

Klorheksidin. Resistensutvikling og bruk i tannlegepraksis. En litteraturgjennomgang.



Vår 2021

Skrevet av:

Stud. odont. Inas Dhia Al-Rawaf

Stud.odont. Saima Akbari

Veileder:

Professor emeritus Hans Preus

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	
1. Klorheksidin.....	
1.1.Kjemisk struktur.....	
2. Klorheksidin i ulike former.....	
2.1.Munnskyllevæske.....	
2.2.Gel.....	
2.3.Tannpasta.....	
2.4.Spray.....	
2.5.Tyggegummi.....	
3. Virkningsmekanisme.....	
4. Plakkhemmende effekt.....	
5. Bruk av klorheksidin og fluor.....	
6. Bivirkninger.....	
6.1.Systemiske bivirkninger.....	
6.2.Misfarging.....	
6.3.Munnslimhinneavstøtning.....	
6.4.Bitter smak og smaksforstyrrelse.....	
6.5. Allergiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk.....	
7. Resistens mot CHX	
7.1.Hva er resistens?.....	
7.2.Antibiotikaresistente mikrober.....	
7.3.Hvorfor utvikles resistens?.....	
7.4.Hvordan utvikles resistens?.....	
7.5.Kryssresistens.....	
8. Hva skal man anbefalte til pasienter?.....	
9. Konklusjon.....	
Litteraturliste.....	

Sammendrag

I denne masteroppgaven har vi fordypet oss i litteraturen omkring klorheksidin (CHX), med særlig fokus på resistensutvikling og hvilke konsentrasjon som bør anvendes i munnskyllevæsker i odontologien for å minimalisere resistens. Vi har i tillegg sett på virkningsmekanismen til CHX, bivirkninger, effekt og dens virkning i kombinasjon med fluor. Det er høyt forbruk av CHX i mange ulike konsentrasjoner og former, både innenfor odontologi og medisin, men også i matproduksjon og industri. CHX har altså et bredt bruksområde. Dette tema vekket første gang vår interesse i forbindelse med en forelesning om klorheksidinresistens, da vi ikke hadde hørt om dette tema før. Det hørtes skremmende ut at et effektivt middel med et så bredt bruksområde kunne utvikle resistens hos bakterier. Vi valgte derfor å studere CHX, med særlig fokus på resistensutvikling. Vi har i denne oppgaven prøvd å samle informasjon som finnes fra tidligere forskning og litteratur om bl.a. de ulike CHX konsentrasjonene, om hvilken som er mest effektiv og hvordan det kan utvikle resistens.

Ved lave konsentrasjoner vil CHX ha en bakteriostatisk effekt som er reversibel, fjerning av CHX ved nøytralisering men som vil føre til at bakteriecellen gjenvinner seg, det vil si de strukturelle endringene forårsaket av lave konsentrasjoner er mindre sammenlignet med de store skadene på bakteriecellene av høyere konsentrasjon av CHX. Vi kan dermed si at ved bruk av lav konsentrasjon CHX kan det være fare for å indusere resistensutvikling. Dette har også blitt påvist i en masteroppgave utført av studenter ved UiO i 2018 (1).

I vår konklusjon vil vi kortfatte de viktigste punktene i denne oppgaven og komme med råd om riktig bruk av CHX til helsepersonell. Dette mener vi er viktig for å bidra til økt fokus rundt klorheksidinresistens, på samme måte som økt info rundt antibiotikaresistens har bidratt til strengere tiltak, redusert bruk av antibiotika og dermed minimalisering av resistensutviklingen her i Norge (2).

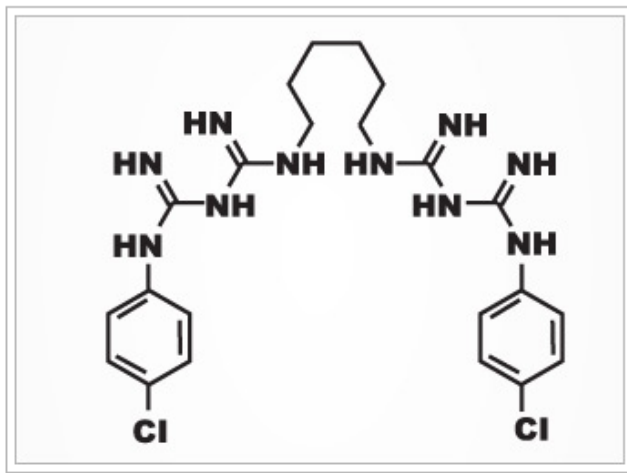
1. Klorheksidin

Klorhexidin (CHX) er et kationisk bisbiguanid med bakteriostatisk og bakteriedrepende effekt, både på gram-positive og -negative bakterier, sopp, og noen lipofile virus. Det er et bredt antibakterielt middel med lav toksisitet og sterk affinitet for binding til hud og slimhinner (3). CHX har blitt brukt mye i helsetjenesten, det brukes på sykehus i desinfeksjonsmidler, behandling av brannsåre og andre såre, urinblæreskylling og kateterdesinfeksjon. I tillegg brukes det også for desinfeksjon i veterinærmedisin og i farmasøytisk produksjon. I industri og landbruk brukes det i desinfeksjonsmidler mot kontaminasjon av matvarer. I tannlegepraksis er CHX brukt til å kontrollere dental plakkdannelse i behandling og forebygging av periodontal sykdom, samt som desinfeksjonsmiddel. CHX selges over disk i apotek i ulike former som munnskyllmidler av forskjellig konsentrasjoner, geler og spray (3).

CHX ble først syntetisert i Storbritannia i begynnelsen av 1950-tallet. Det ble beskrevet av Davies et al. (1954) under navnet "Hibitane" som "a new antibacterial agent of high potency" ved bruk av dets diacetat- og dihydrokloridsalter for å sikre vannløselighet. Siden den gang har CHX blitt mye brukt i forskjellige medisinske felt i helsetjenesten, og etter hvert tannbehandling på slutten av 1960 tallet (4). I Norge er CHX hovedsakelig solgt over disk i apotek som en 0,2% løsning, men nylig er også løsninger på 0,12%, 0,06% og 0,05% kommet på det norske markedet. De lavere (0.6 og 0.5%) konsentrasjonene er ment til daglig forebyggende behandling av pasienter som har problemer med gingivitt og skal redusere plakkmengden. Spørsmålet om det er bekymring for økt toleranse eller til og med resistens mot CHX hos orale bakterier er mye diskutert og studert i de siste årene. CHX brukes mye og er veldig effektivt i de ulike feltene for klinisk anvendelse, men samtidig er det rapporter om fremvekst av isolater som viser økt toleranse mot CHX. Toleranse og resistensutvikling mot CHX kan få fryktelige konsekvenser for smittevern (3, 5).

1.1 Kjemisk struktur

CHX er et bisbiguanid med kationiske egenskaper, og består av to 4-klorofenyl ringer og to bisbiguanid grupper som er forbundet med en sentral hexamethylene kjede. Forbindelsen er sterkt basisk og bi-kationisk ved fysiologisk pH, med to positive ladninger på hver side av en heksametylenbro [1,6-di (4-chloro phenyldiguanido) heksan] (6).



(1:6)di[4chlorophenyldiguanido]hexane)

Mathur S, Mathur T, Srivastava R, Khatri R. Chlorhexidine: The Gold Standard in Chemical Plaque Control

Med sin positiv ladning har den muligheten til å binde seg til negativt ladede overflater som bakteriecellevegger. Siden de fleste intraorale overflater er negativt ladet, blir stoffet distribuert godt i munnhulen. Substantiviteten, altså den gjenværende antimikrobielle aktiviteten (7) til CHX, er gitt ved at når det først er adsorbent til intraorale overflater, blir det langsomt fjernet av kalsiumioner i spyttet. Dermed retineres CHX i munnhulens slimhinner

i over 12 timer (referanse her). Substantiviteten er avhengig av forskjellige faktorer som konsentrasjon, pH, temperatur og hvor lenge CHX er i kontakt med orale strukturer (8). Den høye interaktive egenskapen til CHX er relevant for dens effektivitet, men bidrar også til lokale bivirkninger (9), og kanskje interaksjoner med tilleggsstoffer som fremmer smak, farge og konsistens.

