
Klinisk användning av fluor – evidens och konsekvens

SVANTE TWETMAN

Evidence for the clinical use of fluoride

Summary

The caries-preventive benefits of fluoride are recognized by dental researchers and practitioners worldwide. Fluoride, ranked among one of the globe's greatest public health achievements, acts locally by affecting the balance between mineral loss and mineral gain in tooth tissues. In high concentrations, fluoride may also act as a metabolic inhibitor in the oral biofilm, thereby reducing ecological acid stress. In recent years, the clinical efficacy has been established through systematic reviews conducted by several Health Technology Agency's. This chapter presents the evidence for caries prevention, using community based, self- and professionally applied fluoride interventions. The quality of evidence was graded in four levels according to the GRADE system; strong, moderate, limited, and insufficient. For primary prevention, twice daily use of fluoride toothpaste presented the highest level of evidence, irrespective of age. Professional applications of fluoride varnish 2-4 times a year displayed moderate level of evidence, especially in children/adolescents and frail elderly with root caries. The prevented fraction was 24 % for toothpaste and 40 % for varnish. The evidence for the community-based methods was insufficient due to lack of high-quality research. Likewise, for secondary caries prevention, evidence for fluoride was insufficient, forming a gap of knowledge for future research.

Keywords: Caries; community fluorides; professional fluorides; self-applied fluorides; prevention

Inledning

Fluor har sedan många år utgjort en hörnpelare i det kariesförebyggande arbetet och rankas enligt det amerikanska Center for Disease Control på topplistan över 1900-talets viktigaste “*public health achievements*”. En sökning i den vetenskapliga databasen PubMed med sökorden “fluoride” AND “dental caries” ger nästan 6000 träffar, varav omkring 200 systematiska litteraturöversikter. Bara under 2012 tillkom omkring 200 nya artiklar på engelska, och troligen publicerades minst lika många på andra språk. Man kan därför fråga sig om det verkligen finns behov av ytterligare en artikel i ämnet. Har de senare årens forskning förändrat vår syn på fluor? Nej, inte om man ser till de grundläggande verkningsmekanismerna, men hälso- och sjukvården är under snabb utveckling och kraven på att tillämpa behandlingar som har vetenskapligt stöd har ökat. Det medför i sin tur att tandläkare måste kunna bedöma vad som är bästa möjliga tillgängliga metod och ge mest tandhälsa för varje satsad krona. Vid ett val mellan två alternativa behandlingsformer bör den med bäst vetenskapliga underlag väljas, framför allt i de fall vården bekostas eller subventioneras av offentliga medel. Det står utom allt tvivel klart att fluor kan förebygga karies i alla åldrar, men det vetenskapliga stödet för de olika behandlingsformerna varierar starkt. Syftet med denna artikel är att sammanfatta evidensen för de vanligaste metoderna för fluorbehandling som basprofylax och tilläggsprofylax.

Evidensbaserad vård

Evidensbaserad vård är ett förhållningssätt där man kontinuerligt kritiskt bedömer om vården vilar på bästa tillgängliga vetenskapliga grund. Den enskilda vårdgivaren ska därmed integrera bästa “yttre”

bevis med sitt eget kunnande och patienternas val, något som aldrig kan leda till strömlinjeformade “kokboks”-behandlingar. Som en hjälp i detta arbete granskar och utvärderar så kallade HTA-organisationer (Health Technology Assessment) systematiskt olika behandlingsmetoders effekter, risker och kostnader. Ett exempel är Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering, SBU (1). Arbetet sker med hjälp av systematiska litteraturöversikter och originalstudier av hög kvalitet och kan gälla prevention, diagnostik, behandling eller omvårdnad. I bedömningen skall även etiska, ekonomiska och sociala aspekter vägas in. Processen inleds alltid med en kliniskt avgränsad frågeställning och en systematisk sökning efter relevant litteratur i ett flertal databaser. Utvärderingen görs därefter i allmänhet av ämnesexperter. Efter granskning tabelleras resultaten, och tillförlitligheten hos de sammanvägda resultaten graderas med hjälp av evidensstyrka. Det finns olika “betygssystem”, men GRADE har fyra nivåer: starkt (⊕⊕⊕⊕), måttligt (⊕⊕⊕○), begränsat (⊕⊕○○) och otillräckligt (⊕○○○) vetenskapligt underlag (2). Evidensnivåerna beskrivs mer utförligt i Tabell 1. För en stark evidensstyrka krävs flera randomiserade och kontrollerade studier av god kvalitet, samstämmighet samt generaliserbarhet och relevans. Därmed är det högst osannolikhet att ytterligare forskning inom frågeställningen ändrar på slutsatsen. Å andra sidan är det viktigt att understryka att en metod med begränsad eller otillräcklig evidensstyrka inte behöver vara dålig eller förkastlig. Den låga evidensstyrkan kan bero på att forskning av god kvalitet saknas eller att studier av god kvalitet har visat motsägande resultat. Många gånger kan ingen statistisk sammanvägning göras på grund av att de olika undersökningarna är heterogena med avseende på studie-design, patientgrupper, interventionsmetoder och effektmått.

