

Cariës

Microbiologische detectie van risicopatiënten

Samenvatting. Streptococcon- en lactobacillentests zijn beschikbaar op de Nederlandse markt voor het opsporen van cariësriscopatiënten. De in de epidemiologie gebruikelijke termen: gevoeligheid, specificiteit en voorspellende waarde van diagnostische tests worden aan de hand van voorbeelden besproken.

Ondanks de geringe voorspellende waarde wordt het gebruik van de streptococcon- en lactobacillentests in de tandartspraktijk aanbevolen.

MIKX FHM. Cariës. Microbiologische detectie van risicopatiënten. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991; 98: 14-7.

F.H.M. Mikx, microbioloog

Uit de vakgroep Parodontologie en Preventieve Tandheelkunde, Laboratorium voor Orale Microbiologie, TRIKON, van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Trefwoorden: **Microbiologie** – Cariës

Datum van acceptatie: 9 maart 1990.

Adres: F.H.M. Mikx, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

1 Inleiding

De bacteriële oorzaak van cariës werd eind 1954 vastgesteld in kiemvrije dieren,¹ maar al voor die tijd werden speekseltests zoals de Snijdertest en lactobacillentest, met succes toegepast bij de diagnose en preventie van cariës. De reden dat deze tests in de praktijk weinig werden gebruikt, laat zich raden. De cariësactiviteit was in de periode na de Tweede Wereldoorlog zo explosief dat er geen behoefte was het cariësrisko te bepalen. Ieder kind kreeg cariës en de activiteit kon bij de halfjaarlijkse controles direct in de mond worden afgelezen. Deze situatie is nu volkomen veranderd. De collectieve cariëspreventie werkt, ontkalkingen blijken reversibel en de patiënt wil zelfbewust zijn gebit zo lang mogelijk behouden.

Er zijn echter kinderen, waarbij de cariësactiviteit maar weinig is afgenomen. Bovendien zijn andere vormen van cariës, zoals wortelcariës en cariës onder overkapingsprothesen, toegenomen. Door de motivatie van de patiënt en de vaak hoge behandelingskosten ontstaat er weer behoefte aan een nauwkeuriger diagnose en betere voorspelling van cariësactiviteit. In navolging van de Scandinavische landen zijn nu ook in Nederland tests op de markt die worden aangeprezen bij de cariësdagnostiek.

Speekseltests van *S. mutans* hebben hun nut bewezen in de indicatie en evaluatie van behandelingsprogramma's. Bijvoorbeeld, moeders met hoge aantallen *S. mutans* in het speeksel infecteren al vroeg hun peuters die op jeugdige leeftijd cariës ontwikkelen. Aanstaaende moeders, die op grond van *S. mutans* worden geselecteerd en antibacterieel behandeld, infecteren hun peuters op een latere leeftijd met *S. mutans*. Deze peuters ontwikkelen in vergelijking met een controlegroep minder cariës.²

Jeugdigen, die op grond van *S. mutans*-tellingen werden geselecteerd en behandeld met een chloorhexidine-regime, dat

was gekoppeld aan driemaandelijke speekselstellingen, ontwikkelden veel minder cariës dan een controlegroep waar geen anti-mutanstherapie op werd toegepast.³ In dit soort behandelingsstrategieën wordt de selectieve behandeling bepaald door de periodiek herhaalde speekseltests. De tests geven de tandarts of mondhygiënist een indicatie voor de bestrijding van de bacteriële oorzaak van de aandoening.

S. mutans is selectief te bestrijden met bepaalde antibacteriële regimes, waarin gebruik gemaakt wordt van chloorhexidinegel of chloorhexidinevernis.^{4,5} Lactobacillen kunnen worden gereduceerd door vermindering van retentieplaatsen en verandering van koolhydraatgebruik.

In het hier volgende wordt nader ingegaan op de aard en het gebruik van bacteriologische tests in de restauratieve en preventieve praktijk.