CHX er tilgjengelig i tre former; diglukonat, acetat eller hydrokloridsalt. Diglukonat- og acetatsalter er vannløselige, mens CHX hydroklorid er svakt løselig i vann, og brukes dermed ikke i vannbaserte løsninger (5). CHX diglukonat er den mest brukte formen i dag fordi man har sett at den har mindre sannsynlighet for å skape irritasjon av slimhinnene enn CHX acetat (10). CHX hydrokloridsalt har som acetat og diglukonat også veldig bredt bruksområde, og brukes blant annet i hud- og skjønnhetspleieprodukter som for eksempel kosmetikk, sjampo, såpe, kremer og tannkrem, som konserveringsmiddel i matprodukter, i pesticider som kjemiske midler mot skadelige organismer som griper forstyrrende inn i våre omgivelser på planter, i hus og hjem, lager, tekstiler osv. Hvis man tenker på alle formene under ett, så har CHX generelt et utrolig bredt bruksområde.

2. Klorheksidin i ulike former

2.1 Munnskyllevæsker:

Av munnskyllevæsker med CHX er de mest kjente:

- Corsodaily®; 0,06% CHX diglukonat
- Curasept®; 0,05%, 0,12% og 0,2% CHX diglukonat
- Flux PRO Klorheksidin®; 0,12% CHX diglukonat
- Corsodyl® munnskyllevæske; 0,2% CHX diglukonat

CHX i form av munnskyllevæske selges i ulike konsentrasjoner på markedet; 0,05%, 0,06%, 0,12% og 0,2%. Forskning viser at konsentrasjoner lavere enn 0,2% har begrenset nytteverdi, men mulighet for å skape resistens (4), som vi kommer tilbake til senere i oppgaven. Corsodyl med konsentrasjon på 0,2% CHX har en bedre desinfiserende evne og er indisert til bruk for å forebygge bakteriebelegg på tennene, tannkjøttbetennelse og andre infeksjoner i munnhulen når det er begrenset mulighet for å opprettholde optimal munnhygiene ved mekanisk tannpuss eller ved nedsatt spyttsekresjon. I tillegg anbefales det til bruk etter kirurgi i munnhulen for å forebygge infeksjon, ved etablert betennelse i tannkjøttet (eks. perikoronitt), ved trøske, protesestomatitt og til desinfeksjon av proteser (11).

2.2 Gel:

Av CHX-gel er de mest brukte:

- GUM Paroex®; 0,12% CHX diglukonat
- Corsodyl®gel; 1% CHX diglukonat
- Flux PRO Klorheksidin® gel; 0,12% CHX diglukonat

Indisert til bruk i perioden etter kirurgi i munnhulen eller ved etablert betennelse. Gel er fint til bruk fremfor munnskyllevæske der man har et lokalt område man ønsker å desinfisere. Da kan man applisere CHX-gel med for eksempel en q-tip kun i det område, og la det ligge en stund. GUM Paroex inneholder i tillegg til CHX også 0,05% cetylpyridinium klorid (CPC) som er et desinfiserende middel og aloe vera som er antatt å gi næring til vev i munnen (12). Corsodyl gel med 1% CHX dreper plakkbakterier i løpet av 30 sekunder og danner et beskyttende antibakterielt lag over tennene og slimhinnen som forhindrer plakkformering i opptil 12 timer, ifølge Glaxo-SmithClines (GSK) nettside (13). Flux PRO Klorheksidin inneholder i tillegg til CHX også 1000 ppm fluor, og kan brukes for pasienter som sliter med gingivitt og stor kariesaktivitet. Produktet kan brukes som tannpasta eller anvendes i en individuell plastskinne (14, 15).

2.3 Tannpasta:

Det norske markedet har ulike tannpasta med ulike CHX-konsentrasjoner. De mest kjente er:

- GUM Paroex®; 0,06% CHX diglukonat
- Curasep®; 0,05% og 0,2% CHX diglukonat

Tannpasta fra GUM Paroex inneholder også både CHX og CPC, og fungerer dermed som et dobbelt anti-plakk system. På GUM sin nettside anbefales tannkremen å brukes på en myk børste etter hvert måltid eller minst to ganger om dagen. Det kan brukes i vedlikeholdsfasen etter en periodontal behandling eller ved tidlige tegn på en tannkjøttbetennelse (16). På Curaprox sin nettside anbefales tannpasta med 0,2% CHX som et eventuelt tillegg til CHX munnskyllevæske etter kirurgi, mens tannpasta med 0,05% CHX anbefales til alle pasienter til daglig bruke som en «every day toothpaste» (17). Som snart ferdigutdannede tannleger som har fordypet oss i litteraturen omkring CHX, stiller vi oss skeptiske til dette da flere forsøk har vist at små doser CHX over lengre perioder har begrenset nytteverdi og mulighet for resistensutvikling hos bakteriene.

2.4 Spray:

CHX-spray brukes sjeldent intraoralt da skyll og gel blant annet egner seg bedre. Det er derimot fremstilt munnspray med CHX, skulle en pasient av en eller annen grunn ikke foretrekke munnskyllevæske eller gel. Et eksempel på et preparat er Corsodyl spray med 0,2% CHX diglukonat (18).

Spray brukes derimot en del til å desinfisere hud, hånddesinfeksjon og desinfeksjon av benker og instrumenter på tannklinikken.

2.5 Tyggegummi:

I tillegg til alle preparatene som er listet ovenfor, finnes det også CHX i form av tyggegummi. ChewX inneholder 5 mg CHX diacetat i hver tyggegummi. I følge en artikkel skrevet av Thomas Imfeld (9) vil CHX administrert som tyggegummi ha flere fordeler, blant annet lett å innta, mindre bitter smak, mindre svekkelse av smaksans, mindre misfarging og lengre tilstedeværelse i munnen enn ved CHX munnskyllevæske. Det faktum at det har færre bivirkninger og smaker bedre gir en høyere «patient compliance». I en studie (19) testet man

den plakkhemmende effekten av å tygge 2 tyggegummi av gangen 2 ganger daglig i 5 dager (totalt 20 mg CHX daglig), skylle 2 ganger daglig med 0,2% CHX munnskyllevæske og tygge tyggegummi uten CHX. Ingen grupper fikk bruke noe annet munnpleieprodukt i løpet av den 5 dagers lange studien. Gruppen som tygget CHX tyggegummi viste like effektiv plakkhemmende effekt som gruppen som skylte med 0,2% CHX munnskyllevæske.

3. Virkningsmekanisme

CHX diglukonat er svakt overflateaktivt og er et amfifilt molekyl som interagerer med bakteriers negative overflateladninger ved fysiologiske pH-verdier. Ved nøytral pH er adsorpsjonen til overflater hurtig, og likevektskonsentrasjonen av fritt CHX i oppløsning er lav. Under sure forhold undertrykkes overflateioniseringen av bakterier, og den bakteriedrepende effekten reduseres kraftig (20). Det kationiske CHX molekylet tiltrekkes raskt av den negativt ladde bakterieoverflaten, med spesifikk og sterk adsorpsjon til fosfatholdige forbindelser. Dette endrer integriteten i bakteriecellemembranen, og CHX trekkes inn til den indre membran. Klorheksidin binder seg til fosfolipider i den indre membranen, noe som fører til økt permeabilitet av denne og medfører lekkasje av komponenter med lav molekylvekt, for eksempel kaliumioner. Ved lav konsentrasjon av CHX er den bakteriestatiske effekten reversibel (6), fjerning av overflødig klorheksidin ved nøytralisering vil føre til at bakteriecellen gjenvinner seg. Dette innebærer at de strukturelle endringene i den cytoplasmatiske membranen forårsaket av lave nivåer av klorheksidin er mindre sammenlignet med de store skadene av høyere bakteriedrepende konsentrasjoner. Dette kan være mulig årsak til induksjon av resistens ved lav CHX konsentrasjoner. Økende konsentrasjon av CHX forårsaker økende skade på membranen. Når konsentrasjonen av CHX øker, faller lekkasjen av cytoplasmatiske komponenter med lav molekylvekt, dette resulterer i koagulering og utfelling av cytoplasmaet ved dannelse av fosfaterterte komplekser som adenosintrifosfat og nukleinsyrer. Cytoplasmaet til cellene blir kjemisk utfelt, dette stadiet er da irreversibelt (bacteriocid) (3, 6). Det har vært vanskelig å påvise spesifikke bindingssteder i membranen for CHX, hovedsakelig på grunn av de forskjellige effektene den forårsaker. Chawner og Gilbert (1989) forklarer at det enten kan være spesifikke bindingssteder for CHX molekylet i bakteriemembranen, forskjellige intramolekylære interaksjoner mellom to molekyler ved membranen, eller forskjellene i substitusjon på sluttgruppen mellom bisbiguanidene som påvirker deres evne til å produsere lipiddomener i cellemembranen (21).

