

Nytta och säkerhet med triklosan i tandkräm

Vikten av gingival hälsa

Gingival hälsa är en viktig komponent av oral hälsa. Tyvärr förekommer gingivit allmänt hos barn och vuxna över hela världen¹. Den debuterar i tidig barndom och ökar i prevalens och svårighetsgrad för att kulminera i de tidiga tonåren. Därefter minskar den något med en rapporterad prevalens på 50–100 % hos vuxna².

Det är allmänt accepterat att kronisk gingivit är ett viktigt förstadium till parodontit³ och likaså att den ökade gingivala exudationen vid inflammerade områden gynnar ackumuleringen och tillväxten av mikrobiellt, dentalt plack⁴. Data från epidemiologiska tvärsnittsstudier visar att gingival inflammation har koppling till förlust av tandfäste och uppkomst av tandfickor och kan därför anses vara en riskindikator för tidig parodontit⁵. Dessutom har longitudinella data från en 26-årig studie av norska män entydigt visat att gingivit är en riskfaktor både för framtida förlust av tandfäste och framtida tandförlust⁷. När försökspersonerna närmade sig 60 år, hade de tandköttssområden som konstant blött vid sondering ungefär 70 % större förlust av tandfäste än de områden som inte varit inflammerade⁶. Dessutom löpte de tänder som hela tiden var omgivna av inflammerat tandkött 46 gånger högre risk att gå förlorade än de tänder som omgavs av inflammationsfria vävnader.⁷

Vidare finns en växande samling evidens som visar den potentiellt negativa effekten av parodontologiska sjukdomar på den systemiska hälsan⁸⁻¹⁰.

Sammantaget utgör dessa data en välgrundad motivering för att erbjuda konsumenter ett urval av tandvårdsprodukter, inklusive sådana som effektivt upprätthåller ett friskt tandkött. Genom att förebygga gingivit, kan man förvänta sig att progressionen mot det allvarligare tillståndet parodontit också kan förebyggas.

Kliniska evidens angående effektiviteten av triklosan vid behandling av plack och gingivit

Triklosan är den vanligast förekommande av de verksamma, antimikrobiella substanser som används i tandvårdsprodukter. Den har ett brett spektrum av antimikrobiell aktivitet mot jästsvampar samt grampositiva och gramnegativa bakterier^{11,12}, vilka spelar en aktiv roll i

uppkomsten av gingivit och parodontologiska sjukdomar, och har visats vara multifunktionell i sitt verkningsätt¹³. Effektiviteten mot plack och gingivit av tandkräm innehållande 0,3 % triklosan har entydigt visats i ett stort antal publicerade, kontrollerade kliniska studier.

Kombinationen av 0,3 % triklosan antingen med zinkcitrat eller med en copolymer av polyvinylmetyleter och maleinsyra har granskats vid ett flertal tillfällen^{12,14-20,34-37}, och deras effektivitet att reducera plackansamling och bibehålla gingival hälsa har entydigt visats i många kontrollerade kliniska långtids-^{21-27, 38-42} och korttidsstudier²⁸⁻³³.

Sammanfattningsvis föreligger överväldigande data som stödjer effektiviteten hos triklosan av att reducera plack och gingivit. Denna ståndpunkt stöds av en oberoende utvärdering av en systematisk granskning av försöksdata som nyligen utförts av Cochrane Controlled Trials Register, Medline och Embase⁴³. Slutsatsen av denna granskning var att det finns både en statistisk och en klinisk fördel med triklosaninnehållande tandkräm när det gäller att reducera plack och gingivit, och vidare att denna är mer effektiv än konventionella fluortandkrämer i dessa avseenden⁴³.

Evidens beträffande antimikrobiell resistens mot triklosan samt korsresistens med antibiotika

Ingen av de många undersökningar som hittills publicerats vad gäller resistens och korsresistens mot triklosan i den naturliga miljön, har påvisat några förändringar av eller ökad resistens för bakterier mot triklosan. Den naturliga miljön utgör många utmaningar för bakterier inklusive sökande efter näringsämnen, lämpliga tillväxtvillkor och konkurrens med andra organismer vilka inte kan upprepas i laboratorieexperiment. Medan dessa fynd inte utesluter att triklosanresistens kan utvecklas utanför laboratoriet, indikerar de att en sådan utveckling inte uppträder ofta eller med lätthet, och har hittills inte påvisats vetenskapligt. De vetenskapliga data som har publicerats sedan 2002 fortsätter att stödja slutsatserna av de granskningar som utfördes av EU:s oberoende experter, den vetenskapliga styrkommittén (SSC)⁴⁴ och vetenskapliga kommittén för kosmetiska produkter som är avsedda för konsumenter (SCCNFP)⁴⁵, att det inte finns några övertygande bevis för att triklosan utgör någon risk för människor eller för miljön genom att framkalla eller överföra antibakteriell resistens vid nuvarande användning.