Verkningsmekanismer

Karies är en biofilm-medierad sjukdom som orsakas av att den normala bakteriefloran i munnen stressas av låga pH-värden och

anpassar sig därefter. De syraproducerande och syratoleranta bakteriestammarna får en ekologisk fördel. Karies är alltså inte en klassisk infektionssjukdom orsakad av specifika kariespatogena

Tabell 1. Kariesförebyggande effekt i unga permanenta tänder och evidensstyrka för de vanligaste förekommande behandlingsformerna i jämförelse med placebo.

Applikationsform	Förebyggande effekt ^a	Evidensnivå ^b	Referenser
Egen applikation			
Fluortandkräm	24 %	⊕⊕⊕⊕	1, 5
Fluorsköljning	26 %	⊕⊕○○	1, 7, 5
Fluortabletter	24 %	⊕○○○ ^c	1, 8
Professionell applikation			
Fluorlack	40 %	⊕⊕⊕○	1, 5
Fluorgel	21 %	⊕⊕○○	1, 5
Populationsbaserad distribution			
Vattenfluoridering	15 % ^d	⊕○○○ ^e	10, 12
Fluoriderad mjölk	Osäker	⊕○○○	12, 13
Fluoriderat salt	Osäker	⊕○○○	1, 12

a Prevented fraction = skillnaden i ny karies mellan behandlings- och kontrollgrupp dividerat med medelvärdet av ny karies i kontrollgruppen

b enligt GRADE-skalan: ⊕⊕⊕⊕ = starkt vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning. ⊕⊕⊕○ = måttligt starkt vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning. ⊕⊕○○ = begränsat vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning. ⊕○○○ = otillräckligt vetenskapligt underlag. Vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat.

c I jämförelse med ingen fluorexponering alls

d Procentuell ökning av andelen kariesfria barn

e Resultaten beräknade från kohortbaserade observationsstudier och inte på randomiserade placebo-kontrollerade studier.

bakterier. Fluor verkar i huvudsak lokalt i biofilmen i munhålan genom att minska tändernas mineralförlust när de utsätts för syraattack och underlätta en återinlagring av mineral under viloperioderna. För detta krävs ganska låga koncentrationer, men fluorjonerna måste vara lagrade och tillgängliga i vätskefasen närmast tandens hårdvävnader under så stor del av dygnet som möjligt. I höga koncentrationer kan fluor minska bakteriernas syraproduktion genom att hämma enzymet enolas, vilket krävs för glykolysen. Vid en längre tids högfluorexponering kan därmed syrastressen minska och biofilmens mikrobiella sammansättning återställas.

Kunskaperna om fluorjonernas verkningsmekanismer har förändrat nomenklaturen. Tidigare talade man om systemisk eller lokal applikation, men i takt med att den pre-eruptiva effekten har devalverats indelar man idag de olika fluorpreparaten efter hur de administreras (Tabell 2). Generellt har de populationsbaserade metoderna låga koncentrationer av fluor, metoderna för egenvård låga till medelhöga koncentrationer medan de professionella metoderna har de högsta koncentrationerna.