Russell (22) har antydnet at den ytre membranen i noen mutante *Escherichia coli* stammer kan ha en mekanisme som fører til at bakteriene er mindre utsatt for CHX, og der den indre membranen ikke er involvert. Forskjellen i effekter av CHX på ytre og indre membran antyder en viss grad av spesifisitet for virkningen av dette biocidet på membranen(e).

4. Plakkhemmende effekt

Umiddelbart etter påføringen av bakteriedrepende konsentrasjoner av CHX i munnhulen, blir en betydelig mengde bakterier drept. En reduksjon i antall bakterier i spytt med 50-90% er rapportert (23). Mht bakteriereproduksjonen, må 99% av bakteriene i munnhulen fjernes 2 ganger daglig for å forhindre dannelse av plakk. På grunn av substantiviteten (retensjon og vedvarende frigjøring) av CHX, kan en bakteriostatisk konsentrasjon opprettholdes i spyttet i flere timer etter påføring (24). Bakterier i en bakteriostatisk fase er sterkt hemmet og dette svekker deres evne til å produsere essensielle produkter for egen overlevelse. I tillegg vil tilstedeværelse av sterke kationiske molekyler (bisbiguanider) forstyrre de ikke-spesifikke adhesjonsmekanismer ved å konkurrere med for eksempel kalsiumioner for retensjonssteder (25, 26). En selektiv effekt på noen av bakteriene som er involvert i dannelse av tidlig plakk kan også spille en rolle i denne forbindelsen (27). CHX sin effekt i etablert plakk er bundet til fosfatgrupper på bakterieoverflater og til sulfater i tiolgrupper på overflatebundne bakterieenzymer (28). CHX og andre kationiske stoffer hemmer syreproduksjonen i etablert plakk, og varigheten av denne effekten er avhengig av middelets evne til å beholdes i munnhulen og i plakk, og også av deres frigjøringshastighet fra bindingsstedene (28, 29).

I følge Rolla og Melsen 1975 (25), kan CHX frigjort fra munnslimhinnen ha tre mekanismer for plakkhemming:

1. En påvirkning på dannelse av pellikel ved å blokkere de sure gruppene på glykoproteinene i spyttet som reduserer absorpsjonen til hydroksylapatitt og dannelse av ervervet pellikel
2. Bakteriens evne til å binde seg til tannoverflaten kan reduseres ved adsorpsjon av CHX til de ekstracellulære polysakkaridene i deres kapsler eller glykokalykser; denne mekanismen er spesiell da ytterligere studier har vist at når sukrose tilsettes bakteriesuspensjoner *in vitro*, reduseres den antibakterielle effekten. Produksjonen av ekstracellulære polysakkarider øker i nærvær av sukrose. En større andel av biocidet

blir deretter absorbert av cellebeleggene og er mindre tilgjengelig for å kunne virke på mikroorganismenes cellemembran og direkte drepe dem.

3. En påvirkning på dannelse av plakk ved å utfelle agglutineringsfaktorene i spyttet og fortrenge kalsium fra plakkmatriksen. CHX konkurrerer med kalsiumioner på plakkmatriksen fra spyttet. Altså en disorganisering av cellemembranen ved fortrengeing av kalsiumioner med CHX-molekyler kan tenkes å forårsake lekkasje av cellemateriale og svekkelse av transport av metabolitter og ioner gjennom membranen. Dette kan være klinisk signifikant da sure agglutineringsfaktorer med kalsiumbroer kan være viktig for integriteten av tannplakk.

Virkingen av CHX på plakk og gingivitt er utmerket ved kortvarig bruk. Men en studie av Hamp, Lindhe & Loe rapporterte reetablering av plakk etter 6 måneders applisering av biocidet. Altså til tross for fortsatt anvendelse av CHX, fulgte plakkdannelse et "normal" løp og gingivitt utviklet i samme takt som i kontrollgruppen. Altså var det allerede i 1970-årene en diskusjon om utvikling av toleranse eller resistens mot CHX (30).

5. Bruk av CHX og fluor

Fluoranion, også kalt fluorid (F^-), brukes oftest i forebygging av karies for å styrke tannstrukturen, og under tannutvikling. Det dannes fluorapatitt når fluor er tilstede. Fluorapatitt motstår syre-demineralisering. I sin ioniserte form, og ved høye konsentrasjoner, har fluorid effekt mot *Streptococcus mutans* (*S.mutans*), og ved lave konsentrasjoner kan den ha antienzymatisk effekt på bakteriene. Hemming av disse enzymene reduserer evnen til *S.mutans* til å produsere syre og transportere, og lagre glukose og dens analoger. CHX derimot, er et antibakterielt og kationisk bisguanid som i sin aktive form har evnen til å bli adsorbert til orale overflater og som deretter frigjøres sakte over tid. Bindingen og den langsomme frigjøringen gjør det mulig å redusere bakteriell kolonisering i flere timer etter påføring. CHX adsorberes også til bakterieoverflaten på grunn av celleoverflatens negative ladning ved fysiologisk pH, og forstyrrer cytoplasma-membranen. CHX er dokumentert effektivt mot gram-positive og gram-negative bakterier, sopp, gjær og både fakultativt aerobe og anaerobe bakterier (31).

En nylig randomisert klinisk pilotstudie (32) undersøkte om det var en redusert klinisk effekt av en munnskyllevæske som inneholdt både CHX og NaF med hensyn til 1) *de novo*

plakkformasjon, 2) gingivitt, 3) retensjon av fluor i munnhulen, og 4) mikrofloraen i plakk og spytt. De generelle hypotesene var at 1) tilsetning av fluor til en CHX munnskyllevæske ikke vil forstyrre den plakkhemmende effekten, og 2) omvendt at CHX ikke vil påvirke fluorretensjonen i munnhulen. Studien viser at kombinasjon av CHX og NaF viste de samme kliniske effektene på plakkdannelse, gingivitt, plakk- og spyttbakterietelling som ren CHX, altså ingen signifikant klinisk forskjell mellom ren CHX og CHX med NaF. Retensjon av fluor i munnhulen så ikke ut til å bli påvirket av kombinasjonen av fluor og CHX. NaF påvirket ikke CHX negativt i en 4-dagers periode uten tannpuss og 6-ukers periode med normal tannpuss. Dette i motsetning til resultatene av en *in vitro* studie rapportert av Barkvoll (1988) (33), som fant dannelse av utfellinger og redusert tilgjengelighet av løselig CHX i CHX+NaF-løsning. *In vitro* forholdene og bruken av NaMFP (natrium-monofluorfosfat) kan ha andre kjemiske egenskaper enn NaF som ble brukt i den randomiserte pilotstudien.

Det forstås at selv om CHX og fluor har motsatte ladninger, kan de kombineres uten å miste sine individuelle egenskaper. Mange forfattere er klare over at kombinasjonen av disse to kjemoterapeutiske midlene ikke er nødvendig for alle, men for visse høyrisiko-grupper kan disse formuleringene være avgjørende for å opprettholde oral helse.

6. Bivirkninger

6.1 Systemiske bivirkninger

Ved riktig bruk av CHX er det ikke dokumentert noen systemiske bivirkninger, kun orale. De orale bivirkningene er heldigvis forbigående. Det er gjort dyreforsøk for å undersøke om CHX har en teratogen effekt (34), men det ble ikke bekreftet. Det har ikke vært gjort liknende studier på gravide kvinner, men man anser risikoen ved bruk under graviditet og amming som liten og dermed ikke indikasjon for å bruke noe alternativt (35). Det har også vært dyreforsøk for å se om biocidet er karsinogent, mutagent eller har evne til å gi nedsatt fertilitet, uten at man har kunnet vise en slik korrelasjon (9).

