

---

# Probiotika och oral hälsa

SVANTE TWETMAN

## Inledning

Infektioner i munhålan tillhör de vanligaste patologiska tillstånden hos människan. Precis som i tarmen är munhålan steril vid födseln, och olika faktorer styr etableringen av den orala biofilmen. Avgörande är den genetiska dispositionen, barnets kost, vilka bakterier barnet exponeras för och i vilken ordning. Sammansättningen av den mogna och stabila biofilmen är komplex, och idag är över 700 olika arter identifierade i munhålan. Kroppens „diversifierade“ biofilmer är väsentliga för att upprätthålla ett välbefinnande och en god hälsa. Många infektioner i munhålan, mag-tarmkanalen, urinvägarna och luftvägarna uppstår på grund av en minskad mångfald vilket ofta är ett resultat av en okontrollerad överväxt av sjukdomsframkallande bakterier. Karies är ett exempel på en sådan sjukdom där acidura (syratåliga) mikroorganismer som t ex mutans streptokocker breder ut sig på „normalfloras“ bekostnad vid låga pH-värden i den orala miljön. Detta skifte i mikrofloran brukar beskrivas med den ekologiska plackhypotesen.

Under lång tid har intervention mot orala infektioner byggts på metoder som syftar till att minska mängden patogena bakterier med antibakteriella metoder med antibiotika och klorhexidin som typiska exempel. Svagheter med sådana strategier är att de inte alltid är selektiva, och att det finns en uppenbar risk för resistensutveckling. På senare år har därför ett ökat intresse rik-

tats mot att finna nya och komplementära metoder. En väg skulle kunna vara att påverka bildningen och sammansättningen av biofilmen genom att tillföra sjukdomsmotverkande („goda“) bakterier för att upprätthålla mångfalden och motverka sjukdomsframkallande bakterier. Principen bygger på att icke sjukdomsframkallande bakterier (probiotika) tar en plats i biofilmen som annars skulle vara koloniserad med patogena bakterier. Eftersom små barns orala biofilm inte är permanent etablerad har det föreslagits att tillförsel av probiotiska bakterier tidigt i livet skulle kunna leda till en permanent kolonisering, men det finns ännu inga studier av god kvalitet med odontologisk inriktning som stödjer detta antagande.

## Definition och säkerhet

Den första probiotiska bakterien, *L. bulgaricus*, beskrevs av „immunologins fader“ Elie Metchnikoff i början på 1900-talet. Probiotika kan sägas vara en antonym till antibiotika, och härstammar från grekiskans *pro bios* (för livet). Uttrycket användes först av Lilly och Stilwell, och sedan dess har olika definitioner föreslagits genom åren. Gemensamt för samtliga är att det rör sig om en tillförsel av levande bakterier, och att de ska ha en vetenskapligt bevisad effekt. Enligt WHO definieras probiotika som levande mikroorganismer eller delar av dem som när de tillförs i tillräckliga mängder, har en gynnsam effekt på individens hälsa och välbefinnande (1). Prebiotika är tillsatser som innehåller substanser och ämnen (tex fibrer, oligosackarider) som gynnar tillväxten av probiotika. Det finns även ett begrepp som kallas synbiotika vilket står för födoämnen som innehåller en blandning av både pro- och prebiotika. Det är viktigt att inte blanda ihop probiotika med begreppet „functional food“. Probiotika förekommer inte enbart i mejeriprodukter och matvaror utan marknadsförs även i form av tabletter, kapslar och tuggummin. Tyvärr är termen probiotika så löst definierad att den kan användas

fritt även för stammar med begränsad klinisk dokumentation och vid tillsats av minimala mängder av bakterier.

Ett regelbundet intag av probiotika betecknas som säkert (GRAS = generally regarded as safe) av livsmedelsverk runt om i världen. Ett tydligt bevis anses vara att laktobaciller har använts för att konservera och smaksätta mat så länge människosläktets vanor kan spåras bakåt i tiden. Fermenterade produkter har dagligen konsumerats i generationer utan negativa biverkningar, men numera har de vanligaste probiotiska bakterierna även testats avseende virulens och andra riskfaktorer och befunnits vara absolut säkra. Inga hälsorisker har heller konstaterats vid överdosering och vid långtidsbruk bland immunoinkompetenta personer. En viss restriktivitet har dock rekommenderas för svårt sjuka patienter med nedsatt immunförsvar som t ex HIV och leukemi.