Triklosan – säkerhet för miljön

Studier av biologisk nedbrytning utförda i laboratorier⁶ och i avloppsreningsanläggningar^{47,48} visar att triklosan i hög grad bryts ner och avlägsnas i aktiverade slamsystem och inte påverkar avloppsreningsprocesser^{49,50} negativt vid nivåer man uppmätt och förväntar sig i avloppsvatten från hushåll och tillverkningsanläggningar. Spårkoncentrationer av triklosan kan nå ytvattnet efter avloppsreningsanläggningarna, där processer såsom biologisk nedbrytning, sedimentering^{51,48} och fotokemisk nedbrytning⁵² ytterligare reducerar koncentrationerna.

Ekotoxiciteten hos triklosan har utvärderats i försök med ett flertal olika arter⁵³. Alger har identifierats som de mest känsliga vattenlevande organismerna, medan triklosans toxicitet för *Daphnia* och fisk är lägre. Effekten av triklosan på alger bedöms vara tillväxthämmande snarare än dödande⁵⁴. Humussyra dämpar toxiciteten hos triklosan för *Scenedesmus subspicatus* med en faktor av omkring tre⁵⁵, vilket visar att toxiciteten i miljö är betydligt lägre än under laboratorieförhållanden. Upptag av triklosan hos fisk har observerats, där det påträffas i exkretionsorganen men snabbt utsöndras efter att exponeringen har upphört^{56,57}.

Utvärdering av tillförlitliga data, såsom koncentrationen av triklosan i effluenter, faktisk monitoring i miljö, den fortsatta snabba nedbrytningen och vidare reduceringen i dessa system, visar att risken för fisk, evertebrater och vaskulära växter är så liten att den inte kan anses utgöra ett problem. Grönalger nära utsläpp från avloppsreningsanläggningar kan påverkas i vattendrag med låga utspädningsvolym, men dessa effekter dämpas tack vare kontinuerlig nedbrytning av triklosan och andra miljöparametrar (t.ex. reducerad biotillgänglighet i närvaro av upplöst och sönderdelat organiskt material, samt återhämtning efter tillväxthämmande effekter).

Baserat på tillgänglig information förväntas inte triklosan ha någon negativ påverkan på miljö.

Triklosan – säkerhet för människan

Efter oral administration hos människor metaboliseras triklosan snabbt till glukuronid- och sulfatkonjugat och utsöndras i urinen^{58,59}. Den snabba konjugeringen av triklosan till mer vattenlösliga metaboliter som lätt kan utsöndras visar att triklosan inte bioackumuleras i

människokroppen efter användning av triklosaninnehållande tandvårdsprodukter. Detta bekräftas även i publicerade kliniska farmakokinetiska studier.

En enstaka oral applicering av 1,25 g tandkräm innehållande 0,3 % triklosan (en dos på 3,75 mg) på försökspersoner med borstning/nedsväljning resulterade i en exponering av 2,809 ng·tim/ml. För samma försökspersoner, när de borstade 3 gånger dagligen under 12 dagar (3,75 mg per applicering), var exponeringen 2,820 ng·tim/ml efter normalisering för antalet borstningar. Skillnaden i exponering efter enstaka respektive flera appliceringar (3 gånger dagligen under 12 dagar) visade sig inte vara statistiskt signifikant. Dessa resultat antyder att det inte inträffade en ökning av steady state-nivån av triklosan efter upprepad borstning och det alltså inte förelåg någon ackumulering av triklosan vid de för denna studie gällande förhållandena⁶⁰.

I en 21-dagars klinisk studie i vilken försökspersoner borstade två gånger dagligen med 1 g tandkräm innehållande 0,2 % triklosan, uppnåddes steady state-koncentrationer av triklosan i blodet dag 7 och kvarstod vid denna nivå fram till dess att studien avslutades⁶⁰.