6.2 Misfarging

Den mest kjente og forekommende orale bivirkningen av CHX er misfarging. CHX kan misfarge tenner, fyllinger, slimhinner og særlig tungeryggen. Misfargingen opptrer ofte etter 1-2 ukers bruk. Dette fører til redusert estetikk for pasientene, hvilket igjen reduserer hvilken grad pasienter følger rådene de får (compliance). Mekanismen bak CHX-misfarging er

omdiskutert. Det er foreslått ulike hypoteser, bl.a. nedbrytning av CHX som frigjør parakloranilin, denaturering av proteiner med dannelse av metallsulfider, og utfelling av anioniske kromogener fra kosten (9). Flere studier tyder på at sistnevnte hypotese er mest sannsynlig. Kationske antiseptika har evnen til å felle ut anionske kromogener fra mat og drikke fordi de har ulik ladning og vil dermed tiltrekkes hverandre. Dette skjer ved reaksjoner mellom antiseptika og polyfenoler i kosten. Drikkevarer som te, kaffe og rødvin har særlig høye nivåer av polyfenoler, og misfarger derfor relativt mer enn andre matvarer.

6.3 Munnslimhinneavstøtning

Svie og munnslimhinneavstøtninger forekommer også som en bivirkning av CHX. Dette forekommer oftest ved bruk av høye konsentrasjoner. Forklaringen på bivirkningen er at mucinlaget ødelegges, og dermed forsvinner den smørende effekten på slimhinnen (36). Eventuell svie og munnslimhinneavstøtning kan reduseres hvis man reduserer konsentrasjonen ved å vanne ut løsningen. For å opprettholde dosen, og dermed effekten, betyr det at man da må skylle med et større volum av løsningen (9). Dette vil derimot føre til at man spytter ut større volum med lav konsentrasjon CHX, hvilket kan bidra til CHX resistens i kloakken.

6.4. Bitter smak og smaksforstyrrelse

En annen bivirkning av CHX er bitter smak og smaksforstyrrelse. Denne egenskapen gjør CHX vanskelig å blande inn i dentalprodukter. Forsøk har også kunnet vise at det har en forbigående effekt på smaken av salt og søtt (9). Det samme har også noen andre kationske substanser.

6.2. Allergiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk

Allergisk reaksjon mot CHX forekommer, men svært sjeldent. Typiske tegn ved en slik allergisk reaksjon kan være kløe, utslett, tungpustethet, kaldsvette, svimmelhet og hevelse i ansiktet, leppene, tunga eller svelget. Da må lege kontaktes øyeblikkelig (37). I tillegg har det blitt registrert tilfeller med anafylaktisk sjokk etter bruk av CHX. Til tross for at dette sjeldent forekommer er det viktig å ikke se bort ifra at det kan skje da det er livstruende. Et anafylaktisk sjokk er ofte dramatisk og har rask symptomutvikling. Det krever at man som tannlege gjenkjenner symptomene og handler raskt (38).

7. Resistens mot Klorheksidin

7.1 Hva er resistens?

Mens antibiotikaresistens er blitt et velkjent problem, rettes det dessverre ikke et like stort fokus mot resistensutvikling mot andre antimikrobielle midler som biocidene.

Antibiotikaresistente mikroorganismer er bakterier som har endret seg slik at de har blitt motstandsdyktige mot ett eller flere typer antibiotika. Resistens mot antibiotika har de siste årene blitt et økende problem og vi ser i dag en direkte konsekvens av dette. Blir man infisert med en antibiotikaresistent bakterie, er det begrenset hvilke antibiotika man kan bruke til behandling. Resistensen oppstår fordi bakterier har mutert, fått endringer i arvestoffet, og dermed tilpasset seg det nye antibiotikarike miljøet de befinner seg i. Eksponering av lave konsentrasjoner av et antimikrobielt middel over tid kan føre til at bakterien sakte men sikkert utvikler resistens mot dette middelet. På denne måten blir infeksjoner som vi anser lett å behandle i dag, muligens umulig å behandle i fremtiden. Antibiotika er i tillegg svært viktig innen kreftbehandling. Kreftpasienter som bestråles og behandles med cellegift får ofte et så svekket immunforsvar at det ikke vil kunne bekjempe en infeksjon. Får en slik pasient en infeksjon med en antibiotikaresistent mikroorganisme vil det gjøre behandlingen vanskelig og i verste fall ende med død (39). Den økende antibiotikaresistensen har ført til en økt oppmerksomhet rundt målet om å redusere antibiotikaforbruket. Stortingets pålegg i Norge (40) betyr ikke at man ikke skal bruke antibiotika der det trengs, da dette er nødvendig medisin. Det er feil- og overbruk av antibiotika som fører til resistens. Det vil for eksempel være feil å behandle med for lave doser over en lengre periode. Det er også feil å forskrive antibiotika til en person med virusinfeksjon, eller gi bredspektret antibiotika i tilfeller der det kunne holdt å bruke en mer spesifikk antibiotikakur. Et viktig tiltak for å redusere bruk av antibiotika, er å forebygge at infeksjoner i det hele tatt oppstår. For dette brukes mye desinfeksjonsmidler. Dermed kan vi tenke oss hvilken effekt det vil ha når vi møter både antibiotikaresistens og klorheksidinresistens...vi kan hverken forebygge, ei heller kurere.

7.2 Antibiotikaresistente mikrober

Resistente bakterier er ikke mer smittsomme eller sykdomsfremkallende, men er vanskeligere å bekjempe. Bakteriene kan leve videre, formere seg og forårsake eller forverre sykdom.

Siden mange bakterier har kort delingstid, og dermed formeres raskt, vil resistens fort kunne utvikle seg. I tillegg har bakterier evne til å overføre resistenskoden til andre

mikroorganismer, hvilket også er med på å spre resistensen. Et eksempel på velkjente antibiotikaresistente bakterier er meticillinresistente stafylokokker (MRSA) som i dag er den største gruppen. Andre varianter er vankomycinresistente enterokokker (VRE). Enterokokker finnes som en del av normalfloraen i tarmen hos mennesker, og dermed kan VRE også befinne seg i tarmen i lang tid uten å fremkalle sykdom. Dette kalles for VRE-bærerskap. De som oftest utvikler en infeksjon med VRE er immunsupprimerte mennesker, f.eks. kreftpasienter (41). Bakterier som er resistente mot to eller flere antibiotika, kalles multiresistente. Det er ekstra vanskelig å bekjempe disse bakteriene. En annen viktig forekomst innen antibiotikaresistens er bakterier med ESBL (extended spectrum beta-lactamase) eller «betalaktamaser med utvidet spektrum». Betalaktamaser er enzymer i bakteriene som bryter ned betalaktamantibiotika. Disse enzymene kan produseres av både grampositive og gramnegative bakterier, og kan være både smalspektrede og bredspektrede (42). I Norge deles ESBL-holdige bakterier inn i tre grupper: ESBL_A, ESBL_M og ESBL_{KARBA}. ESBL_{A/M}-holdige bakterier er resistente mot penicilliner og de fleste cefalosporiner, men ikke karbapenemer. ESBL_{KARBA}-holdige bakterier har derimot en mer bredspektret resistens, og er motstandsdyktige mot alle betalaktamantibiotika, inkludert penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer. I noen tilfeller kan bakterier med ESBL_{KARBA} i tillegg være resistente mot kolistin, og da er det nesten ingen antibiotika igjen som kan bekjempe infeksjoner med slike bakterier. Infeksjoner med slike bakterier er derfor forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. I Norge er stort sett antibiotikaresistensen under kontroll, men det registreres økende forekomst av MRSA, VRE og ESBL, oftest importert i forbindelse med behandling på sykehus i utlandet. Ikke minst ligger det en betydelig fare for import av antibiotikaresistens ved medisinsk turisme, herunder også tannturisme, hvor pasienter har vært kirurgisk behandlet i utlandet. Helsedirektoratet fraråder derfor medisinsk turisme, inkludert tannturisme.