Fluorföreningar och koncentration

Fluor förekommer framför allt i fyra former inom tandvården: natriumfluorid, natriummonofluorofosfat, aminfluorid och tennfluorid. Tillverkare av tandkräm har under många år investerat stora forskningspengar i syfte att bevisa att just deras fluorförening är bättre än konkurrenternas. Visserligen tycks det finnas skillnader mellan de olika fluorsalterna, men de är varken dramatiska eller kliniskt avgörande. Däremot finns det ett klart samband mellan koncentration och kariesförebyggande effekt upp till 2800 ppm (Fig. 1). Figuren visar att den kariesförebyggande effekten ökar med omkring 6 % i intervallet mellan 1000 och 1500 ppm. Forskarna kunde också visa att den kariesförebyggande effekten av tandkräm under 1000 ppm inte var statistiskt säkerställd (3). Därför bör man inte rekommendera så kallad låg-fluortandkräm till de minsta barnen.

Tabell 2. Fluorkoncentrationen uttryckt i ppm (parts per million) för de vanligast förekommande behandlingsformerna

Applikationsform	Fluorkoncentration
Populationsbaserad distribution	
Vattenfluoridering	0,8-1,2 ppm
Fluoriderad mjölk	2,5-5,0 ppm
Fluoriderat salt	90-225 ppm per kg
Egen applikation	
Fluortandkräm	500-5000 ppm ^a
Fluorsköljning	450-2267 ppm
Fluortabletter	0,25-0,75 ppm per tablett
Fluortuggummi	0,13-0,25 ppm per bit
Professionell applikation	
Fluorlack	1000-22600 ppm
Fluorgel	2000-10000 ppm
Fluorpensling	9000 ppm

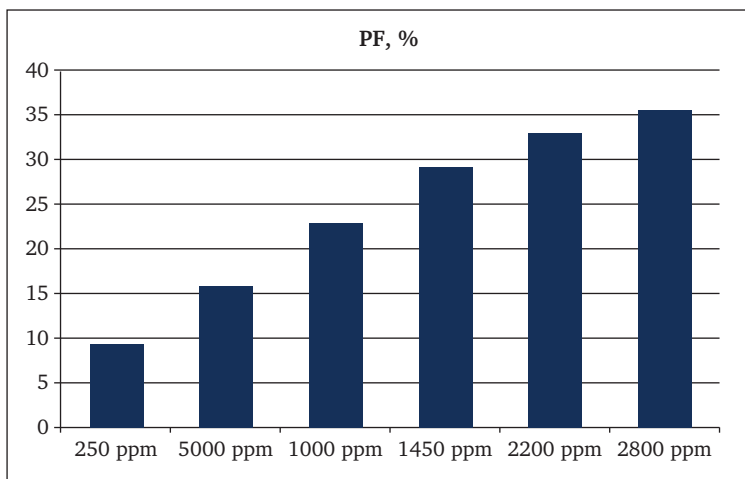
^atandkrämer över 1450 ppm F säljs enbart på apotek.

Evidens för primärprevention

Metoder för egenvård

Fluortandkräm: Tandborstning med fluortandkräm är den mest etablerade och accepterade basmetoden att tillföra fluor till munhålan och anses vara den största enskilda orsaken till den globalt förbättrade tandhälsan (4). De första tandkrämerna med fluor lanserades redan på 1960-talet, men de förväntade positiva effekterna uteblev eftersom fluoridjonerna inte frisattes från tandkrämen. Det finns starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕⊕) för att daglig användning

Figur 1. Den kariesförebyggande effekten (PF), uttryckt i procent, i relation till fluorkoncentrationen (ppm F) i tandkräm. Figuren är baserad på en meta-analys av 74 randomiserade placebokontrollerade studier sammanställda av Wong och medarbetare (2).



av fluortandkräm (1000-1450 ppm) förebygger kron- och rotkaries i alla åldrar med i genomsnitt 24 % (5). Tandborstning med fluortandkräm två gånger om dagen är klart effektivare än en gång om dagen (+14 %), och för barn gäller att en övervakad tandborstning av vårdnadshavare har en större effekt än om barnet borstar själv (+11 %). För att binda så mycket fluor som möjligt till biofilmen bör man inte skölja munnen efter tandborstning eller enbart använda en minimal mängd vatten (6).

På senare år finns högfluortandkräm (5000 ppm) tillgänglig på apotek för kariesaktiva patienter. Den används precis som en vanlig tandkräm en gång per dag men rekommenderas inte för barn under 12 år. En studie tyder på att högfluortandkräm kan bromsa kariesprogressionen hos ungdomar, men framför allt har en avstannande effekt påvisats vid rotkaries hos sköra äldre. Studier rörande kostnadseffektivitet saknas, och sammantaget finns det ännu otillräcklig evidens (⊕○○○) för högfluortandkräm för patienter med förhöjd kariesrisk.