2 Diagnostische tests

2.1 Trefzekerheid

Bij de waardering van diagnostische tests wordt vaak de term voorspellende waarde

gebruikt. Daarbij gaat het echter niet om een voorspelling, maar om de overeenkomst van de diagnostische testuitslag met de op dat moment geldende toestand. Het is de trefzekerheid van de diagnose die met behulp van het uit 1763 stammende theorema van Bayes wordt berekend.⁶ Wij zullen hier spreken van de trefzekerheid (= diagnostic power) van een diagnostische test, omdat is gebleken, dat het synonieme begrip voorspellende waarde (= prediction value) tot verwarring leidt.

2.2 Specificiteit

Alvorens de afzonderlijke bacteriologische tests te behandelen wordt aan de hand van een voorbeeld nader ingegaan op de kwaliteit van de diagnostische tests. Tests zijn bijna nooit 100% waterdicht. Bij het gebruik van diagnostische tests voor bijvoorbeeld een infectieziekte of zwangerschap zal meestal een aantal uitslagen positief uitvallen terwijl deze negatief hadden moeten zijn en omgekeerd. Het aantal fout-positieve uitslagen hangt samen met de specificiteit van de diagnostische test (tab. I). Als een test wordt uitgevoerd bij 1000

Table 1. Berekening van de gevoeligheid, specificiteit en trefzekerheid van een diagnostische test. De zieken en niet-zieken zijn de 'gouden standaard' in deze berekeningen.

Gevoeligheid*	$= \frac{\text{het aantal zieken met positieve test}}{\text{totaal aantal geteste zieken}} \times 100$
Specificiteit	$= \frac{\text{het aantal niet-zieken met negatieve test}}{\text{totaal aantal geteste niet-zieken}} \times 100$
Trefzekerheid** van positieve uitslag	$= \frac{\text{het aantal positieve testen bij zieken}}{\text{totaal aantal positieve testen}} \times 100$
Trefzekerheid** van negatieve uitslag	$= \frac{\text{het aantal negatieve testen bij niet-zieken}}{\text{totaal aantal negatieve testen}} \times 100$

* Ook wel sensitiviteit genoemd.

** Ook wel voorspellende of predictieve waarde genoemd.

proefpersonen, waarvan bekend is dat zij niet geïnfecteerd zijn, is te verwachten dat een aantal, bijvoorbeeld tien testuitslagen, toch positief (fout-positief) zullen zijn. De specificiteit van die test is dan 99%.

Maar, voert men deze test uit bij een willekeurige groep van 1000 proefpersonen, dan zal het aantal positieve uitslagen de som zijn van de terecht positieve uitslagen plus de tien fout-positieve uitslagen. Is het aantal werkelijk geïnfecteerden laag, bijvoorbeeld 1,2% (dus 12 personen in dit voorbeeld), dan is de trefzekerheid, ook wel de voorspellende waarde genoemd, van een positieve testuitslag gering, in dit voorbeeld 12: $(10+12) \times 100 = 54,5\%$.

De trefzekerheid van een diagnostische test is afhankelijk van de testkwaliteit, maar wordt sterk bepaald door het percentage geïnfecteerden, ook wel prevalentie genaamd (tab. II).

2.3 Gevoeligheid

In het gegeven voorbeeld werd ervan uitgegaan, dat alle werkelijk geïnfecteerde proefpersonen een positieve testuitslag gaven. Dit is meestal niet het geval. Er zijn ook fout-negatieve uitslagen (tab. I). Het relatieve aantal fout-negatieve uitslagen hangt samen met de gevoeligheid, ook wel sensitiviteit genaamd van de diagnostische test. De trefzekerheid van een negatieve testuitslag is op eenzelfde wijze als voor de positieve testuitslag werd beschreven afhankelijk van de prevalentie. In tabel II wordt dit aan de hand van een voorbeeld nog eens geïllustreerd.

