning och ledning. Hämtat 2015-02-25 från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-5-1>. Riktlinjer 2011-5-1.
- Laleman I, Detailleur V, Slot DE, Slomka V, Quirynen M, Teughels W. Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 1539–52.
- SBU. Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 188. ISBN 978-91-85413-21-8. 2007. <http://www.sbu.se>
- Yin W, Hu DY, Fan X, Feng Y, Zhang YP, Cummins D, 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.
- Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo LR, Zhang YP, 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 Suppl 2: S29–34.
- Yin W, Hu DY, Li X, Fan X, Zhang YP, Pretty IA, 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 Suppl 2: S22–8.
- Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Mateo LR, Ellwood R, Cummins D, 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.
- Acevedo AM, Machado C, Rivera LE, Wolff M, Kleinberg I. The inhibitory effect of an arginine bicarbonate/calcium carbonate CaviStat-containing dentifrice on the development of dental caries in Venezuelan school children. *J Clin Dent* 2005; 16: 63–70.
- Hu DY, Yin W, Li X, Feng Y, Zhang YP, Cummins D, et al. A clinical investigation of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride, as sodium mono-fluorophosphate in a calcium base, on primary root caries. *J Clin Dent* 2013;24 Spec no A: A23–31.
- Souza ML, Cury JA, Tenuta LM, Zhang YP, Mateo LR, Cummins D, Ellwood RP. 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 Suppl 2: S35–41.
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2014.
- Abelson DC, Vratsanos SM, Mandel ID. Modification of dental plaque by arginine-urea to resist pH fall in vivo. *Clin Prev Dent* 1986; 8: 7–10.
- Acevedo AM, Machado C, Wolff MS, Kleinberg I. Initial examination of a CaviStat® containing dentifrice on caries development in Venezuelan children [abstract]. In: *J Dent Res* 2003; p B–354.
- Acevedo AM, Montero M, Rojas-Sanchez F, Machado C, Rivera LE, Wolff M, Kleinberg I. 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.
- Bretz WA. Arginine metabolism in dental plaque is associated with tooth surface dental caries status. *J Evid- Based Dent Pract* 2014; 14: 42–3.
- Cummins D. The efficacy of a new dentifrice containing 8.0% arginine, calcium carbonate, and 1450 ppm fluoride in delivering instant and lasting relief of dentin hypersensitivity. *J Clin Dent* 2009; 20: 109–14.
- Garcia-Godoy F. Dentin hypersensitivity: beneficial effects of an arginine-calcium carbonate desensitizing paste. *Am J Dent* 2009; 22 Spec No A:2a.
- Garcia-Godoy F. Dentin hypersensitivity: the effects of an arginine-calcium carbonate and fluoride desensitizing dentifrice. *Am J Dent* 2010; 23 Spec No A:2a.
- He H, Fan M, Ling J. [Clinical studies of a caries-defense varnish containing sialin-like material.] *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese Journal of Stomatology* 1995; 30: 175–7.
- Karjalainen S. A quantitative study of the N-L-arginyl-2-naphthylamidase activity in the odontoblast-pretentine region of intact and carious human teeth. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 13–6.
- Lin SL. Novel clinical applications of Colgate Sensitive Pro-Relief in the management of dentin hypersensitivity. *J Clin Dent* 2012; 23: 7–10.
- Panagakos F, Schiff T, Guignon A. Dentin hypersensitivity: effective treatment with an in-office desensitizing paste containing 8% arginine and calcium carbonate. *Am J Dent* 2009; 22 Spec No A: 3a–7a.
- Souza ML, Cury JA, Tenuta LM, Zhang YP, Mateo LR, Cummins D, Ellwood RP. Comparacion de la Eficacia de un Dentifrico que Contiene Arginina al 1.5% y 1450ppm de Fluoruro con la de un Dentifrico que Contiene 1450ppm de Fluoruro Solamente, en el Manejo de la Caries Radicular Primaria. *J Dent* 2013; P S35–41.
- Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo LR, Zhang YP, et al. Comparacion mediante Fluorescencia Cuantitativa Inducida por Luz de la Eficacia de un Dentifrico con Arginina al 1.5% y 1450ppm de Fluoruro con un Dentifrico que Contiene 1450ppm de Fluoruro Solamente en el Manejo de Lesiones de Caries en Estadio Temprano. *J Dent* 2013.
- Yin W, Hu DY, Li X, Fan X, Zhang YP, Pretty IA, et al. Evaluacion de la Eficacia Anti-Caries de un Dentifrico con Arginina al 1.5% y 1450ppm de Fluoruro como Mono-fluorofosfato de Sodio, Usando Fluorescencia Cuantitativa Inducida por Luz (QLF). *J Dent* 2013; P S22–28.