7.3 Hvorfor utvikles resistens?

På samme måte som for antibiotikaresistens, utvikles CHXresistens på grunn av feil- og overforbruk. I tillegg har CHX et vidt spekter av bruksområder, som tidligere nevnt. I odontologien brukes det i munnskyllevæsker, profylaktisk mot postoperative sårinfeksjoner før og etter kirurgiske inngrep, i endodontisk behandling og i behandling av gingivitt og periodontitt (1). Et eksempel på feilbruk av CHX er å bruke lave konsentrasjoner over en lengre periode. En annen feil som gjentas ofte er bruk av CHX mot subgingivale infeksjoner

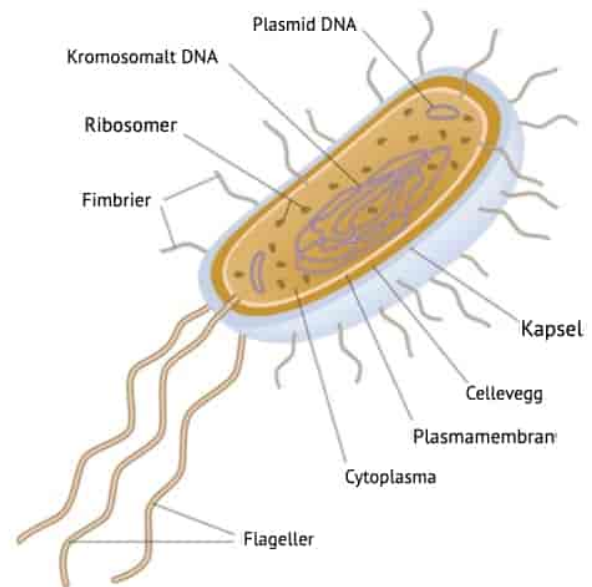
(periodontitt). Som referert i oppgaven, selges det i dag kommersielle CHX produkter i konsentrasjoner på 0,05%, 0,06%, 0,12% og 0,2%, men det har vist seg at konsentrasjoner lavere enn 0,2% er av begrenset verdi. I en studie gjort ved Universitetet i Oslo (3) viste det seg at munnskyllmidler med CHX konsentrasjoner på 0,2% ga en statistisk signifikant reduksjon i plakk-score i forhold til konsentrasjonene på 0,12% og 0,06%, mens det ikke var noen signifikant forskjell på plakk-scoren ved bruk av de to sistnevnte. Produkter med lave CHX konsentrasjoner er meget uheldige da de ikke har klinisk nyttig effekt, men evne til å skape resistens. I et annet forsøk som ble gjort i 2018 ved Universitet i Oslo (42), viste det seg at *E. coli* og noen bakterier fra munnhulen kan utvikle resistens hvis de eksponeres for en lav, og deretter gradvis høyere konsentrasjon av CHX over tid. I slutten av studiet hadde *E. coli* klart å utvikle resistens selv mot den terapeutiske konsentrasjonen på 0,2% CHX, som er den konsentrasjonen som brukes mest i dag!

7.4 Hvordan utvikles resistens?

Resistens kan utvikles på ulike måter. For å forstå de ulike resistensmekanismene, må man vite hvordan en bakterie ser ut og hvilke komponenter den består av.

På samme måte som en human celle, består en bakterie av cytoplasma innkapslet av en cellemembran. Cellemembranen er semipermeabel; den slipper igjennom noen stoffer, mens den stenger andre ute. Gram-negative bakterier har en dobbel cellemembran (inner- og yttermembran). Cellemembranen består hovedsakelig av fosfolipider og

lipopolysakkarider, men også proteinpumper og poriner. Poriner er store kanaler i cellemembranen som tillater passiv diffusjon, mens proteinpumper pumper aktivt enkelte stoffer ut (efflux) av cellen. Utenfor cellemembranen har mange bakterier en cellevegg, dannet i all hovedsak av peptidoglykan. Celleveggen er ekstra tykk hos gram-positive bakterier, og fungerer som en slimkapsel som beskytter bakterien mot vertens forsvarsmekanisme. I cytoplasma ligger DNA fritt. I tillegg finnes det plasmider, som er en



Bakteriegenetikk i *Store medisinske leksikon* på snl.no.
Hentet 17. mai 2021 fra
<https://sml.snl.no/bakteriegenetikk>

type ikke-kromosomalt DNA. Plasmider inneholder få gener som under normal vekst ikke er spesielt viktige for bakterien, men som vil gi bakterien en økt overlevelsesmulighet i utfordrende miljøer. Cytoplasma inneholder i tillegg mange flere komponenter med ulike funksjoner, men disse er av liten relevans for å forklare resistensmekanismer.

Resistens kan utvikles på ulike måter avhengig av hvilken del av en bakterie som forandres for å gi den økt overlevelsespotensial:

- **Redusert opptak over cellemembranen:**

Passasje av hydrofobe stoffer skjer ved passiv diffusjon. Dette er fordi cellemembranen, som er bygget opp av fettstoffer, også er hydrofob. Hydrofile stoffer derimot må passere over cellemembranen via proteinpumper eller poriner. Kun de minste hydrofile forbindelsene kommer passivt igjennom porinene. Antallet og egenskapene til porinene kan variere, og dermed vil evnen bakterien har til å ta opp stoffet også variere (43). Nedsatt produksjon av poriner vil for eksempel redusere opptaket av antimikrobielle stoffer i en bakterie. Opptaket av stoffer over cellemembranen kan også påvirkes av om bakterien er dekket av et beskyttende slimlag (noen gram-positive bakterier), eller om det er en gram-negativ bakterie med en dobbel cellemembran. I begge tilfeller har bakterien en økt beskyttelse. Store lipopolysakkarider, som ligger over fosfolipidene i cellemembranen, er også med på å beskytte bakterier mot membran-ødeleggende stoffer.

- **Aktiv utpumping av antimikrobielle stoffer (efflukssystem):**

Noen av proteinene i cellemembranen fungerer som aktive pumper som pumper stoffer ut av bakterien. Proteinpumpene kan sanse fremmede stoffer inne i bakterien (eks. antimikrobielle stoffer) og pumpe dem ut. Siden pumpene er uspesifikke og reagerer mot alt fremmed kan de føre til resistens mot flere antibiotikatyper. Dette kan føre til multiresistens (44).

- **Enzymatisk nedbrytning:**

Enkelte gram-negative bakterier har enzymer som kan bryte ned noen antimikrobielle stoffer (45)

- **Adaptasjon:**

Med dette menes bakteriens evne til å tilpasse seg ulike miljøer. De kan for eksempel gå sammen i grupper slik at de står sterkere mot utfordringene i et nytt miljø. Det kan

de blant annet gjøre ved å danne en biofilm. En biofilm er en samling av bakterier festet til hverandre og til en overflate, oftest omgitt av væske. De danner en slimaktig matriks som de innkapsles i, og dette gir dem økt overlevelsesmulighet (45). Biofilm kan man blant annet se på tenner, dentalt plaque eller plakk. Et annet eksempel på adaptasjon er at bakterier som ofte utsettes for antibiotika, kan danne resistens mot antibiotikatyper og samtidig kryssresistens mot et antibakterielt middel. Bakterien kan da ha adaptert seg til det utfordrende miljøet antibiotikaen skaper, og også utvikle toleranse for liknende utfordrende miljø skapt av antimikrobielle midler, som for eksempel CHX (46).

- **Genetisk bestemt resistens:**

Ved hjelp av fullstendig sekvensering og analysering av bakterielle genomer har det i flere forsøk vist seg at bakterier kan ha gener som uttrykker proteinpumper som pumper ut antimikrobielle midler fra bakterien. Mest sannsynlig har disse genene hele tiden vært en del av kromosomet, men mutasjoner i dette kan ha gitt andre substansspesifisitet (47). Eksempelvis kan mutasjoner i slike gener gi redusert følsomhet for antimikrobielle stoffer. De fleste proteinpumpene som gir resistens er uttrykt fra DNA, men det er også funnet noen som er uttrykt fra plasmidbundne gener (48). Finnes resistensgener på plasmidet kan det lett spres til andre bakterier ved hjelp av at to bakterier legger seg inntil hverandre og utveksler arvemateriale. Dette kalles for konjugasjon (en form for horisontal genoverføring), og utgjør en større potensiell trussel enn om resistensgenet ligger i DNA-et.