2.4 Gouden standaard

De gevoeligheid van een test moet, evenals de specificiteit, vooraf worden vastgesteld met een 'gouden standaard'. Voor de bepaling van de gevoeligheid moet de 'gouden standaard' bestaan uit een groep personen waarvan vaststaat dat ze de afwijking zeker hebben. Voor de bepaling van de specificiteit is de standaard een groep personen waarvan met zekerheid vaststaat dat zij de afwijking niet hebben.

2.5 Prevalentie

Prevalentie is een relatieve maat voor de aanwezigheid van de afwijking in een populatie. Zoals in 2.2 is geschetst wordt de trefzekerheid en daarmee de efficiëntie van een kwalitatief gevoelige en specifieke test bepaald door de prevalentie.

Men kan de efficiëntie van testen vergroten door de testgroep nader te beperken en daardoor de prevalentie in de testgroep te verhogen. Bijvoorbeeld men vergroot de efficiëntie door HIV-tests te beperken tot

Tabel II. Een voorbeeld van de verdeling van zieke en testuitslagen in een denkbeeldige populatie en de berekening van de gevoeligheid, specificiteit en trefzekerheid van een test.

Populatie B	Test positief	Test negatief	Som
Zieken	48 ^{TP}	2 ^{FN}	50 ^{TP+FN}
Niet-zieken	20 ^{FP}	980 ^{TN}	1000 ^{FN+TN}
Som	68 ^{TP+FP}	982 ^{TN+FN}	1050

$$\text{Gevoeligheid} \frac{TP^*}{TP+FN} \times 100 = \frac{48}{50} \times 100 = 96\%$$

$$\text{Specificiteit} \frac{TN}{TP+FN} \times 100 = \frac{980}{1000} \times 100 = 98\%$$

$$\text{Trefzekerheid}^{**} \text{ van positieve uitslag} \frac{TP}{TP+FP} \times 100 = \frac{48}{58} \times 100 = 70,6\%$$

$$\text{Trefzekerheid van negatieve uitslag} \frac{TN}{TN+FN} \times 100 = \frac{980}{982} \times 100 = 99,8\%$$

$$\text{Prevalentie} \frac{TP+FN}{TP+FP+TN+FN} \times 100 = \frac{50}{1000} \times 100 = 5\%$$

* TP = terecht positief, TN = terecht negatief, FP = fout-positief, FN = fout-negatief

** Ook wel voorspellende waarde genoemd.¹⁶

Tabel III. Overzicht van 3 (A, B, en C) onderzoeken naar de opbrengst van mutans streptococci op niet-selectieve bloedagar en selectieve TYCSB en MSB agarplaten.⁴⁻⁶

Agar	Onderzoek		
	A(8)	B(9)	C(10)
	%	%	%
Niet-selectief	100*	100*	100**
TYCSB	82	64	-
MSB	55	35	61

* bloedagar

** MM10 agar

Tabel IV. Overzicht van de mogelijkheden van mutans streptococci en lactobacillen bepalingen.

Test	Detectie	Plaats
Dentocult SM-strip*	Mutans streptococci	praktijk
Dentocult LB dip-slide*	Lactobacillen	praktijk
Laboratoriumkweek**	Mutans streptococci	Nijmegen
	lactobacillen	Nijmegen
Immunochemisch***	<i>S. mutans</i> en <i>S. sobrinus</i>	Amsterdam

* Emadi, Brussel

** Laboratorium Orale microbiologie Tandheelkunde KU Nijmegen

*** Laboratorium Orale microbiologie ACTA Amsterdam

de drugsprostitutie of bacteriële tests in de cariëspraktijk te beperken tot kinderen met verkleurde fissuren of een bepaalde sociaal economische klasse dan wel een hoog suikergebruik.

