

Ayse Gul Bardakci, Maliha Haydari, Odd Carsten Koldslund, Anne Merete Aass, Leiv Sandvik og Hans R. Preus

Sammenligning av effekten av 0,06 %, 0,12 % og 0,2 % klorheksidin på plakk, blødning og bivirkninger i en eksperimentell gingivittmodell

En dobbeltblind, randomisert klinisk studie

Klorheksidin (CHX) er «gullstandarden» for dental plakkforebygging. Målet med den herværende studien var å sammenligne den plakk- og gingivitt-hemmende virkningen av kommersielle produkter som inneholdt 0,2 %, 0,12 % og 0,06 % klorheksidin i en modifisert eksperimentell gingivittmodell.

I tre grupper med friske frivillige ble eksperimentell gingivitt induisert og fulgt i 21 dager samtidig som forsøkspersonene skylte med kommersielle løsninger som inneholdt 0,2 %, 0,12 % og 0,06 % klorheksidin. Første kvadrant hos hver person ble behandlet med bare munnskyllevann, mens andre kvadrant fikk både skylling og mekanisk munnhygiene. Protokolletterlevelse og bivirkninger ble registrert på dag 7, 14 og 21. Plakk og gingivitt ble registrert ved dag 0 og 21. Den kommersielle munnskyllevæsken som inneholdt 0,2 % klorheksidin, resulterte i statistisk signifikant lavere plakkmengde enn de som inneholdt 0,12 % og 0,06 % etter 21 dagers bruk. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom evnen til plakkhemming mellom de to sistnevnte produkter, mens et kommersielt tilgjengelig munnskyllevann

som inneholdt 0,2 % klorheksidin hadde statistisk signifikant bedre effekt i å forhindre plakkdannelse enn produktene med lavere konsentrasjoner.

Klorheksidin (CHX) er et bis-biguanid med dokumentert bakteriocid effekt (1) på både Gram-positive og Gram-negative bakterier (2), sopp og noen lipofile virus (1). På 70-tallet ble CHX studert og anbefalt av forskere til forebygging og behandling av periodontale sykdommer (3). Foruten den påviste, umiddelbare bakteriedrepende effekten binder CHX seg til munnslimhinnen hvorfra den sakte frigjøres, og forlenger sin antibakterielle effekt (4,5).

I Norge har CHX blitt markedsført som en 0,2 % løsning, men nylig har også et 0,12 % produkt blitt godkjent for samme bruk. Disse to CHX-munnskylingsvariantene er kun anbefalt for kortvarig bruk, det vil si for pasienter som av en eller annen grunn ikke kan utføre vanlig mekanisk munnhygiene. En 0,06 % CHX løsning til daglig bruk er også nylig blitt godkjent for det norske markedet, og er hevdet å forebygge gingivale problemer ved at det reduserer plakkmengden 3,5 ganger sammenlignet med mekanisk tannrengjøring (ingen referanser funnet).

Forfattere

Ayse Gul Bardakci, tannlege. Melhus Tannklinikk, Sør-Trøndelag
Maliha Haydari, tannlege. Hemne Tannklinikk, Sør-Trøndelag
Odd Carsten Koldslund, førsteamanuensis, dr. odont. Avdeling for periodonti, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Anne Merete Aass, professor, dr. odont. Avdeling for periodonti, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