### Vilka är de vanligaste probiotiska bakterierna?

De vanligaste probiotiska bakterierna tillhör grupperna laktobaciller och bifidobakterier som är naturligt förekommande i tarmfloran, men vissa varianter av streptokocker och svamp kan också definieras som probiotiska (2, Tabell 1). Med få undantag rör det sig om humana isolat från friska personer, och det är viktigt att understryka att det inte handlar om genmodifierade bakterier. En gemensam egenskap är att de är starkt acidura för att överleva passagen genom magsäcken till tarmarna. Inom odontologin har man främst utnyttjat de probiotiska bakterier som tidigare visat sig vara verksamma vid olika gastrointestinala tillstånd, men det är ju inte säkert att dessa är optimala för orala sjukdomar, speciellt eftersom laktobaciller och bifidobakterier inte är särskilt vanligt förekommande i munhålan. Därför pågår forskning på många håll som syftar till att finna de mest lämpliga kandidaterna för att bekämpa orala sjukdomstillstånd.

**Tabell 1. Några vanliga probiotiska stammar som förekommer i kommersiella eller experimentella produkter.**

| Laktobaciller  | Bifidobakterier | Övriga                     |
|----------------|-----------------|----------------------------|
| L. acidophilus | B. longum       | Streptococcus thermophilus |
| L. paracasei   | B. bifidum      | Streptococcus salivarius   |
| L. plantarum   | B. animalis     | Saccharomyces boulardii*   |
| L. rhamnosus   | B. breve        |                            |
| L. reuteri     |                 |                            |

\*Även klassad som S. Cerevisiae.

## Hur verkar probiotika?

Trots intensiv forskning genom åren saknas det fortfarande detaljerad kunskap om hur probiotika påverkar kroppens organ, men tre huvudlinjer kan urskiljas:

1. Probiotiska bakterier konkurrerar om näringsämnen och bindningsställen i biofilmen, dvs fysisk plats, med den övriga mun- och tarmfloran
2. Probiotiska bakterier kan producera bakteriociner (t ex väteperoxid och reuterin) som hämmar och inhiberar växt av en rad olika bakterier
3. Probiotiska bakterier stimulerar och ökar det specifika och icke-specifika immunförsvaret genom att via T-cellerna och cytokiner mediera inflammationsprocessen.

Probiotika kan alltså påverka munhålan både lokalt och systemiskt; lokalt och „direkt“ i samband med intaget av föda innehållande bakterier och systemiskt („indirekt“) när födan har nått ner till tarmkanalen. I sammanhanget bör det påminnas om att omkring 70% av människans immunförsvaret styrs från tarmarna som har en sammanlagd yta motsvarande en tennisplan vilket kan jämföras med munhålan vars yta motsvarar en hand-

flata. Många gånger förknippas begreppet „replacement therapy“ med probiotika vilket inte är korrekt. Som antytts ovan kan probiotika alltså verka via immunförsvaret utan att kolonisera en yta eller biofilm, och en tillförsel av probiotika åstadkommer många gånger inte särskilt dramatiska förändringar i den mikrobiologiska sammansättningen.

### Effekt på allmän hälsa

I marknadsföringen av probiotiska produkter ses ofta allmänt hälsobringande påståenden som att tillförsel av laktobaciller ger ett „ökat välbefinnande“, „underlättar matsmältningen“, „stärker immunförsvaret“ eller „minskar allergirisken“. Det nyvaknade intresset för probiotika har lett till en intensiv forskning inom området, men slutsatserna går fortfarande delvis isär. Det anses finnas starka belägg för att ett dagligt intag av mjölkprodukter med levande laktobaciller eller bifidobakterier reducerar risken för vissa magåkommor (3). Utöver detta har en lång rad hälsoeffekter föreslagits som t ex minskad känslighet för infektioner, minskade allergier och laktosintolerans (Tabell 2). De starkaste evidensen för en terapeutisk effekt föreligger vid infektiös spädbarnsdiarré samt som förebyggande av diarré under behandling med bredspektrumantibiotika. Potentiella tillämpningar i framtiden inkluderar tillstånd som reumatoid artrit, cancerprevention och IBS samt kroniska inflammationstillstånd i samband med det metabola syndromet såsom diabetes, högt blodtryck och förhöjda nivåer av blodfetter. Det är dock viktigt att understryka att probiotika i första hand skall ses som ett komplement snarare än ett alternativ till konventionell farmaceutisk behandling.