Här presenteras tabell 2–6, figur II samt bilaga 1 och 2, som inte finns med i pappersversionen av Tandläkartidningen nummer 5 2015.

Table 2. Characteristics and quality assessment of included studies

Author Year Reference Country	Population	Study period	Intervention	Control	Risk of bias Comments
Yin et al 2013 [5] China	n = 298 Age: 10–12 years	6 months	Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) in a calcium base (at least twice daily)	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (MFP) in a calcium base (at least twice daily)	Moderate risk of bias Unclear randomization process No published study protocol Conflict of interest Second control group (dentifrice without fluoride) was not assessed in this review (152 subjects)
Srisilapanan et al 2013 [6] Thailand	n = 341 Age: 7–13 years	6 months	Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily)	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily)	Moderate risk of bias Somewhat unclear randomization process No published study protocol Conflict of interest
Yin et al 2013 [7] China	n = 308 Age: 9–13 years	6 months	Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily)	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (NaF) in a silica base (at least twice daily)	Moderate risk of bias Unclear randomization process No published study protocol Conflict of interest Second control group (dentifrice without fluoride) was not assessed in this review Dentifrice in intervention and control differed in other aspects apart from arginine
Kraivaphan et al 2013 [8] Thailand	n = 6000 Age: 6–12 years	2 years	I 1: Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and di-calcium phosphate (twice daily) I 2: Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and calcium carbonate (twice daily)	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (NaF) in a silica base (twice daily)	Moderate risk of bias Somewhat unclear randomization process No published study protocol Conflict of interest Dentifrice in intervention and control differed in other aspects apart from arginine

MFP = Sodium monofluorophosphate; n = Study participants; NaF = Sodium fluoride; ppm = Parts per million

Table 3. Results of included studies with caries incidence as outcome

Author Year Reference Country	Outcome						Result
	Intervention 1		Intervention 2		Control		
	Mean increment	Number of patients	Mean increment	Number of patients	Mean increment	Number of patients	
Kraivaphan et al 2013 [8] Thailand	Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and di-calcium phosphate (twice daily)	1 679	Dentifrice with 1.5% arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and calcium carbonate (twice daily)	1 693	Dentifrice with 1450 ppm fluoride (NaF) in a silica base (twice daily)	1 684	Intervention 1 DMFT _{T1,C} = -0.13 p = 0.001 DMFS _{T1,C} = -0.15 p = 0.009
	DMFT _{2yr-baseline} = 0.49 (DMFT _{I1})		DMFT _{2yr-baseline} = 0.51 (DMFT _{I2})		DMFT _{2yr-baseline} = 0.62 (DMFT _C)		Intervention 2 DMFT _{I2,C} = -0.11 p = 0.007
	DMFS _{2yr-baseline} = 0.76 (DMFS _{I1})		DMFS _{2yr-baseline} = 0.76 (DMFS _{I2})		DMFS _{2yr-baseline} = 0.91 (DMFS _C)		DMFS _{I2,C} = -0.15 p = 0.002

DMFT/DMFS = Decayed missed and filled teeth/decayed missed and filled surfaces (permanent teeth); MFP = Sodium monofluorophosphate; NaF = Sodium fluoride; ppm = Parts per million

Table 4. Summary of findings: the effect of arginine as an additive to fluoride tooth paste on caries incidence among children

Outcome	Study design Number of participants (studies) [ref]	Mean difference	Quality of evidence (GRADE)	Comments
Caries incidence measured as DMFT	RCT 5096 (1) [8]	Intervention 1 -0.13 teeth p = 0.001 Intervention 2 -0.11 teeth p = 0.007	⊗○○○	Only one study
Caries incidence measured as DMFS	RCT 5096 (1) [8]	Intervention 1 -0.15 surfaces p = 0.009 Intervention 2 -0.15 surfaces p = 0.002	⊗○○○	Only one study

DMFT/DMFS = Decayed missed and filled teeth/decayed missed and filled surfaces (permanent teeth); RCT = Randomized controlled trials





