

De orale microbiota van adolescenten met cariës

Introductie

Cariës is een groot gezondheidsprobleem. Wereldwijd hebben meer dan 80% van de kinderen cariës. In Nederland is de sociaaleconomische last hiervan jaarlijks meer dan €437 miljoen. Huidige interventiestrategieën, gericht op bekende risicofactoren zoals suikerconsumptie en mondhygiëne, zijn niet succesvol genoeg om cariës alzijdig tegen te gaan. Naast voeding en mondhygiëne, ligt de samenstelling van de orale microbiota ten grondslag aan de ontwikkeling van cariës. Het onderzoek hiernaar is de afgelopen decennia sterk toegenomen, en naast onderzoek naar de relatie met cariës is er behoefte aan kennis over de samenstelling van een gezond oraal microbioom. Preventieve strategieën, gebaseerd op het behoud van een gezond oraal microbioom, zouden interventies mogelijk kunnen maken die efficiënt de verschillen in vatbaarheid voor cariës aanpakken, door bijvoorbeeld ontwikkeling van gespecialiseerde mondgezondheidsproducten. Het MIRACLE (The oral **M**icrobiome as modifiable **R**isk **f**actor for **C**aries **L**esions) project beoogt de bescherming van een gaaf gebit door inzicht te krijgen in het metabolische, genetische en biochemische gedrag van de belangrijkste ziekteverwekker in de mond, namelijk de samenstelling van de orale microbiota. In dit project werken onderzoekers van het Erasmus MC en DENTAID samen om meer inzicht te krijgen in de samenstelling en functie van de orale microbiota in relatie tot cariës. Het hier gepresenteerde literatuuronderzoek is een onderdeel ervan en vat de huidige kennis over het verband tussen de orale microbiota en cariës in adolescenten samen.

Achtergrond

De prevalentie van cariës in blijvende tanden vertoont doorgaans een sterke toename na doorbraak en bereikt de hoogste niveaus in de late adolescentie, waarna het de rest van het leven over het algemeen stabiel blijft. Dus, om een goede mondgezondheid gedurende het leven te waarborgen, moet cariës al tijdens adolescentie worden voorkomen. Om cariës te voorkomen worden traditioneel een goede mondhygiëne, regelmatige tandarts (of mondhygiënist) bezoeken en restrictie van het aantal eetmomenten aangeraden. Wetenschappelijk onderzoek houdt zich ermee bezig nieuwe preventie strategieën te ontwikkelen. Een van deze nieuwe paden voor preventie concentreert zich op aanpassing van de orale microbiota.

De orale microbiota omvat meer dan 700 verschillende micro-organismen, waaronder bacteriën, schimmels en virussen. In verband met mondgezondheid zijn de bacteriën het meest bestudeerd. In relatie tot cariës, kijken wij naar bacteriën die ervoor zorgen dat op het tandoppervlak een zuur milieu (dat is een pH van 1 tot 5) ontstaat, waardoor het tot demineralisatie en vervolgens cariëslaesies komt. De meest bekende zuur producerende bacterie is *Streptococcus mutans*. Lange tijd werd gedacht dat *Streptococcus mutans* de enige of tenminste de belangrijkste bacterie is in verband met cariës, maar nu weten wij dat het niet om één, maar om de gemeenschap van bacteriën gaat die samen de biofilm op het tandoppervlak vormen. Moderne analyse methoden, gebaseerd op DNA sequentie bepaling, maken het mogelijk om de orale microbiota, in deze biofilm te identificeren.