En aktuell undersökning rörande probiotika inom intensivvården har ett speciellt odontologiskt intresse. En vanlig och allvarlig komplikation hos intuberade patienter är lunginflammation som orsakas av att sjukdomsalstrande bakterier från munhåla

**Tabell 2. Medicinska applikationer för olika typer av probiotika**

| Tillstånd                             | Probiotika                         | Evidensnivå |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Akut diarré                           | LAB, bifidobakterier, S. boulardii | hög         |
| Antibiotika-inducerad diarré          | LAB, S. Boulardii                  | hög         |
| Turistdiarré                          | LAB                                | medel       |
| Allergier, atopisk dermatit           | LAB, bifidobakterier               | medel       |
| Laktosintolerans                      | LAB, S. salivarius                 | medel       |
| Kroniska tarmsjukdomar, gastroenterit | LAB                                | låg         |
| Urinvägsinfektion                     | LAB                                | låg         |
| Öroninflammation                      | LAB                                | låg         |

LAB = laktobaciller

och svalg kommer ner i lungorna. Genom att flera gånger om dagen rengöra slemhinnor och tänder minskar riskerna för komplikationer och vanligen används en klorhexidinlösning. Klarin och medarbetare (4) gjorde en jämförande undersökning mellan den etablerade metoden och en alternativ modell där *L. plantarum* provades som hämmare av de patogena bakterierna i munnen. Man fann att färre nya bakterietyper hittades i odlingarna hos de patienter som behandlades med den nya metoden, men undersökningen var inte tillräckligt stor för att avgöra om lokalbehandlingen med probiotika ledde till färre fall av lunginflammation som följd av respiratorbehandlingen.

### Effekt på oral hälsa

Forskningen avseende probiotika och orala sjukdomar befinner sig ännu i sin linda, men omfattar främst de stora folksjukdomarna karies och parodontit. Studier från Finland har visat att

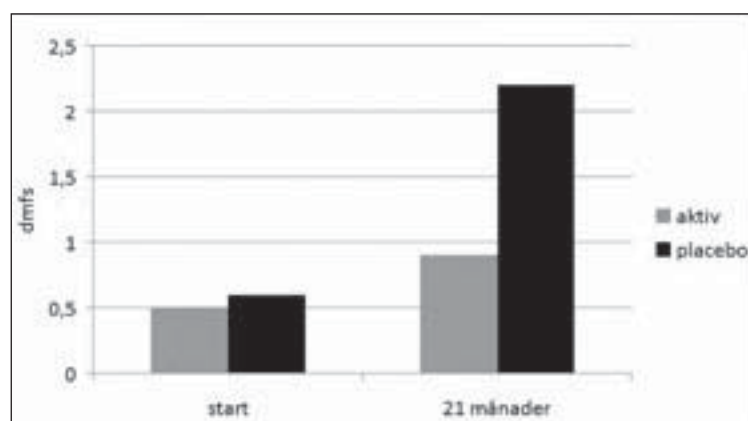
probiotiska bakterier kan överleva och växa i saliven samt fästa till den orala biofilmen (5). Det är däremot inte sannolikt att det sker en permanent kolonisation. Man behöver därför ett dagligt och regelbundet intag av probiotiska produkter för att bibehålla preventiva och terapeutiska nivåer som uppnås efter 4-5 dagars intag. Ett undantag kan vara mycket små barn eftersom vissa studier har beskrivit permanenta nivåer efter en tidig exponering vid omkring ett års ålder. Den optimala doseringen för att motverka orala sjukdomar är inte känd utan de rekommendationer som gäller inom allmänmedicinen, har helt enkelt överförts till odontologin. Således är den rekommenderade dagliga mängden 1.5-2 dl dryck (t ex yoghurt) med omkring 100.000.000 levande bakterier per milliliter.