Fluorsköljning: Kollektiv munsköljning med fluor introducerades i många skolor redan under 1960-talet. Metoden byggde då liksom nu på att barn över 6 år sköljer munnen under en minut med en vattenbaserad fluorlösning som sedan spottas ut. De ursprungliga lösningarna var smak- och färglösa, medan dagens varianter är smaksatta och ofta kombinerade med placklösande substanser. När den moderna fluortandkrämen blev allmän fasades fluorsköljningarna ut, men de kan fortfarande ha sitt berättigande och värde i socialt utsatta grupper där daglig tandborstning inte är en etablerad vana (7). Dessutom är dagliga munsköljningar med fluor den mest beprövade och etablerade tilläggsprofylaxen för ungdomar med fast tandställning. Den kariesförebyggande effekten rapporteras vara 26 %, men evidensnivån är begränsad (⊕⊕OO) på grund av studiernas kvalitet. Effekten av dagliga munsköljningar är jämförbar med sköljning en gång per vecka. Regelbundna fluorsköljningar kan även förebygga rotkaries hos personer över 60 år. Ur ekonomisk synvinkel har forskning visat att skolbaserade fluorsköljningar är något mindre fördelaktiga ur kostnadssynpunkt än skolbaserade fluorlackningar.

Fluortabletter: Tanken bakom tidigare rekommendationer att skriva ut fluortabletter från ett halvt års ålder upp till 6-7 år byggde på att fluor skulle lagras in i emaljen under de permanenta tändernas mineralisering. Idag gäller att barn såväl som vuxna med förhöjd kariesrisk under en begränsad tid kan använda fluorsugtabletter för att uppnå en lokal tilläggseffekt till fluortandkräm. Det vetenskapliga stödet för fluortabletter är dock otillräckligt (⊕OOO). Det finns få moderna undersökningar av god kvalitet, och då det rör sig om långtidsstudier är bortfallet ofta ett problem (8). Det är dessutom känt att följsamheten är lägst i de familjer som uppvisar ett större riskbeteende ur kariessynpunkt. Å andra sidan har fluortabletter visat sig kunna förebygga karies hos förskolebarn i befolkningsgrupper med en stark tilltro till "medicinering".

Professionella metoder

Fluorlack: Lokal behandling med fluorlack har en stark tradition i Skandinavien och är idag den vanligaste tilläggsbehandlingen för kariesaktiva patienter. Metoden bygger på att lack appliceras med en pensel eller kanyl i ett tunt lager på utvalda tandytor efter noggrann tandborstning och torrläggning. Lackerna är baserade på resin eller polymerer och innehåller höga halter av fluor som under flera timmar långsamt frisätts till saliv och demineraliserad hårdvävnad. Denna fördröjda långtidseffekt gör att plasmakoncentrationerna av fluor efter behandling med fluorlack är mycket lägre än efter applikation av fluorgel och fluorsköljningar. Därför lämpar sig fluorlack utmärkt även för behandling av små barn. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för en kariesförebyggande effekt i både primära (33 %) och permanenta tänder (46 %) med en genomsnittlig effekt på 40 % (5). Tilläggs effekten vid regelbunden och daglig tandborstning med fluortandkräm beräknas till omkring 10 %. Behandlingen bör upprepas var tredje till var sjätte månad för att vara mest kostnadseffektiv. Skolbaserade program med fluorlack har visat klart bäst effekt i områden med låg socioekonomi. Det stämmer väl med WHO:s riktlinjer att fluorlack kan betraktas som generell tilläggsprofilax i riskgrupper och riskområden, medan metoden endast bör tillämpas efter individuell riskbedömning i populationer med låg kariesrisk.

Fluorgel: Metoden innebär att en sträng av fluorinnehållande gel appliceras med hjälp av en plastskena som är anpassad till tandbågarnas och tändernas storlek och form. Efter en professionell tandrengöring hålls skenan på plats i ca 4 minuter. Applikationsfrekvensen bör styras av den individuella patientens behov men brukar anges till 2-4 gånger per år. Efter behandlingen skall patienten undvika att äta och dricka under 30 minuter. Applikationstiden kan förkortas till 1 minut om man använder sig av en surgjord så kallad APF-gel (pH 3,5). Fluorgelerna är normalt smaksatta men innehåller till skillnad från tandkräm inga slip- eller ytspänningsnedsättande medel. Den kariesförebyggande effekten

har med begränsad evidensstyrka (⊕⊕OO) angivits till 21 % för unga permanenta tänder (5). Effekten på mjölkttänder är osäker eftersom metoden inte lämpar sig för barn under 6 år. Att använda fluorgel på högriskpatienter är otillräckligt studerat.