3 Streptococcon en lactobacillen

Cariës wordt gerelateerd aan de aanwezigheid van lactobacillen en mutans streptococcon. Met mutans streptococcon wordt de groep streptococcon bedoeld die bij de mens voornamelijk bestaat uit *S. mutans* en *S. sobrinus*. De aanwezigheid van deze micro-organismen in de complexe microflora van het speeksel of de tandplaque kan worden vastgesteld door de kweek op selectieve media. Voor de lactobacillen is dat Rogosa agar met als selectieve factor een lage pH, voor de mutans streptococcon worden agarplaten met een hoog suikergehalte en Bacitracine gebruikt. De relatie van deze bacteriën met cariës blijkt uit onderzoek bij proefdieren en de mens.⁷

3.1 Selectieve media

De detectiegrens voor een bacteriesoort is 0,1 à 0,05% van het totaal aantal kweekbare bacteriën, maar zal meestal bij 0,5% of hoger liggen. De detectiegrens wordt verlaagd door het gebruik van selectieve agarplaten. Het selectieve agens in de plaat onderdrukt de groei van de ongewenste bacteriën, zodat na het opbrengen van een groter of minder verdund monster nog vrijliggende en herkenbare kolonies worden gevonden. Maar de selectieve plaat heeft ook zijn 'prijs'. De te selecteren bacteriën zijn niet altijd geheel ongevoelig voor het selectieve agens, de opbrengst op een selectieve plaat ligt altijd lager dan op een niet-selectieve plaat. Voor mutans streptococcon blijkt de opbrengst op TYCSB agar 64 à 82% en op MSB agar 35 à 55% van de opbrengst op de niet-selectieve bloedplaat (tab. III). Andere onderzoekers vonden dat MSB agar een 10 x lagere opbrengst gaf dan TYCSB agar. Buiten Nederland worden evenwel de meeste speekseltests op MSB agar uitgevoerd. In de commerciële strips die voor de *S. mutans*-tellingen worden gebruikt, wordt ook Bacitracine als selectief agens toegepast, de dip-slides voor de lactobacillen-test berusten op het principe van de Rogosa agar (tab. IV).

3.2 Speekseltest

Met speekseltests kan men de mate van *S. mutans*-besmetting vaststellen. Men onderscheidt vijf klassen van zeer hoog, dat is meer dan 10^7 *S. mutans* per ml speeksel, tot laag, dat is minder dan 10^5 *S. mutans* per ml speeksel. Door de indeling in klassen speelt

Tabel V. Overzicht van een aantal onderzoeken waarin de verschillende eigenschappen van speekseltests worden vergeleken.

Studie	Populatie			Bact.	G %	S %	T+ %	T- %
	L	P	J					
Schröder (11)	3	34%	0	LB*	48	97	88	79
				SM	80	58	49	85
				LB+SM	76	95	86	90
Zickert (3)	14	19%	5	SM	71	91	63	94
Steeksen-Blicks (14)	8	20%	1	LB	44	86	44	86
				SM	67	74	40	90
				LB+SM	39	93	58	86
	13	37%	1	LB	50	81	61	73
				SM	59	67	51	73
				LB+SM	38	91	72	71
Crossner (15)	14	46%	1	LB	85	80	50	96
Newbrun (12)	9	9%	4	SM	52	71	14	95

L = leeftijd in jaren, P = prevalentie, J = onderzoeksduur in jaren, G = gevoeligheid, S = specificiteit, T+ en T- trefzekerheid van positieve en negatieve test

*LB = *Lactobacillus*-test, SM = *S. mutans*-test

de fout van de bepalingsmethode, bijvoorbeeld door de aard van het selectieve medium, een ondergeschikte rol. Het is daardoor niet te verwachten dat meer geavanceerde bepalingsmethoden met behulp van monoklonale antilichamen of DNA-probes een gevoeliger test zullen opleveren.