Table 5. Results of included studies with caries progression as outcome

Author Year Reference Country	Intervention		Control		Result
	Mean increment	Number of patients	Mean increment	Number of patients	
Yin et al 2013 [5] China	Dentifrice with 1.5 % arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) in a calcium base (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -13.80 (ΔQ)	147	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (MFP) in a calcium base (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -8.86 (ΔQ_c)	148	$\Delta Q_i - \Delta Q_c$ = -4.94 $p = 0.003$
Srisilapanan et al 2013 [6] Thailand	Dentifrice with 1.5% arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -12.89 (ΔQ)	166	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -8.15 (ΔQ_c)	165	$\Delta Q_i - \Delta Q_c$ = -4.74 $p < 0.001$
Yin et al 2013 [7] China	Dentifrice with 1.5% arginine + 1 450 ppm fluoride (MFP) and an insoluble calcium compound (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -13.63 (ΔQ)	144	Dentifrice with 1 450 ppm fluoride (NaF) in a silica base (at least twice daily) $\Delta Q_{6\text{ months}} - \Delta Q_{\text{baseline}}$ = -9.54 (ΔQ_c)	147	$\Delta Q_i - \Delta Q_c$ = -4.09 $p = 0.003$

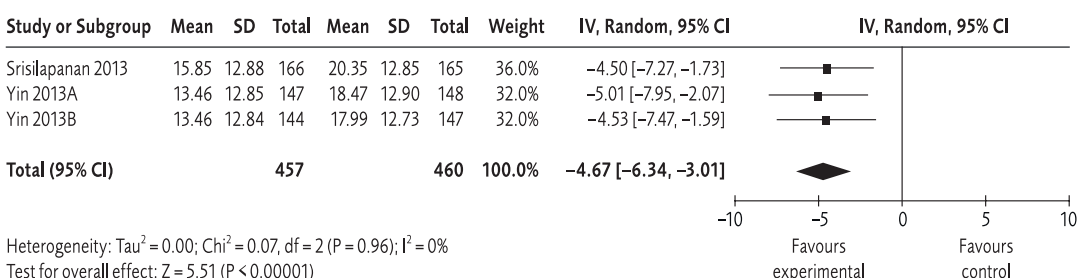
MFP = Sodium monofluorophosphate; NaF = Sodium fluoride; ppm = Parts per million; ΔQ = Volume of caries lesion assessed with QLF

Table 6. Summary of findings: the effect of arginine as an additive to fluoride tooth paste on caries progression among children

Outcome	Study design Number of participants (studies) [ref]	Mean difference (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)	Comments
Caries progression using QLF measurements	RCT 917 (3) [5-7]	-4,67 (-6,34; -3,01)	⊗○○○	-1 risk of bias -2 indirectness ¹

QLF = Quantitative light-induced fluorescence; RCT = Randomized controlled trials
1. The studies were performed in a different setting than in Sweden and the outcome was measured with a surrogate outcome marker.

Figur II. Metaanalys av resultat för kariesprogression mätt med QLF.



Bilaga 1. Sökstrategier

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

PubMed via NLM 9 April 2014
Arginine

Search terms	Items found
Dental caries	
1. "Tooth Demineralization"[Mesh] OR "Tooth Remineralization"[Mesh] OR "Dental Plaque"[Mesh]	49560
2. caries*[Title/Abstract] OR carious*[Title/Abstract] OR tooth plaque*[Title/Abstract] OR dental plaque*[Title/Abstract] OR tooth hypominerali*[Title/Abstract] OR tooth deminerali*[Title/Abstract] OR tooth reminerali*[Title/Abstract]	35756
3. 1 OR 2	60472
Dentifrices	
4. "Dentifrices"[Mesh] OR "Cariostatic Agents"[Mesh] OR "Mouthwashes"[Mesh]	19557
5. dentifrice*[Title/Abstract] OR cariostatic*[Title/Abstract] OR anti-caries[Title/Abstract] OR anticaries[Title/Abstract] OR tooth-past*[Title/Abstract] OR toothpast*[Title/Abstract] OR topical fluoride*[Title/Abstract] OR polishing paste*[Title/Abstract] OR fluoride varnish*[Title/Abstract] OR topical fluoride*[Title/Abstract] OR fluoride gel*[Title/Abstract] OR fluoridation*[Title/Abstract] OR fluoride tablet*[Title/Abstract] OR fluoride supplement*[Title/Abstract] OR fluoride drop*[Title/Abstract] OR fluoride rins*[Title/Abstract] OR mouthwash*[Title/Abstract] OR mouth wash*[Title/Abstract] OR dental floss*[Title/Abstract] OR toothpick*[Title/Abstract]	12879
6. 4 OR 5	25817
7. 3 OR 6	75348
Arginine	
8. "Arginine"[Mesh] OR "Arginine"[Supplementary Concept] OR "CaviStat" [Supplementary Concept]	49561
9. arginin*[Title/Abstract] OR CaviStat*[Title/Abstract] OR cavi-stat*[Title/Abstract] OR "colgate sensitive" [Title/Abstract] OR pro-argin*[Title/Abstract] OR proarginin*[Title/Abstract]	81056
10. 8 OR 9	98412
Combined sets	
11. 7 AND 10	339