Det er gjort flere forsøk for å se etter genetisk bestemt resistens eller mutasjoner som kan gi resistens mot antimikrobielle stoffer hos bakterier. Resistensgener som særlig er assosiert med antimikrobielle stoffer hos stafylokokker er *qacA/B* og *smr* (49), mens det i *Klebsiella pneumoniae* og enterokokker i all hovedsak er *smvA* (50).

QacA og *qacB* er begge gener som koder for *qacA*-pumpeprotein og *qacB*-pumpeprotein hos stafylokokker. Disse er begge proteinpumper i bakteriens cellemembran som har evne til å pumpe antimikrobielle stoffer ut av bakterien. I et forsøk (49) kunne man ikke «linke» *qacA* eller *qacB*-genet til klorheksidinresistens, fordi både *qacA* og *qacB* var positive i 32 av 32 klorheksidinresistente bakterier, men var i tillegg positive i 17 av 32 ikke-klorheksidinresistente bakterier. I et annet forsøk (51) derimot viste det seg at en mutasjon i stafylokokker kan føre til at det produseres *qacA*-pumpeprotein istedenfor *qacB*-

pumpeprotein. Stafylokokker som produserte qacA viste seg å ha høyere resistens mot blant annet CHX enn bakterier som hadde qacB i cellemembranen (52).

Smr-genet er identisk med qacC-genet (53), og disse begrepene brukes dermed om hverandre i litteraturen. Dette er et gen som også koder for en proteinpumpe, i likhet med qacA/B-genet. I et forsøk som ble gjort i Toronto (51), undersøkte man smr-positivitet hos 88 methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) ved ulike MIC av CHX. Minimum inhibitory concentration (MIC) er laveste konsentrasjonen et antimikrobielt middel kan ha for å hemme vekst av en bestemt bakterie. Det viste seg at når MIC var 5 mg/l, var 15% av bakteriene smr-positiv. Ved MIC på 10 mg/l, var 28% av bakteriene smr-positiv. Og ved 20 mg/l i MIC, hadde hele 50% av bakteriene smr-genet. Dette tyder på en korrelasjon mellom smr-genet og klorheksidinresistens.

I *Klebsiella pneumoniae* og enterokokker har flere forsøk (50) vist at smvA er et resistensgen som gir lavere følsomhet for CHX. SmvA er et pumpeprotein som pumper CHX og andre antimikrobielle midler ut av bakterier. SmvR er repressorgenet som regulerer transkripsjonen av smvA. Dette fungerer ved å kode for et repressorprotein som hindrer RNAPolymerase i å binde seg til promotoren for smvA og transkribere det. I et forsøk publisert i 2019 (50) viste det seg at mutasjon i smvR ga økt ekspresjon av smvA, og dermed økt resistens for CHX.

7.5 Kryssresistens

Ikke bare har vi en utfordring med klorheksidinresistens, men dette kan også utvikle seg til å danne en kryss-resistens med både andre antimikrobielle midler, men også antibiotika. Kryss-resistens er et meget bekymringsfullt fenomen. I 2016 gjorde helsemyndighetene i USA det forbudt med bruk av triclosan, et antimikrobielt middel, i produkter for husholdningsvask på grunn av fare for kryss-resistens med antibiotika (54). Til tross for at feilbruk av CHX har samme potensiale, er det derimot ikke rettet like stort lys mot dette middelet.

I et forsøk (55) der orale bakterier ble utsatt for gradvis høyere konsentrasjoner av CHX viste det seg at 4 av 6 bakterier utvikler resistens. MIC økte signifikant fra begynnelsen til slutten av studien. Det ble oppdaget økt hydrofobisitet i bakterienes celleoverflaten, samt forandringer i ekspresjon av proteiner i cellemembranen som påvirker membrantransport, virulens, oksidativ stressbeskyttelse og metabolisme. I tillegg viste det seg at CHXresistens ga en kryss-resistens med cetylpyridinium klorid, som også er et antimikrobielt middel. Det antas at denne kryss-resistensen kom som et resultat av at begge disse antimikrobielle midlene har

samme virkningsmekanisme. De er begge positive molekyler som fungerer ved å angripe de negativt ladde fosfolipidene i cellemembranen på bakterier, hvilket fører til ruptur, utlekking av cytoplasma og celledød.

I flere forsøk med den CHXresistente *Klebsiella pneumoniae* er det funnet kryssresistens med colistin, hvilket regnes som en siste-utveis antibiotika. I et forsøk publisert i American Society for Microbiology (56), fant de i 5/6 dyrkede bakteriestammer at CHXresistens samtidig førte til colistinresistens. Mange karbapenemresistente *K. pneumonia* er bare følsomme for få antibiotika, blant annet colistin. Behandling av infeksjoner med karbapenemresistente bakterier, som også har fått utviklet colistinresistens, blir dermed utfordrende å kurere.

Det kan ha store konsekvenser dersom CHXresisten i seg selv kan føre til resistens mot andre antimikrobielle midler, inklusive antibiotikaresistens. Dette vil gi en begrensning av andre alternative desinfeksjonsmidler som kan brukes på blant annet operasjonsstuen. Skulle det da forekomme en sykdom, f.eks. iatrogene (sykehus-assosierte) infeksjoner, som følge av mangel på god desinfeksjon, har man også begrenset behandlingsmulighet på grunn av kryssreaksjon som kan ha gitt antibiotikaresistens.

8. Hva skal man anbefale til pasienter?

I Norge finner man idag kommersielle CHX produkter i konsentrasjoner på 0,05%, 0,06%, 0,12% og 0,2%, men konsentrasjonene lavere enn 0,2% synes å være av lav eller begrenset klinisk verdi (4). De bør derfor ikke brukes da de kun bidrar til resistensutvikling uten å gi den ønskede kliniske effekt.

Tilsetning av fluor i CHX-munnskyllevæsker har ikke vist signifikant påvirkning på den plakkhemmende effekten av CHX, ei heller påvirker CHX fluorretensjonen. FluxPRO er en munnskyllevæske med 0,12% CHX og 0,2% NaF. Dette middelet anbefaler vi ikke da det inneholder for lav konsentrasjon av CHX, og er vist å ikke være stort bedre enn 0,06% CHX (4). Fluortilførsel kan heller oppnås ved først å skylle med en 0,2% CHX-munnskyllevæske, og deretter, med en viss tidsavstand, skylle med en vanlig 0,2% NaF-munnskyllevæske eller bruke fluortabletter ellers på døgnet. Ellers tilføres også NaF fra tannkrem ved tannpussing. Det synes derfor unødvendig å blande det sammen i et CHX-produkt.

Videre har det vært forsket på andre tilsetningsstoffer i CHX-munnskyllevæske. I en spansk studie fra 2003 (57) ble blant annet 0,12% CHX med 5% alkohol (CHX+ALC) og 0,12%

CHX med 0,05% cetylpyridinklorid (CHX+CPC) testet på 20 bakteriearter in vivo og in vitro. Man så at CHX+ALC hadde en høyere effektivitet enn 0,12% CHX alene, og at CHX+CPC hadde en enda høyere effektivitet enn CHX+ALC igjen. CPC alene er et mindre aktivt stoff enn CHX, og har lavere substantivitet mellom 180 og 300 min. I kombinasjon med CHX derimot, ser det ut til å ha en synergetisk effekt, der CPC øker den antibakterielle aktiviteten til CHX. Som nevnt ble denne studien utført i Spania der de produseres munnskyllevæske med CHX og CPC i kombinasjon av merket PerioAid®. I Norge finnes ikke dette kommersielle produktet på markedet, men kan bestilles på nett, f.eks. fra apotekhjem.no (58).

I en studie (4) der det kun ble brukt kommersielt tilgjengelig 0,2% CHX-munnskyllevæske i 3 uker, ble det registrert en gjennomsnittelig plakkregistrering på 0,65 (sd. 0,42), mens det i en annen, sammenliknbar studie (59), der det ble skylt med 0,2% CHX + 7% alkohol + 0,2% NaF, ble registrert omtrent en halvering i plakkindeks (0,3 sd. 0,2). Dette tyder på at 0,2% CHX i kombinasjon med 7% alkohol er mer effektivt enn 0,2% CHX alene. Alkohol ble tatt ut av Corsodyl 0,2% i 2012, antagelig av kommersielle grunner.