3.4 Bevolkingsonderzoek

De gevoeligheid van een *S. mutans*-speekseltest met de bovengenoemde klassen ligt tussen 52% en 71%. Derhalve geven lang niet alle personen met cariës een hoge testuitslag (tab. V). De specificiteit varieert van 67% tot 91% bij Zweedse kinderen. In andere landen kan die waarde lager liggen, want veel kinderen in Nederland, maar bijvoorbeeld ook in Tanzania, hebben geen cariës en wel een hoge mutans streptococcon-score.

De begrippen gevoeligheid en specificiteit worden in de studie van Schröder op de gebruikelijke manier gehanteerd (tabel V).¹¹ Hun 'gouden standaard' is de aanwe-

zigheid van cariës. Schröder en medewerkers gebruiken in de test de aanwezigheid van *S. mutans* of *lactobacillus* en niet hoge of lage aantallen van deze bacteriën, zoals gebruikelijk in andere studies; daardoor vonden zij een relatief hoge gevoeligheid (80%) en een lage specificiteit (58%) van de *S. mutans*-test. De andere berekeningen in tabel V betreffen studies waarbij de cariëstoename als standaardtest werd gebruikt.

Het is verleidelijk na de vaststelling van de relatie tussen cariëstoename en een test te spreken van de voorspellende waarde van die test. Men zal zich echter moeten realiseren dat de aldus berekende waarde sterk bepaald wordt door de samenstelling van de onderzochte groep, hetgeen generalisatie van de uitkomst, en dus het voorspellen bemoeilijkt.

3.5 Cariërisico

Newbrun en medewerkers onderzochten 800 schoolkinderen en koppelden de

Summary

MICROBIOLOGICAL TESTS OF PATIENTS AT RISK

Key words: Dental caries – Bacteria

The Streptococcus- and Lactobacillus-tests available in The Netherlands for the selection of patients at risk are discussed. Attention is paid to the calculation of sensitivity, specificity and predictive value of microbiological tests. Although the predictive values or diagnostic power of the saliva tests are rather low, the use of such tests in dental practice is advocated.

S. mutans-speekseltest aan de cariëstoename in de voorafgaande vier jaar.¹² De gevoeligheid van de *S. mutans*-test voor cariëstoename bleek 52%, de specificiteit 71%. Zij onderzochten een populatie waarin 10% van de kinderen (= prevalentie) een toename van meer dan 8 DMFS toonde. De speekseltest bleek bruikbaar te zijn voor de identificatie van kinderen met een DMFS-toename van minder dan 8: de trefzekerheid van de negatieve testuitslag was 95%. De test bleek echter van weinig nut voor het opsporen van cariësgevoelige kinderen aangezien de trefzekerheid van een positieve *S. mutans* slechts 14% was. Andere onderzoekers vinden hogere waarden voor de trefzekerheid van de *S. mutans*- of *lactobacillus*-test in relatie tot cariësactiviteit, maar zij onderzochten dan ook populaties met een hogere cariësprevalentie of legden het criterium voor cariëstoename bij een lagere DMFS-waarde (tabel V).¹³ Verschillende studies laten zien dat een combinatie van de *S. mutans*- met de *lactobacillus*-test de trefzekerheid van de diagnose kan verhogen. Een waarneming die van belang is bij de overweging om bacterietests te gebruiken bij het opsporen van cariësriscogroepen.

Ondanks de gevoeligheid van mutans streptococcon- en lactobacillentests verhogen deze tests in de tandartspraktijk de betrouwbaarheid van de diagnose. Het is de moeite waard na te gaan of speekseltests, gekoppeld aan een anti-mutanstherapie, in Nederland een verder cariësreducerend en kostenbesparend effect hebben.