Populationsbaserade metoder

Fördelarna med populationsbaserad fluordistribution, som till exempel fluoridering av dricksvattnet, är att interventionen “automatiskt” kommer alla till del, oavsett utbildningsnivå och social status, vilket kan bidra till att reducera ojämlikheterna i tandhälsa. I länder och områden där vattenfluoridering inte är möjlig av tekniska eller politiska skäl har fluoriderat bordssalt och fluoriderad mjölk av WHO föreslagits som alternativa metoder (9). Den kariesförebyggande effekten av populationsbaserade åtgärder är svårbedömd, eftersom den kan variera från land till land och med få undantag är baserad på okontrollerade observationsstudier.

Vattenfluoridering: Miljontals barn och vuxna har tillgång till antingen naturligt eller artificiellt fluoriderat dricksvatten, framför allt i USA och Australien. I USA har till exempel mer än 70 % av befolkningen tillgång till fluoriderat vatten. I Europa förekommer vattenfluoridering i Spanien, England och Irland. Fluor får däremot inte tillsättas dricksvatten i de nordiska länderna. De första studierna som publicerades på 1960-talet visade att barn från Grand Rapids i USA, med optimal fluorhalt i dricksvattnet, hade 50-60 % mindre karies än barn från fluorfattiga områden. Effekten är inte lika dramatisk idag, men en systematisk litteraturoversikt har visat att andelen kariesfria barn ökar med 15 % om de exponerats för fluor i dricksvattnet under uppväxten (10). Den kariesförebyggande effekten hos vuxna som regelbundet använder fluoriderat dricksvatten beräknas till 27 % (11). Därmed är fluor i dricksvattnet den i särklass mest kostnadseffektiva metoden att förebygga karies. Evidensstyrkan förblir dock otillräcklig (⊕OOO), eftersom randomiserade undersökningar saknas.

Fluoriderat bordssalt: Fluoriderat hushållssalt är vanligt i Schweiz

och Tyskland, men det är framför allt i Syd- och Mellanamerika som kollektiva program har genomförts och utvärderats. Goda resultat har uppnåtts hos skolbarn till en låg kostnad, men resultaten är inte med säkerhet generaliserbara till andra befolkningsgrupper och länder (12). Effekterna på vuxna är okända och evidensstyrkan graderas som otillräcklig (⊕○○○). Användandet av fluoriderat salt kan också komma i konflikt med folkhälsointresset att begränsa det totala intaget av salt för att förebygga högt blodtryck. En annan nackdel med salt som fluorkälla är att barn använder betydligt mindre salt än vuxna.

Fluoriderad mjölk. Mjölk är en utmärkt bärare av fluor och kan med sitt innehåll av kalcium, fosfat och kasein aktivt återmineralisera tandemalj. Skolprogram med fluoriderad mjölk till skolmaten har genomförts i praktiskt taget alla världsdelar med varierade resultat, men den kariesförebyggande effekten var generellt större vid en tidig start och alltså mest värdefull för de yngsta barnen. En systematisk litteraturöversikt har konstaterat en trolig positiv effekt på permanenta tänder på ungefär samma nivå som vattenfluoridering. Det vetenskapliga underlaget är ännu otillräckligt (⊕○○○), och det betonas att mer forskning krävs (13).

Evidens för sekundärprevention

Det finns förvånansvärt lite forskning rörande effekten av fluor på redan befintliga kariesskador, både hos barn och vuxna. Denna brist har sannolikt metodologiska förklaringar, eftersom säkra och validerade metoder att mäta kariesaktivitet till stor del saknas. Det finns otillräckligt vetenskapligt stöd (⊕○○○) för att fluorbehandling i form av tandkräm, lack, gel och munsköljning kan läka ut eller bromsa progressionen av befintliga icke-kaviterade kariesangrepp (14). Av 13 identifierade undersökningar visade åtta en positiv effekt, men de flesta av studierna var av låg kvalitet. Däremot finns det begränsad evidens för att lokal fluorapplikation kan stoppa rotkariesangrepp hos äldre och muntorra patienter.