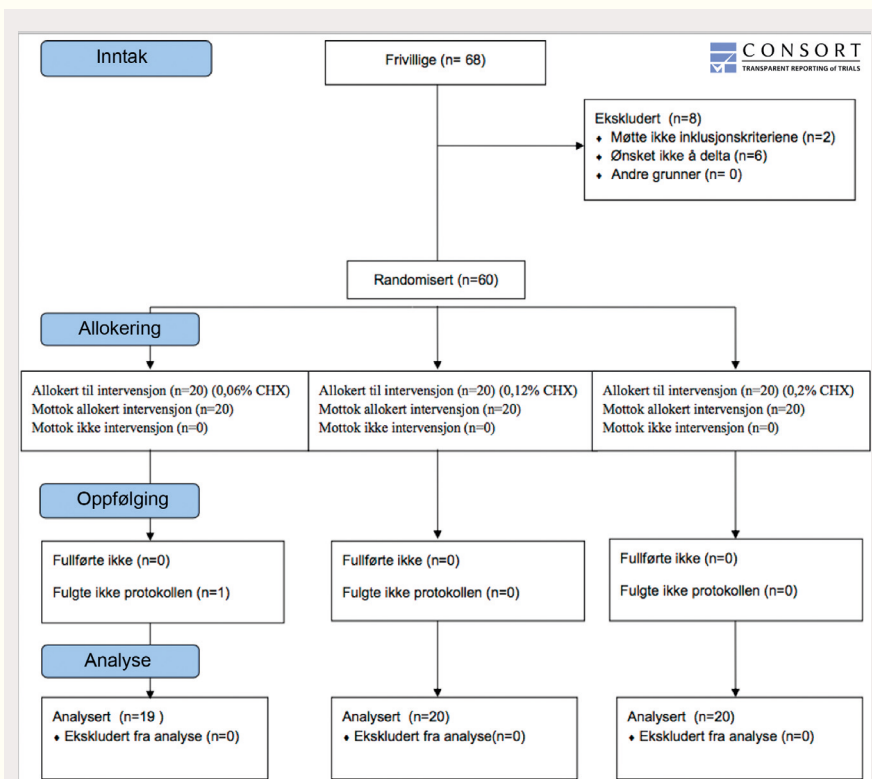
Leiv Sandvik, professor II, dr. philos. Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Hans R. Preus, professor, dr. odont. Avdeling for periodonti, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Artikkelen er basert på en masteroppgave ved Det odontologiske fakultet i 2017. Den er først publisert «open access» i BMC Oral Health i 2017 (doi: 10.1186/s12903-017-0400-7; ref. 15).

Hovedbudskap

- På det norske markedet er det flere konsentrasjoner av klorheksidin; 0,2 % (Corsodyl®) og 0,12 % (FluxProKlorhexidin®) for medisinske indikasjoner og 0,06 % CHX til daglig munnskylling (Corsodaily®).
- Denne undersøkelsen viser at 0,2 % klorheksidin er en signifikant bedre plakkhemmer enn 0,12 % og 0,06 % etter 21 dagers bruk, mens det ikke var vesentlig forskjell på effekten av de to siste.
- 0,2 % klorheksidin er fortsatt det munnskyllemiddel som bør anbefales til bruk for pasienter som har hatt oral eller periodontal kirurgi, akutt gingivitt, stomatitt og annet som gjør mekanisk tannrengjøring vanskelig og smertefullt.



Figur 1. Flytdiagram for forsøksdeltakere (Consort 2010).

Kun få studier har sammenlignet den plakkhemmende effekten av 0,2 % og 0,12 % CHX. En systematisk litteraturoversikt (6) inkludert 10 publikasjoner av tilsynelatende brukbar kvalitet, og konkluderte med at 0,2 % CHX hadde en litt bedre effekt enn 0,12 %, men at den praktiske, kliniske verdien av forskjellen ble ansett som usikker. Nesten alle de aksepterte artiklene i denne systematiske gjennomgangen (6) hadde brukt plakkindeksen til Quigley og Hine (7) eller Turesky-modifikasjonen (8) av denne indeksen. Disse krever innfarging av belegget, og registrerer derfor også et variabelt proteinbelegg på tannflatene, og ikke bare plakk. Derfor bør effekten av CHX-produktene også registreres ved hjelp av andre registreringsindekser, som Løe og Silness' indeks (9) som bare registrerer supragingival plakk langs gingivalranden. Viktigere, for å hjelpe klinikerne i deres valg av det mest effektive plakk-forebyggende munnskyllemiddel når nye produkter presenteres, bør de faktiske kommersielle produktene testes. Dette fordi tilsatte ingredienser i kommersielle produkter som skal gi bedre smak, farge og konsistens kan redusere effekten av et så reaktivt molekyl som CHX.