I en 12-veckors klinisk studie i vilken försökspersonerna borstade två gånger dagligen med tandkräm innehållande 0,2 % triklosan, var de genomsnittliga blodkoncentrationerna av triklosan 16 och 14 ng/ml vid 3 resp. 12 veckor, vilket visar att ingen ackumulering av triklosan skedde under loppet av studien⁶⁰.

Ytterligare evidens som påvisar en utebliven ackumulering efter upprepad exponering för triklosan finns tillgängliga från två andra opublicerade, kliniska studier.

49 manliga och 39 kvinnliga frivilliga försökspersoner deltog i en studie i vilken de använde tandkräm innehållande 0,2 % triklosan under 52 veckor följt av en tandkräm utan triklosan under ytterligare 13 veckor (tandkrämsanvändning 2,62–2,89 g/dag). Vid vecka 52 var plasmanivåerna av triklosan 34,50 ng/ml och sjönk till 6,35 ng/ml vid slutet av den 13 veckor långa återhämtningsperioden⁶¹.

I en studie i 5 faser av intag av triklosan, utfördes en steady state-fas (IV) där försökspersonerna intog 15 mg triklosan/dag i gelatinkapslar under 30 dagar. Även om plasmanivåerna svängde från dag till dag, både för triklosan och konjugaterna, var det tydligt

att nivåerna inte ökade under appliceringsperioden. Detta bekräftar ytterligare frånvaron av ackumulering vid upprepad, daglig exponering för triklosan⁵⁹.

Sammanfattningsvis observerades ingen ackumulering av triklosan i de utförda kliniska studierna, även under överdrivna användningsförhållanden, t.ex. borstning tre gånger dagligen med 1,25 g tandkräm innehållande 0,3 % triklosan.

Allmän slutsats

De berörda företagen stödjer och bevakar fortlöpande ny forskning om triklosan. Föreliggande data, stödjer uppfattningen att fördelen av en tandkräm som innehåller triklosan uppväger riskerna både vad gäller hälsa och miljö. Det vore varken hållbart ur ett etiskt eller affärsmässigt perspektiv att använda en dyrbar ingrediens om detta inte vore fallet.

Referenser

1. Albandar J M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005 **49**(3): 517-532
2. Stamm J W. Epidemiology of gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986 **13**(5): 360-370.
3. Addy M and Adriaens P. Consensus report of Group A. In: Lang N P Attström R and Loe H eds. *Proceedings of European Workshop on Mechanical Plaque Control*. Berlin: Quintessence, 1998 p99.
4. Quirynen M, Dekeyser C and van Steenberghe D. The influence of gingival inflammation, tooth type and timing on the rate of plaque formation. *J Periodontol* 1991 **62**: 219-222.
5. Tanner A C, Kent R Jr, Van Dyke T, Sonis S T and Murray L A. Clinical and other risk indicators for early periodontitis. *J Periodontol*. 2005 **76**(4): 573-581.
6. Schatzle M, Loe H, Burgin W, Anerud A, Boysen H. and Lang N P. Clinical course of chronic periodontitis. I Role of gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2003 **30**(10): 887 – 901.
7. Schatzle M, Loe H, Lang N P, Burgin W, Anerud A and Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004 **31**(12): 1122 – 1127.
8. Paquette D W. The periodontal-cardiovascular link. *Compend Contin Educ Dent*. 2004 **25**(9): 681-2, 685-92
9. Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2004 **47**(4): 808-21
10. Hamilton J. The link between periodontal disease and systemic diseases: state of the evidence 2005. *J Calif Dent Assoc*. 2005 **33**(1): 29-38