Sidoeffekter

På internet är kampanjer som utmålar fluor som ett farligt gift vanliga och återkommande. Fluoridering av dricksvatten ses till exempel som kollektiv förgiftning av befolkningen med ökad risk för höftfrakturer, vissa cancerformer, mental retardation, sköldkörteltumör samt fluoros. Vid normal exponering finns det dock enbart grund för emaljstörningar. Dental fluoros definieras som *“en specifik störning i tandutvecklingen orsakat av ett kroniskt för högt intag av fluor under tandbildningen”*. Det är väl känt att ameloblasterna är känsliga för fluorexponering, men det finns inga definitiva gränsvärden för när fluoros uppstår. Hur tänderna påverkas beror på mängden intaget fluor, durationen samt i vilket stadium amelogenesen befinner sig vid tillfället för exponeringen. Risken för estetiskt störande fluoros i de permanenta framtänderna är högre i tidig ålder men avtar dramatiskt efter tre års ålder. Förekomsten av milda former av fluoros (Thylstrup-Fejerskovs index, grad 1-2) har ökat med 7 % i samband med en ökad användning av fluortandkräm i tidig ålder (15), men en allmän uppfattning i Skandinavien är att fördelarna klart uppväger nackdelarna. Det är dock alltid den enskilda vårdgivarens ansvar att inför rådgivning och behandling kartlägga och bedöma barnets (patientens) totala exponering av fluor och anpassa rekommendationerna därefter.

Sammanfattning

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att lokal fluorbehandling kan förebygga alla typer av karies i alla åldrar med i genomsnitt 24 %. Evidensen för de olika behandlingsformerna varierar: daglig tandborstning med fluortandkräm har bäst vetenskapligt stöd bland metoderna för egenvård medan fluorlack är den bästa professionella metoden. Som kliniskt verksam bör man sträva mot att använda och rekommendera de metoder som har den starkaste evidensnivån och den högsta kostnadseffektiviteten. Men det allra

viktigaste är att välja den metod som ur patientens synvinkel ger så god följsamhet som möjligt. En metod med låg evidens men god följsamhet kan i praktiken fungera bättre än en metod med hög evidens som patienten inte accepterar eller inte har råd med. Trots att tandborstning med fluortandkräm har den högsta evidensstyrkan borstar 20-30 % av alla barn och vuxna inte sina tänder två gånger om dagen. De odontologiska professionerna står alltså fortfarande inför en stor utmaning att med evidensbaserade metoder optimera användandet av fluor, framför allt bland de socioekonomiskt svaga befolkningsgrupperna.

Litteratur

1. SBU. Att förebygga karies – en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; Rapport No 161, 2002.
2. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2013.
3. Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, Walsh T, Worthington HV. Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res* 2011;90:573-9.
4. Petersson GH, Bratthall D. The caries decline: a review of reviews. *Eur J Oral Sci* 1996;104:436-43.
5. Marinho VC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:183-91.
6. Pitts N, Duckworth RM, Marsh P, Mutti B, Parnell C, Zero D. Post-brushing rinsing for the control of dental caries: exploration of the available evidence to establish what advice we should give our patients. *Br Dent J* 2012;212:315-20.
7. Twetman S, Petersson L, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Källestål C, Lagerlöf F, Lingström P, Mejäre I, Nordenram G, Norlund A, Söder B. Caries-preventive effect of sodium fluoride mouthrinses: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta Odontol Scand* 2004;62:223-30.

8. Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, Schulte AG, Koch MJ, Rège-Walther M, Ismail A. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;(12):CD007592. doi: 10.1002/14651858.CD007592.pub2.
9. Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation--an alternative in automatic prevention of dental caries. *Int Dent J* 2005;55:351-8.
10. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, Misso K, Bradley M, Treasure E, Kleijnen J. Systematic review of water fluoridation. *BMJ* 2000;321:855-9.
11. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res* 2007;86:410-5.
12. Espelid I. Caries preventive effect of fluoride in milk, salt and tablets: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2009;10:149-56.
13. Yeung CA, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall AG, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003876.
14. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013;41:79-96.
15. Ismail AI, Bandekar RR. Fluoride supplements and fluorosis: a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:48-56.