Literatuur

- ¹ORLAND FJ, BLAYNEY JR, HARRISON RW, et al. Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries. I. Basic observation on rats reared free of all micro-organisms. J Dent Res 1984; 33: 14.
- ²KÖHLER B, BRATTHALL D, KRASSE B. Preventive measures in mothers influence the establishment of the bacterium *Streptococcus mutans* in their infants. Arch Oral Biol 1983; 28: 225-31.
- ³ZICKERT I, EMILSON CG, KRASSE B. Microbial conditions and caries increments 2 years after discontinuation of controlled antimicrobial measures in Swedish teenagers. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15: 241-4.
- ⁴EMILSON CG. The effect of chlorhexidine gel treatment on *Streptococcus mutans* population in human saliva and dental plaque. Scand J Dent Res 1981; 89: 239-46.
- ⁵SCHAEKEN MJM, DE HAAN P. The effects of sustained-release chlorhexidine acetate on the human dental plaque flora. J Dent Res 1989; 68: 119-23.
- ⁶RÜMKE ChrL. Kanttekeningen over de gevoeligheid, de specificiteit en de voorspellende waarden van diagnostische tests. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 556-61.
- ⁷MIKX FHM. Microbiële aspecten in de epidemiologie van cariës en parodontale aandoeningen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1985; 92: 1-6.
- ⁸VAN PALENSTEIN HELDERMAN WH, IJSSELDIJK M, HUIS IN 'T VELD JHJ. A selective medium for the use of two major subgroups of the bacterium *Streptococcus mutans* isolated from human dental plaque and saliva. Arch Oral Biol 1983; 28: 599-603.
- ⁹WADE WG, ALDRES MJ, WALKER DM. An improved medium for isolation of *Streptococcus mutans*. J Med Microbiol 1986; 22: 319-23.
- ¹⁰EMILSON CG, BRATTHALL D. Growth of *Streptococcus mutans* on various selective media. J Clin Microbiol 1976; 4: 95-8.
- ¹¹SCHRÖDER U, EDWARDSSON S. Dietary habits, gingival status and occurrence of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli* as predictors of caries in 3-year-olds in Sweden. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15: 320-4.
- ¹²NEWBRUN E, MATSUKUBO T, HOOVER CI et al. Comparison of two screening tests for *Streptococcus mutans* and evaluation of their suitability for mass screenings and private practice. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12: 325-31.
- ¹³KRASSE B. Biological factors as indicators of future caries. Int Dent J 1988; 38: 219-25.
- ¹⁴STECKSEN-BLICKS C. Salivary counts of *lactobacilli* and *Streptococcus mutans* in caries prediction. Scand J Dent Res 1985; 93: 204-12.
- ¹⁵CROSSNER CG. Salivary *lactobacillus* counts in the prediction of caries activity. Community Dent Oral Epidemiol 1981; 9: 182-90.
- ¹⁶MIKX FHM. Bacteriologische tests in de parodontale praktijk. Ned Tijdschr Tandheelkd 1990; 97: 414-7.

Bladvulling

In de afgelopen jaargang van 1990 zijn de bijdragen voor de subrubriek *Excerpta odontologica* gemaakt uit de volgende tijdschriften:

Acta Odontologica Scandinavica
 Australian Dental Journal
 American Journal of Dentistry
 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics
 Angle Orthodontics
 Archives of Oral Biology
 Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs
 British Dental Journal
 British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
 British Journal of Orthodontics
 Canadian Dental Association Journal
 Caries Research
 Community Dental Health
 Community Dentistry and Oral Epidemiology
 Dental Materials Journal
 Dento Maxillo Facial Radiology
 Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
 Endodontics and Dental Traumatology
 European Journal of Orthodontics
 Fortschritte der Kieferorthopädie
 Gerodontology

Head and Neck Surgery
 International Endodontic Journal
 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
 International Journal of Prosthodontics
 Journal of the American Dental Association
 Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery
 Journal of Dental Research
 Journal of Dental Education
 Journal of Dentistry
 Journal of Endodontics
 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
 Journal of Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology
 Journal of Prosthetic Dentistry
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
 Operative Dentistry
 Quintessenz
 Quintessence International
 Scandinavian Journal of Dental Research
 Schweizerische Monatsschrift für Zahnmedizin
 Swedish Dental Journal