11. Marsh P and Martin M V. *Oral Microbiology* 4th ed, Oxford: Wright, 1999.
12. Volpe A R, Petrone M E, De Vizio W *et al.* A review of plaque, gingivitis, calculus and caries clinical efficacy studies with a fluoride dentifrice containing triclosan and PVM/MA copolymer. *J Clin Dent* 1996 **7**: S1-S14.
13. Xu T, Deshmukh M, Barnes V M, Trivedi H M and Cummins D. Effectiveness of a triclosan/copolymer dentifrice on microbiological and inflammatory parameters. *Compend Contin Educ Dent* 2004 **25**(7 Suppl 1): 46-53.
14. Marsh P D. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1991 **18**: 462-467.
15. Marsh P D. and Bradshaw D J. Microbiological effects of new agents in dentifrices for plaque control. *Int Dent J* 1993 **43**: 399-406.
16. Eley B M. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque – a review. *Brit Dent J* 1999 **186** (6): 286-296.
17. Gjermo P and Saxton C A. Antibacterial dentifrices. Clinical data and relevance with emphasis on zinc/ Triclosan. *J Clin Periodontol* 1991 **18**: 468-472.
18. Van der Ouderaa F J G. Anti-plaque agents – Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991 **18** (6): 447-454.
19. Brading M G and Marsh P D. The oral environment: the challenge for anti-microbials in oral care products. *Int. Dent. J* 2003 **53**: 353-362
20. Brading M G, Cromwell V J, Green A K, DeBrabander S, Beasley T and Marsh P D. The role of Triclosan in dentifrice formulations, with particular reference to a new 0.3% Triclosan calcium carbonate-based system. *Int. Dent. J.* 2004 **54**: 291-298
21. Svaton B, Saxton C A, Rolla G *et al.* One year study of the efficacy of a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan to maintain gingival health. *Scand J Dent Res* 1989 **97**: 242-246.
22. Svaton B, Saxton C A, Rolla, G *et al.* A one year study on the maintenance of gingival health by a dentifrice containing a zinc salt and non-anionic antimicrobial agent. *J Clin Periodontol* 1989 **16**: 75-80.
23. Svaton B, Saxton C A, van der Ouderaa F *et al.* The influence of a dentifrice containing a zinc salt and nonionic anti-microbial agent on the maintenance of gingival health. *J Clin Periodontol* 1987 **14**: 457-461.
24. Svaton B, Saxton C A and Rolla G. Six month study of the effect of a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan on plaque, gingival health and calculus. *Scand J Dent Res* 1990 **98**: 301-304.

25. Stephen K W, Saxton C A, Jones C L *et al.* Control of gingivitis and calculus by a dentifrice containing a zinc salt and Triclosan. *J Periodontol* 1990 **61**: 674-679.
26. Svaton B, Saxton C A, Huntington E *et al.* The effects of a silica dentifrice containing Triclosan and zinc citrate on supragingival plaque and calculus formation and the control of gingivitis. *Int Dent J* 1993 **43**: 431-439.
27. Svaton B, Saxton C A, Huntington E *et al.* The effects of three silica dentifrices containing Triclosan on supragingival plaque and calculus formation and on gingivitis. *Int Dent J* 1993 **43**: 441-452.
28. Saxton C A. The effect of a Dentifrice containing zinc citrate and 2, 4, 4'-Trichloro- 2'-Hydroxydiphenyl Ether. *J Periodontol* 1986 **57**: 555-561.
29. Saxton C A, Svaton B and Lloyd A M. Antiplaque effects and mode of action of a combination of zinc citrate and a nonionic antimicrobial agent. *Scand J Dent Res* 1988 **96**: 212-217.
30. Saxton C A. Maintenance of gingival health by a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan. *J Dent Res* 1989 **68** (Spec. Iss): 1724-1726.
31. Saxton C A and van der Ouderaa F J G. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan on developing gingivitis. *J Periodontol Res* 1989 **24**: 75-80.
32. Jones C L, Saxton C A and Ritchie J A. Microbiological and Clinical effects of a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan in the human experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol* 1990 **17**: 570-574.
33. Schaeken M J M, VanderHoeven J S, Saxton C A *et al.* The effect of mouthrinses containing zinc and Triclosan on plaque accumulation and development of gingivitis in a 3-week clinical test. *J Clin Periodontol* 1994 **21** (5): 360-364.
34. Volpe A R, Petrone M E, De Vizio W *et al.* A review of plaque, gingivitis, calculus and caries clinical efficacy studies with a fluoride dentifrice containing triclosan and PVM/MA copolymer. *J Clin Dent* 1996 **7**: S1-S14.
35. Sreenivasan P and Gaffar A. Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol* 2002 **29**: 965-974.
36. De Vizio W and Davies R. Rationale for the daily use of a dentifrice containing triclosan in the maintenance of oral health. *Compend Contin Educ Dent* 2004 **25**(7 Suppl 1): 54-57.
37. Davies R M, Ellwood R P and Davies G M. The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2004 **31**(12): 1029 - 1033