### Karies

Undersökningar tyder på att naturligt förekommande laktobaciller som *L. acidophilus* och *L. reuteri* är associerade med låg kariesförekomst hos små barn, medan mutans streptokocker som *S. mutans* och *S. sobrinus* har en stark koppling till hög kariesförekomst. Redan på 1950-talet visade den polska mikrobiologen Polonskaya att *L. acidophilus* kan hämma tillväxten av streptokocker i laboratoriemiljö, och sedan dess har en lång rad kliniska studier visat att ett regelbundet intag av probiotiska bakterier ofta leder till en minskad mängd mutans streptokocker i saliven (6). Intressant nog påvisas i allmänhet ingen ökning av antalet laktobaciller vilket stödjer antagandet att ingen permanent kolonisation äger rum. Ett exempel är arbetet av Caglar och medarbetare från 2006 (7). Forskarna jämförde effekten av *L. reuteri* som administrerades dels i form av en sugtablett för maximal kontakt med munhålan och dels genom ett sugrör för att minimera kontakten med tänder och munslemhinna. Undersökningen var placebokontrollerad, och båda sätten minskade mängden mutans streptokocker i saliven signifikant, men hämningen var mer markant hos dem som exponerades både lokalt och sy-

stemiskt. Farhågor har framförts att en tillförsel av homo- och heterofermenterande laktobaciller skulle kunna öka syraproduktionen i biofilmen och därmed också kariesrisken, men studier har visat att *L. rhamnosus* och *L. reuteri* uppvisar en låg metabolisk aktivitet när de exponeras för kariogena sockerarter som t ex sackaros. I detta sammanhang kan det konstateras att probiotika i mejeriprodukter är en sällsynt lyckad kombination eftersom mjölkprodukter har egenskaper och innehåller ämnen (kalcium, fosfat och kasein) som stimulerar till remineralisation. Mindre bra är dock att många probiotiska drycker och yogurter innehåller onödiga mängder av tillsatt socker.

Det finns ännu sparsamt med kliniska undersökningar som har studerat effekten av probiotika med kariesutveckling som utfallsmått. I en finsk studie serverades mjölk med *L. rhamnosus* LGG under sju månader till förskolebarn vilket visade sig ha en positiv effekt i form av en minskad kariesrisk (8). I testgruppen utvecklade 6% av de tre- till fyraåriga barnen nya kariesskador jämfört med 15% bland barnen i kontrollgruppen som fick vanlig mjölk. Utöver detta redovisades färre luftvägsinfektioner och en



**Figur 1.** Kariesförekomst (dmfs) vid start och efter 21 månader hos förskolebarn som serverats mjölk innehållande *L. rhamnosus* LB21 och 2,5 ppm fluor (aktiv), och en kontrollgrupp som fick vanlig mjölk (placebo). Preliminära data från Stecksén-Blicks et al. 2009.



minskad sjukfrånvaro hos barnen i testgruppen liksom en minskad användning av antibiotika. En liknande undersökning har nyligen avslutats i norra Sverige där förskolebarn (1-5 år) med risk för karies under 21 månaders tid fick mjölk innehållande en kombination av *L. rhamnus* LB21 och 2.5 ppm fluor. Kariesreduktionen var 75% i jämförelse med en kontrollgrupp som serverades vanlig mjölk (Fig. 1), och även i detta projekt konstaterades allmänna hälsovinster i form av färre öroninflammationer och en minskad användning av antibiotika. På grund av en begränsad tillgång till försökspersoner kunde studien inte genomföras med flera parallella grupper för att särskilja effekterna av fluor och probiotika från varandra.