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[Title/Abstract] = Title or abstract

[Title] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic [SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase





Cochrane Library via Wiley 24 Feb 2014 (CDSR, DARE & CENTRAL)
Arginine

Search terms	Items found
Dental caries	
1. MeSH descriptor: [Dental Caries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Dental Plaque] explode all trees OR MeSH descriptor: [Dentifrices] explode all trees	3838
2. caries or plaque or dentifric* or tooth-paste* or toothpaste*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10509
3. fluoride varnish* or topical fluoride* or fluoride gel* or fluoride tablet* or fluoride supplement* or fluoride drop* or fluoride rins* or fluoridation*	
4. 1 OR 2 OR 3	10533
Arginine	
5. MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees	1147
6. arginin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2732
7. 5 OR 6	
Combined sets	
8. 4 AND 7	CDSR/O DARE/1 Central/51 CRM/O HTA/O EED/O

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Arginin för att förebygga karies – utökad webbversion med bilagor och fler tabeller

Embase via Elsevier 09 April 2014
Arginine

Search terms	Items found
Dental caries	
1. 'dental caries'/exp/mj OR 'tooth plaque'/exp	9 673
2. caries*:ab,ti OR carious:ab,ti OR 'tooth plaque':ab,ti OR 'dental plaque':ab,ti OR (tooth NEXT/1 (hypominerali* OR deminerali* OR reminerali*)):ab,ti	9 062
3. 1 OR 2	13 285
Dentifrices	
4. 'toothpaste'/exp/mj OR 'anticaries agent'/exp/mj OR 'mouthwash'/exp OR 'fluoride varnish'/exp OR 'dental floss'/exp	2 371
5. dentifrice*:ab,ti OR anticaries*:ab,ti OR (anti NEXT/1 caries*):ab,ti OR anticaries*:ab,ti OR cariostatic*:ab,ti OR (tooth NEXT/1 past*):ab,ti OR (polishing NEXT/1 paste*):ab,ti OR (fluorid NEXT/1 (varnish* OR gel* OR tablet* OR supplement* OR drop* OR rins*)):ab,ti OR (topical NEXT/1 fluorid*):ab,ti OR fluoridation*:ab,ti OR (mouth NEXT/1 wash*):ab,ti OR (dental NEXT/1 floss*):ab,ti OR (tooth NEXT/1 pick*):ab,ti	3 710
6. 4 OR 5	4 738
7. 3 OR 6	16 555
Arginine	
8. 'arginine'/exp	51 023
9. arginin*:ab,ti OR (colgate NEXT/1 sensitive*):ab,ti OR (pro NEXT/1 argin*):ab,ti	77 274
10. 8 OR 9	98 087
Combined sets	
11. 7 AND 10	58
12. 11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim	50

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract

* = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase



Bilaga 2. Exkluderade studier och inkluderade studier av låg kvalitet

Ref	Författare	År	Inkludera (X)	Exkludera (X)	Eventuell exklusionsorsak
[13]	Abelson DC, et al	1986		X	Inte RCT. Fel utfallsmått. För kort behandlingstid
[9]	Acevedo AM, et al	2005		X	Inte RCT
[14]	Acevedo AM, et al	2003		X	Konferensabstrakt. Dubbelpublicering. Samma som [9]
[15]	Acevedo AM, et al	2008	X		Hög risk för bias – låg studiekvalitet
[16]	Bretz WA, et al	2014		X	Inte originalstudie. En kommentar
[17]	Cummins D, et al	2009		X	Inte originalstudie. Fel utfallsmått
[18]	Garcia-Godoy F, et al	2009		X	–
[19]	Garcia-Godoy F, et al	2010		X	–
[20]	He H, et al	1995		X	Inte RCT. Fel intervention (sialinsyra). På kinesiska
[10]	Hu DY, et al	2013	X		Hög risk för bias – låg studiekvalitet
[21]	Karjalainen S et al	1977		X	<i>In vitro</i> -studie
[22]	Lin SL, et al	2012		X	Inte originalstudie. Fel utfallsmått
[23]	Panagakos F, et al	2009		X	Inte originalstudie. Fel utfallsmått
[24]	Souza ML, et al	2013		X	Ofullständig publikation
[11]	Souza ML, et al	2013	X		Hög risk för bias – låg studiekvalitet Utfallsmått mätt med hardness (troligen låg kval pga detektionsbias dessutom påverkan på sjukdomsförloppet), progression.
[25]	Srisilapanan P, et al	2013		X	Ofullständig publikation
[26]	Yin W, et al	2013		X	Dubbelpublicering på spanska. Samma som [7]