38. Bolden T E, Zambon J J, Sowinski J *et al.* The clinical effect of a dentifrice containing Triclosan and a copolymer in a sodium Fluoride/ silica base on plaque formation and gingivitis: A six month clinical study. *J Clin Dent* 1992 **3**: 125-131.
39. Deasy M J, Singh S M, Rustogi K N *et al.* Effect of a dentifrice containing Triclosan and a copolymer on plaque formation and gingivitis. *Clin Prev Dent* 1991 **13** (6): 12-19.
40. Cubells A B, Dalmau L B, Petrone M E *et al.* The effect of a Triclosan / copolymer/ fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: A six month clinical study. *J Clin Dent* 1991 **2**: 63-69.
41. Palomo F, Wantland L, Sanchez A *et al.* The effect of three commercially available dentifrices containing Triclosan on supragingival plaque formation and gingivitis: a six month clinical study. *Int Dent J* 1994 **44**: 75-81.
42. Denepitiya J L, Fine D, Singh S *et al.* Effect upon plaque formation and gingivitis of a Triclosan/ copolymer/ fluoride dentifrice: A six month clinical study. *Am J Dent* 1992 **5**: 307-311.
43. Niederman R. Triclosan-containing toothpastes reduce plaque and gingivitis. *Evid Based Dent* 2005 **6**(2): 33
44. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate General. Directorate C – Scientific Opinions. Opinion on Triclosan resistance – adopted by the Scientific Steering Committee at its meetings of 27-28 June 2002.
45. SCCNFP/0600/02, final. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers. Opinion concerning Triclosan adopted during the 21st plenary meeting of 17 September 2002.
46. Federle TW, Kaiser SK, Nuck BA, 2002. Fate and effects of triclosan in activated sludge, ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY, 21 (7): 1330-1337 JUL 2002
47. McAvoy DC, Schatowitz B, Jacob M, Hauk A, Eckhoff WS, 2001. Measurement of triclosan in wastewater treatment systems ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY, 21 (7): 1323-1329.
48. Sabaliunas D, Webb SF, Hauk A, Jacob M, Eckhoff WS, 2003. Environmental fate of Triclosan in the River Aire Basin, UK, WATER RESEARCH , 37 (13): 3145-3154 JUL 2003
49. Boettcher J, 1990. OECD 209, Inhibition of oxygen consumption, Ciba-Geigy
50. Marks K, Crapo KC, Ziegenfuss PS & Marks PJ, 1999. Effects upon D-14C-glucose uptake by sludge organisms, Roy F. Weston Inc.

51. Morrall D, McAvoy D, Schatowitz B, Inauen J, Jacob M, Hauk A, Eckhoff W, 2004. Field study of triclosan loss rates in river water (Cibolo Creek, TX) CHEMOSPHERE, 54 (5): 653-660.
52. Singer H, Muller S, Tixier C, Pillonel L, 2002. Triclosan: Occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: Field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY, 36 (23): 4998-5004.
53. Orvos DR, Versteeg DJ, Inauen J, Capdevielle M, Rothenstein A, Cunningham V, 2002. Aquatic toxicity of triclosan, ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY 21 (7): 1338-1349.
54. Drottat KR & Krueger HO, 1998. Triclosan: A 96-hour toxicity test with the freshwater algae (*Anabaena flos-aquae*), Wildlife International Ltd.
55. Drottat KR & Krueger HO, 1999. Triclosan: Toxicity mitigation by humic acid during a 96-hour toxicity test with the freshwater algae (*Scenedesmus subspicatus*), Wildlife International Ltd.
56. Boettcher J, 1991. Report on the bioaccumulation test (OECD 305C) of triclosan, Ciba-Geigy Ltd.
57. Schettgen C, Schmidt A & Butte W, 1999. Variation of accumulation and clearance of the predioxin 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenol (Irgasan DP300, Triclosan) with the pH of water, Organohalogen Compounds, 43, 49-52.
58. DeSalva S J, Kong B M and Lin Y-J: Triclosan: A safety profile. Am J Dent 2: 185-196, 1989.
59. Lucker P W: Safety (Tolerance) and pharmacokinetics of triclosan - An expertise. Ciba Geigy AG report, June, 1990 (unpublished).
60. Bagley D M and Lin Y-J: Clinical Evidence for the Lack of Triclosan Accumulation From Daily Use in Dentifrices, Am J Dent 13: 148-152, 2000.
61. Barnes, E: Mentadent p Toothpaste: Triclosan Toothpaste Study in Man Hematological and Biochemical Data. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research Lab, Colworth House. July, 1991 (unpublished).