Tilsetningsstoffer for å forbedre smak, farge og konsistens har viste seg å redusere den antimikrobielle effekten (57). Den mest kjente bivirkningen av CHX-munnskyllevæske er misfarging av tenner, hvilket er blitt påstått at reduserer pasient «compliance» (60). Det er derfor blitt utviklet CHX-munnskyllevæsker med misfargingsbeskyttelse av merket Curasept®, kalt Curasept ADS® (Anti-Discolouration System). I en studie utført ved Universitetet i Oslo (61) ble 0,2% CHX og 0,2% CHX+ADS sammenliknet med hensyn til misfarging, antibakteriell effekt og pasient compliance. 38 pasienter gjennomgikk 2 seanser med periodontal kirurgi, der de fikk ulike CHX-munnskyllevæsker etter hver av de 2 seansene, en gang med og en gang uten ADS. Det ble registrert en signifikant reduksjon av tannmisfarging ved bruk av CHX+ADS, men var mindre effektiv mht eliminering av plakk og gingivitt. Pasientene viste ingen preferanse for det ene eller det andre munnskyllevæsket, til tross for redusert selv-rapporterte bivirkninger.

Etter å ha sett på de studier som finnes i litteraturen, konkluderes det dermed med at:

- 1) 0,05% og 0,06% CHX-munnskyllevæske har ingen bedre effekt enn tannpuss alene (4).
- 2) 0,12% CHX har ikke mye bedre effekt enn 0,06% CHX (4).
- 3) 0,2% CHX med misfargingsbeskyttelse (ADS) er mindre effektiv enn ren 0,2% CHX (61).

- 4) På grunn av resistensutvikling må man bruke det produktet som er mest effektivt (1), og da bare i tilfeller der man ikke kan pusse ordentlig, for eksempel etter kirurgi. Bruk av CHX ved gingivitt er kun indisert kort der gingivitten er så smertefull at mekanisk rengjøring vanskeliggjøres.

De mest effektive CHX-munnskyllevæskene, og det som dermed bør anbefales til pasienter, er:

- 1) 0,2% CHX med 0,05% CPC (57) uten andre tilsetningsstoffer (PerioAid)
- 2) 0,2% CHX med 7% alkohol (59) uten andre tilleggsstoffer, som var den tidligere sammensetningen av Corsodyl 0,2% før 2012
- 3) I mangel på kombinasjonene vi har nevnt i 1) og 2), har man kun Corsodyl 0,2% å tilby som den beste løsningen for våre pasienter, men som sagt kun i 2-3 uker.

9. Konklusjon

I vår konklusjon for denne masteroppgaven ønsker vi å kortfattet understreke de viktigste punktene vedrørende CHX. CHX har et bredt bruksområde som desinfeksjonsmiddel på sykehus, sykehjem, veterinærmedisin, farmasøytisk industri og i matvareindustrien. I tannlegepraksis brukes det mye som desinfeksjonsmiddel ved periodontal sykdom, ved endodontisk behandling og etter kirurgisk inngrep der mekanisk tannbørsting er vanskeliggjort. Likevel må et effektivt desinfeksjonsmiddel ikke over- eller feilbrukes. På samme måte som for antibiotika, kan overforbruk av CHX føre til resistensutvikling. Leger understreker alltid at det er viktig å ta en antibiotikakur fullt ut selv om man føler bedring før kuren er ferdig. Dette fordi lave doser gir høyere risiko for resistens. Analogt har man sett at hyppig bruk av lave konsentrasjoner med CHX bidrar til resistens (53). Man må bruke klinisk effektive konsentrasjoner over en begrenset tidsperiode. På det norske markedet idag finnes kommersielle CHX produkter i konsentrasjoner på 0,05%, 0,06%, 0,12% og 0,2%, men konsentrasjonene lavere enn 0,2% synes å være av lav eller begrenset klinisk verdi (4). De bør derfor ikke brukes da de kun bidrar til resistensutvikling uten å gi den ønskede kliniske effekt.

Tilsetning av fluor i CHX-munnskyllevæsker har ikke vist tegn til påvirkning på den plakkhemmende effekten av CHX, og CHX har heller ikke vist tegn til påvirkning på fluorretensjonen. Tross dette ser vi ikke nytten med å blande CHX og fluor i ett og samme produkt da fluortilskudd kan tas separat.

Det har derimot vært flere tilsetningsstoffer som har vist påvirkning på effekten av CHX, både negativt og positivt. Tilsetning av CPC og alkohol/sprit har vist en bedre antibakteriell effekt i kombinasjon med CHX enn CHX alene, hvilket indikerer en synergetisk effekt. Tilsetning av stoffer for å bedre smak, farge og konsistens har derimot vist en negativ påvirkning på CHX sin effekt. Dette inkluderer midler med ADS (anti-discolouration system).

CHX i form av munnskyll er mest brukt som anbefaling til pasienter i odontologien, men det er viktig å huske på at CHX også finnes i flere former. Gel-formen er særlig viktig å huske på og bruk der det er mulig. Gel kan appliseres lokalt der man ønsker, og dermed forhindre overforbruk og også minimalisere bivirkninger, som f.eks. misfarging. Det kan brukes dersom området man vil applisere CHX på ikke er stort, f.eks. rundt én tann ved perikoronitt eller etter periokirurgi av et lite område.

Likt som for andre medisiner, skal ikke gammel/utdatert CHX kastes i vasken. Medisiner betraktes som spesialavfall, og skal tilbakeleveres på apotek (62). Videre sendes det for makullering, der det destrueres i spesielle forbrenningsanlegg. Slik sørges det for at medisiner ikke slippes ut i naturen. CHX som slippes ut i klokken kan føre til resistens og kryss-resistens (63) så dette er meget viktig.

Litteraturliste

1. Ahmed, I. In vitro utvikling av resistens hos noen utvalgte orale bakterier og Escherichia coli mot klorheksidin. UiO Master's thesis. 2018.
2. Helsedirektoratet (2019). Det er mulig å redusere bruken av antibiotika [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 21. november 2019, lest 27. april 2021).
Nettsted: <https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/det-er-mulig-a-reducere-bruken-av-antibiotika>
3. Jones, C.G. Chlorhexidine: is it still the gold standard?. *Periodontology* 2000;15 (1997): 55-62. doi: <https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x>
4. Haydari, M., Bardakci, A. G., Koldslund, O. C., Aass, A. M., Sandvik, L., & Preus, H. R. Comparing the effect of 0.06%, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 17.1 (2017): 1-8. doi: [10.1186/s12903-017-0400-7](https://doi.org/10.1186/s12903-017-0400-7)
5. Cieplik, F., Jakubovics, N. S., Buchalla, W., Maisch, T., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria—is there cause for concern?. *Frontiers in microbiology* 10 (2019): 587. doi: [10.3389/fmicb.2019.00587](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00587)
6. Mathur S, Mathur T, Srivastava R, Khatri R. Chlorhexidine: The Gold Standard in Chemical Plaque Control. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 2011;1(2):45-50.
7. Gomes, Brenda P.F.A., Vianna, Morgana E., Zaia, Alexandre A., Almeida, José Flávio A., Souza-Filho, Francisco J., & Ferraz, Caio C. R. Chlorhexidine in Endodontics. *Brazilian Dental Journal*. 2013;24(2): 89-102. doi: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302188>
8. Lakhani, N., & Vandana, K. L. Chlorhexidine An-Insight. *International Journal of Advanced Research*. 2016;4(7), 1321-1328. doi: [10.21474/IJAR01/958](https://doi.org/10.21474/IJAR01/958)
9. Imfeld, T. Chlorhexidine-containing chewing gum. Clinical documentation. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin SMfZ*. 2006;116(5), 476-483.
10. Nettsted: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/chlorhexidine-acetate>
11. Nettsted: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-corsodyl-glaxosmithkline-consumer-healthcare-547656>
12. Nettsted: <https://professional.sunstargum.com/no/produkter/tannkrem/gum-paroex-012-tannengel.html>
13. Nettsted: <https://www.corsodyl.co.uk/products/corsodyl/gel/>
14. Nettsted: <https://fluxfluor.no/produkter/flux-pro-klorhexidin-gel/>
15. Nettsted: <https://www.odont.uio.no/studier/ressurser/kariologi/Kariesbehandling/brukeranvisning/bruksanvisningfluorgel-2010-til-pasienten.pdf>
16. Nettsted: <https://professional.sunstargum.com/no/produkter/tannkrem/gum-paroex-006-tannkrem.html>
17. <https://www.curasept.com.au/0-05-chlorhexidine-toothpaste>
18. Nettsted: <https://www.corsodyl.co.uk/products/corsodyl/spray/>