Doordat DNA sequentie bepaling steeds beter beschikbaar is, is wetenschappelijk onderzoek naar de samenstelling van de orale microbiota sterk toegenomen in de laatste twee decennia. Bij verschillende doelgroepen werd de orale microbiota vergeleken tussen personen met en personen zonder cariës. Het bestuderen van de determinanten van cariës bij adolescenten is relevant, omdat zij blootgesteld worden aan factoren specifiek voor hun leeftijdsgroep zoals puberteitshormonen, orthodontische behandeling en andere levensstijlfactoren die de orale microbiota kunnen beïnvloeden. Om deze leeftijdsgroep te bestuderen, is een systematisch overzicht van de huidige studies essentieel. Daarom werd binnen het MIRACLE project een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd met het doel wetenschappelijke bewijs over



de verschillen in de samenstelling en diversiteit van de orale microbiota bij adolescenten met en zonder cariës samen te vatten. Bovendien werd geprobeerd te achterhalen of er ook 'core microbiota' bij adolescenten kon worden bepaald. Met 'core microbiota' wordt een selectie van bacteriën bedoeld die doorgaans aanwezig is in de mondholte en in elke studie in de grote meerderheid van de deelnemers wordt gedetecteerd.

Resultaten over de samenstelling van de microbiota van adolescenten

Na een zorgvuldige literatuur zoektocht konden uiteindelijk 20 artikelen, gepubliceerd tussen 2005 en 2022, in het literatuuronderzoek worden geïncludeerd. Deze studies maakten gebruik van moleculair gebaseerde analyse methoden om de orale microbiota van adolescenten met en adolescenten zonder cariës te analyseren. Alle geïncludeerde studies hebben een cross-sectionele analyse uitgevoerd. Dat wil zeggen dat de samples voor de orale microbiota op hetzelfde moment werden afgenomen als dat de cariës ervaring van de onderzoeksdeelnemer werd gemeten. De leeftijd van de studiedeelnemers van alle geïncludeerde studies lag tussen 11 en 19 jaar, en studiedeelnemers waren over het algemeen gezond. Er werd incidenteel met de volgende, leeftijd gerelateerde factoren rekening gehouden in de analyse van de geïncludeerde studies: roken, orthodontie en antibiotica gebruik.

Bij alle geïncludeerde onderzoeken werd cariës ervaring tijdens een mondonderzoek vastgesteld en samengevat met de DMFT of DMFS index. Voor het bepalen van de orale microbiota samenstelling varieerde het soort samples dat verzameld werd. De meeste onderzoeken gebruikten een tandplak monster (biofilm), maar anderen gebruikten speeksel of een combinatie van tandplak en speeksel.

De meerderheid van de studies rapporteerde, dat er geen verschil in diversiteit van de orale microbiota was tussen studiedeelnemers met en studiedeelnemers zonder cariës. Met microbiële diversiteit wordt het aantal verschillende soorten bacteriën gemeten in de mond en hoe deze verwant zijn aan elkaar.

In de "differential abundance analysis" werd erbij de meerderheid van de geïncludeerde studies een verschil in de aanwezigheid van een specifieke bacterie gevonden tussen studiedeelnemers met en studiedeelnemers zonder cariës. Sommige bacteriën werden bij verschillende individuele studies vaker gevonden bij adolescenten zonder cariës (*Corynebacterium* en *Actinomyces johnsonii*) en andere bacteriën werden vaker gevonden bij adolescenten met cariës (*Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Scardovia wiggsiae*, *Prevotella denticola* en *Prevotella*).

Ook werd er in de meerderheid van de geïncludeerde studies bacteriën geïdentificeerd die tot "core microbiota" zouden kunnen behoren. In totaal werden er 13 bacteriesoorten genoemd als "core member" in twee of meer studies (*Actinomyces sp.*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Alloprevotella sp.*, *Camylobacter sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Prevotella sp.*, *Rothia sp.*, *Streptococcus sp.*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Veilonella sp.* en *Veilonella parvula*).