### Parodontit

Tandlossning orsakas av en bakteriell infektion som ger kronisk inflammation i tandens stödjevåvnader. Tre viktiga faktorer spelar en roll i etiologin; 1) individens disposition och mottaglighet, 2) förekomsten av parodontala patogener i den subgingivala biofilmen och 3) en minskning eller frånvaro av „goda“ bakterier. Det är kring denna tredje faktor som intresset för probiotika i behandlingen av parodontit har vuxit fram under senare år. Studier med olika probiotiska stammar, men främst *L. reuteri* har kliniskt visat sig hämma förekomsten av *A. actinomycetemcomitans* och *P. gingivalis* både hos råttor och människa. Även en dämpande effekt på mängden plack och gingivit har rapporterats vilket lett till en försiktig optimism om probiotiska bakteriers förmåga att motverka utvecklingen av parodontal sjukdom. Detta antagande har till viss del bekräftats i en aktuell tvärsnittsstudie från Japan (9). Forskarna kunde där konstatera att i en kohort vuxna personer som dagligen åt mer än 55g av en kost som innehöll fermenterbara laktobaciller, hade 11% patologiska fickor (> 4 mm) jämfört med 89% bland dem som åt en mindre mängd av samma kost. Holländska forskare har också studerat rekolonisationen av patogena bakterier i tandkötsfickan efter

lambåoperationer och rotplaning på hundar. Det visade sig att om ytan lokalbehandlades med *L. reuteri* i samband med operationen, kunde återväxten av vissa bakterier som associeras med tandlossning, fördröjas eller till och med förhindras (10). Samma typ av probiotisk bakterie har studerats i en dansk undersökning där en grupp unga vuxna med gingivit fick tugga probiotiska tuggummin två gånger om dagen i två veckor (11). Blödningsbenägenheten och mängden gingivalvätska minskade i jämförelse med placebogruppen liksom nivåerna av de båda proinflammatoriska cytokinerna TNF-alfa och IL-8. Två veckor efter att deltagarna slutat tugga tuggummin, hade de signifikanta skillnaderna upphört. Studien hade få deltagare och en kort uppföljningstid, men visade för första gången att probiotika kan påverka immunförsvaret i munhålan.

#### Övriga potentiella orala hälsovinster

Dålig andedräkt (halitos) besvärar många människor, och en av orsakerna anses vara att vissa bakterier (*F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* och *T. denticola*) i munhåla och svalg, framför allt på tungryggen och tonsillerna, producerar flyktiga svavelinnehållande ämnen genom nedbrytning av proteiner och avstötta celler från munslemhinnorna. Placebokontrollerade studier har dock visat att en daglig tillförsel av probiotiska bakterier av typen *W. cibaria* CMU och *S. salivarius* K12 kan reducera halterna av de illaluktande svavelföreningarna hos vuxna försökspersoner (10). En annan potentiell tillämpning av probiotika är behandling av svampinfektioner i munhålan samt mukositet. En studie rörande förekomsten av jästsvamp hos gamla (70-100 år) visade en minskning med 32% efter dagliga intag av ost (50g) innehållande probiotika (*L. rhamnosus* LGG) under 16 veckor. Detta kan ha klinisk betydelse eftersom många äldre människor lider av candidos. I samma grupp minskade också tendensen till hyposalivation och den subjektiva känslan av muntorrhet, men forskarna hade ingen logisk förklaring till dessa senare fynd.

## Sammanfattning

Intresset för orala hälsoeffekter av probiotika är stort eftersom man påvisat en gynnsam påverkan i andra delar av mag-tarmkanalen. Resultaten fram till nu tyder på att ett regelbundet intag eller lokal behandling med probiotiska bakterier kan minska förekomsten av kariesframkallande mikroorganismer och motverka rekolonisation av parodontala patogener, men många frågor återstår att besvara innan vi säkert vet om intag av probiotika gynnar den orala hälsan.

### REFERENSER

1. WHO, [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
2. de Vrese M, Schrezenmeier L. Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv Biochem Engin/Biotechnol* 2008; 111: 1-66.
3. Doron S, Gorbach SL. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 261-75.
4. Klarin B, Molin G, Jeppsson B, Larsson A. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study. *Crit Care* 2008; 12: R136.
5. Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, Tenovuo J. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 326-32.
6. Twetman S, Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18: 3-10.
7. Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws and tablets. *Acta Odontol Scand* 2006; 64: 314-8.

8. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, Korpela R et al. Effect of long term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-20.
9. Shimazaki Y, Shirota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Saito T et al. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol* 2008; 79: 131-7.
10. Teughels W, van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. Probiotics and oral healthcare. *Periodontology* 2000 2008; 48: 111-47.
11. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand* 2009; 67: 19-24.