19. Ainamo, J., Nieminen, A., & Westerlund, U. Optimal dosage of chlorhexidine acetate in chewing gum. *Journal of clinical periodontology*. 1990; 17(10): 729-733. doi: [10.1111/j.1600-051x.1990.tb01061.x](https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1111/j.1600-051x.1990.tb01061.x)
20. Davies A. The mode of action of chlorhexidine. *J Periodont Res*. 1973;12:68–75. doi: <https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1111/j.1600-0765.1973.tb02167.x>
21. Chawner, J. A., & Gilbert, P. (1989). A comparative study of the bactericidal and growth inhibitory activities of the bisbiguanides alexidine and chlorhexidine. *Journal of Applied Bacteriology*. 1989;66(3):243-252. doi: <https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1007/BF01644264>
22. Russell, A. D., & Path, F. R. C. Chlorhexidine: antibacterial action and bacterial resistance. *Infection*. 1986; 14(5): 212-215. doi: <https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1007/BF01644264>
23. Rindom Schiøstt, C. Effect of chlorhexidine on the microflora of the oral cavity. *Journal of Periodontal Research*. 1973;8:7-10
24. Bonesvoll, P., & Gjerme, P. A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque-inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. *Archives of oral biology*. 1978;23(4):289-294.
25. Rølla, G., & Melsen, B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. *Journal of Dental Research*. 1975;54(2): 57-62.
26. Bonesvoll, P. Oral pharmacology of chlorhexidine. *Journal of Clinical Periodontology*. 1977;4(5): 49-65.
27. Emilson, C. G. Susceptibility of various microorganisms to chlorhexidine. *European journal of oral sciences*. 1977;85(4): 255-265.
28. Oppermann, R. V., & Rølla, G. Effect of some polyvalent cations on the acidogenicity of dental plaque in vivo. *Caries research*. 1980;14(6): 422-427.
29. OPPERMANN, R. V. Effect of chlorhexidine on acidogenicity of dental plaque in vivo. *European Journal of Oral Sciences*. 1979;87(4): 302-308.
30. Gjerme, P. Studies on the effect and mode of action of chlorhexidine in dental plaque inhibition. 1974. P 10.
31. Donnelly, L., Larjava, H. S., & Craig, B. J. A Rationale for Combining Chlorhexidine and Fluoride. *Oral Health*. 2000; 90(11): 31-72.
32. Villa, O., Ramberg, P., Fukui, H., Emilson, C. G et al. Interaction between chlorhexidine and fluoride in a mouthrinse solution—a 4-day and 6-week randomized clinical pilot study. *Clinical oral investigations*. 2018;22(3): 1439-1448.
33. Barkvoll, P., Rølla, G., & Bellagamba, S. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium monofluorophosphate in vitro. *European Journal of Oral Sciences*. 1988;96(1): 30-33.
34. Foulkes, D. M. Some toxicological observations on chlorhexidine. *Journal of Periodontal Research*. 19973;8: 55-60.
35. Nettsted: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/corsodyl-glaxosmithkline-consumer-healthcare-547657>

36. Gjerme, P., Bonesvoll, P., & Rölla, G. Relationship between plaque-inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the human oral cavity. *Archives of oral biology*. 19974;19(11): 1031-1034.
37. Nettsted: <https://www.drugs.com/mtm/chlorhexidine-gluconate-oral-rinse.html>
38. Kofod C., Sascha Eriksen S., Garvey L. H. Anafylaktisk shock udløst af klorhexidinskyllning hos tandlæge. *Nor Tannlegeforen Tid*. 2017; 127: 876-9.
39. Nettsted: <https://www.fhi.no/sv/antibiotikaresistens/om-antibiotikaresistens/>
40. Toppe K., Lundteigen P. O. Representantforslag om å styrke det internasjonale og nasjonale arbeidet mot antibiotikaresistens. Representantforslag 2016-2017;Dokument 8:2S.
41. Nettsted: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/vre-vankomycinresistente-enterokokker>
42. Nettsted: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/esbl-betalaktamaser-med-utvidet-spe/>
43. Nikaido, H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*. 1994;264(5157): 382-388.
44. Nikaido, H. Multiple antibiotic resistance and efflux. *Current opinion in microbiology* 1998;1(5): 516-523.
45. McDonnell, G., & Russell, A. D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(1):147-179.
46. Tattawasart, U., Maillard, J. Y., Furr, J. R., & Russell, A. D. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *Journal of Hospital Infection*. 1999;42(3): 219-229.
47. Alonso, A., Sanchez, P., & Martínez, J. L. Environmental selection of antibiotic resistance genes: Minireview. *Environmental microbiology*. 2001;3(1):1-9.
48. Russell, A. D. (1997). Plasmids and bacterial resistance to biocides. *Journal of applied Microbiology*. 1997;83(2):155-165.
49. do Vale, B. C. M., Nogueira, A. G., Cidral, T. A., Lopes, M. C. S., & de Melo, M. C. N. Decreased susceptibility to chlorhexidine and distribution of qacA/B genes among coagulase-negative *Staphylococcus* clinical samples. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1): 1-5.
50. Wand, M. E., Jamshidi, S., Bock, L. J., Rahman, K. M., & Sutton, J. M. SmvA is an important efflux pump for cationic biocides in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae. *Scientific reports*. 2019;9(1): 1-11.
51. Longtin, J., Seah, C., Siebert, K., et al. Distribution of antiseptic resistance genes qacA, qacB, and smr in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Toronto, Canada, from 2005 to 2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(6): 2999-3001.
52. Brown, M. H., & Skurray, R. A. Staphylococcal multidrug efflux protein QacA. *Journal of molecular microbiology and biotechnology*. 2011;3(2):163-170.
53. Kampf, G. Acquired resistance to chlorhexidine—is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative?. *Journal of Hospital Infection*. 2016;94(3):213-227.

54. Food and Drug Administration, H. H. S. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Federal register*. 2016; 81(172): 61106-61130. Tilgjengelig: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/06/2016-21337/safety-and-effectiveness-of-consumer-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for>
55. Verspecht, T., Herrero, E. R., Khodaparast, L., et al. Development of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro. *Scientific reports*. 2019;9(1): 1-13.
56. Wand, M. E., Bock, L. J., Bonney, L. C., & Sutton, J. M. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(1).
57. Herrera, D., Roldán, S., Santacruz, I., Santos, S., Masdevall, M., & Sanz, M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(4): 307-314.
58. Nettsted: <https://www.apotekhem.no/perio-aid-intensive-munnskyld>
59. Valør, L. O., Norton, I. K., Koldslund, O. C., Aass, A. M., Grijbovski, A. M., & Preus, H. R. The plaque and gingivitis inhibiting capacity of a commercially available mouthwash containing essential oils and ethyl lauroyl arginate. A randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(4): 241-246.
60. Cortellini, P., Labriola, A., Zambelli, R., Pini Prato, G., Nieri, M., & Tonetti, M. S. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(7): 614-620.
61. Mauland, E. K., Preus, H. R., & Aass, A. M. Comparison of commercially available 0.2% chlorhexidine mouthwash with and without anti-discoloration system: A blinded, crossover clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(12):1522-1527.
62. Nettsted: <https://www.helsenorge.no/medisiner/medisiner-holdbarhet-og-oppbevaring/#hvor-kaster-jeg-gamle-eller-ubrukke-medisiner>
63. Östman, M., Lindberg, R. H., Fick, J., Björn, E., & Tysklind, M. Screening of biocides, metals and antibiotics in Swedish sewage sludge and wastewater. *Water research*. 2017;115: 318-328.