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat er geen significante verschillen in microbiële diversiteit tussen adolescenten met en adolescenten zonder cariës zijn waargenomen, maar dat er wel verschillende bacteriën in verband kunnen worden gebracht met cariës. De bacteriesoorten die in hogere hoeveelheid zijn aangetroffen bij adolescenten met cariës staan inderdaad ook bekend om zuur te produceren. Bovendien zijn deze bacteriesoorten in voorgaande onderzoeken aangetroffen bij jonge kinderen met veel cariës. De bacteriesoorten die in hogere hoeveelheid waren aangetroffen in adolescenten met een gaaf gebit staan juist bekend om lactaat te verwerken, waardoor het milieu in de mond minder zuur wordt. Ook deze bacteriesoorten zijn eerder aangetroffen bij jonge kinderen met een gaaf gebit. Terwijl hiermee de theorie wordt bevestigd dat cariës een polymicrobiële ziekte is, en niet afhangt van enkel één specifieke bacteriesoort, moet natuurlijk nog wel gekeken worden naar de kwaliteit van de individuele geïncludeerde studies en niet alleen naar hoe deze resultaten passen bij eerdere wetenschappelijke studies op het gebied van de orale microbiota.

Sterke en zwakke kanten van onderzoek naar de orale microbiota van adolescenten

Een van de belangrijkste uitdagingen van onderzoek naar de orale microbiota zijn de zogenaamde 'niche-effects'. Als wij kijken naar de orale microbiota moeten we er rekening mee houden dat op verschillende plekken in de mond (niches), andere samenstellingen van de microbiota gevonden kunnen worden door de aanwezigheid van verschillende weefseltypen en andere omgevingsfactoren. Dit kan natuurlijk veel invloed hebben op de analyses van de samenstelling van het orale microbiota, en zou er bijvoorbeeld voor kunnen zorgen dat er geen verschillen in diversiteit worden gevonden tussen subgroepen. Om een duidelijk begrip te krijgen van de invloed van bacteriën op demineralisatie zou het waardevol zijn om herhaaldelijk samples direct uit beginnende laesies te verzamelen. Vervolgens kan bij het onderzoeken van de orale microbiota in relatie tot cariës ook ermee rekening gehouden worden of het om 'behandelde' cariës of om actieve cariës laesies gaat. Mogelijk verschilt de samenstelling van de orale microbiota tussen niet alleen deze twee groepen, maar ook in vergelijking met een

gaaf gebit. Dit zou een mogelijk aanvullend mechanisme beschrijven, naast gedrag, dat verklaart waarom vroege cariëslaesies een belangrijke voorspeller zijn voor nieuwe cariëslaesies.

Veel van de geïncludeerde studies in dit systematische literatuuronderzoek zijn gebaseerd op kleine onderzoekspopulaties, waardoor de resultaten niet representatief zijn voor de algemene populatie. Langdurig onderzoek, met grote onderzoekspopulaties, is nodig om de ontwikkeling van de orale microbiota tijdens adolescentie te bestuderen en een mogelijke causale relatie tussen cariës en de orale microbiota te bepalen. Het onderzoek naar de orale microbiota staat nog aan het begin, en vaak zijn methodologische aspecten nog te summier uitgevoerd, waardoor de kwaliteit en de interpretatie van studieresultaten beperkt zijn.

Afsluitend

Het hier gepresenteerde literatuuronderzoek benadrukt de noodzaak om deze bevindingen te repliceren en uit te breiden in studies met grotere populaties en longitudinale metingen. Het MIRACLE-project heeft als doel deze lacunes in het onderzoek naar de orale microbiota op korte termijn te adresseren. ♥

Over de auteur

Dr Lea Kragt is universitair docent aan het Erasmus MC en onderzoeksleider van het MIRACLE project. Het MIRACLE project is gefinancierd door Health-Holland. Het grootste deel van het



onderzoek wordt uitgevoerd binnen de Generation R Studie, een longitudinale cohortstudie in Rotterdam. Binnen het Generation R onderzoek zijn tandplak samples verzameld bij ruim 4800 adolescenten, en deze samples dienen als basis voor het MIRACLE project. Dit artikel is gebaseerd op een recente publicatie vanuit het MIRACLE project met de volgende referentie:

Veenman F, van Dijk A, Arredondo A, Medina-Gomez C, Wolvius E, Rivadeneira F, Álvarez G, Blanc V, Kragt L. Oral microbiota of adolescents with dental caries: A systematic review. Arch Oral Biol. 2024 May;161:105933.