Arbeidshypotesen var at 0,12 % og 0,2 % CHX, som nylig er markedsført i Norge, hadde like plakkhemmende effekt, og at 0,06 % CHX hadde en tilsvarende lavere effekt. Målet med studien var å sammenligne de to produktene med lavere CHX-konsentrasjon med den kjente munnskyllevæsken med 0,2 % CHX, med hensyn til forekomst av plakk og gingivitt. Både Turesky-modifikasjonen av Quigley og Hine plakk-indeks (8) og plakk- og gingivalindeksen til Løe og Silness (9) ble anvendt. Også eventuelle kortsiktige bivirkninger ble registrert.

Materiale og metoder

Studien ble utformet som en randomisert, dobbelt blind, klinisk studie (RCT). Den eksperimentelle gingivittmodellen (10), med modifikasjoner av Preus et al. (11) ble brukt til å indukere gingivitt under kontrollerte forhold gjennom hele studien.

Regional komite for medisinsk forskningsetikk, Sørøst-Norge, godkjente studien (REK 2016/1748). Internasjonal registrering er ClinicalTrials.gov NCT02911766.

Studiepopulasjonen besto av 60 frivillige seksti tannlege-, medicin- og tannpleierstudenter. Det ble arrangert et møte for disse før studiestart, hvor deltakerne mottok informasjon om munnskylleprodukter generelt og CHX-holdige produkter spesielt, samt informasjon om studien. På dette møtet viste 68 studenter sin interesse, men 6 trakk seg fordi de skjønnte at de måtte avstå fra tannrengjøring i første kvadrant i tre uker. To studenter var ikke kvalifisert på grunn av regelmessig bruk av røykfri tobakk (figur 1).

Deltakernes gjennomsnittsalder var 21 år og 72 % var kvinner. Studieperioden var 21 dager i november 2015. All informasjon, administrasjon og datainnsamling ble utført ved Institutt for periodonti, Avdeling for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo.

Inklusjonskriteriene omfattet friske personer over 18 år av begge kjønn med minst tre av følgende tenner i overkjevens høyre og venstre kvadrant; hjørnetann, 1. og 2. premolar samt 1. molar, sunn gingiva og periodontium. Eksklusjonskriteriene omfattet røyking og/eller bruk av røykfrie tobakk, graviditet, amming, kroniske sykdommer, kliniske tegn eller symptomer på akutt infeksjon i munnhulen, foreskrevet eller ikke-reseptbelagt systemisk medisinerings unntatt orale prevensjonsmidler, bruk av systemiske antibiotika de siste 3 månedene før studiestart, historie med alkohol eller narkotikamisbruk eller deltakelse i andre kliniske studier de siste 4 ukene. Før inkludering, signerte alle deltakere et informert samtykkeskjema hvor anonymitet ble garantert.

Testløsningene var de kommersielt tilgjengelige munnskyllemidler: 0,2 % CHX (Corsodyl®, GSK, Oslo, Norge), 0,12 % CHX (FluxProKlorhexidin®, Actavis, Oslo, Norge) med 910 ppm NaF og 0,06 % CHX (Corsodaily®, GSK, Oslo, Norge) med 250 ppm NaF. Disse tre løsningene ble fylt på identiske, men forskjellig merkede (A, B, C) flasker for blindings skyld. 0,2 % og 0,06 % CHX-produktene ble kjøpt på et lokalt apotek, mens 0,12 % ble donert til prosjektet av produsenten.

Enkel, begrenset randomisering ble utført ved hjelp av en data-generert tilfeldig fordelingstabell (12) som fordelte deltakerne i tre studiegrupper med 20 testpersoner i hver. De ble alle nøye

instruert i å skylle i 60 sekunder to ganger om dagen som anbefalt av produsentene. Det ble brukt 10 ml skyllevæske hver gang for alle midlene.

Nullstilling ved studiestart (baseline) ble gjort ved å gi alle deltakerne profesjonell tannrengjøring med gummikopp, pimpstein og tanntråd. Deltakerne fikk sin allokerte testløsning og ble deretter bedt om å skylle som beskrevet ovenfor. All informasjon ble gitt både muntlig og skriftlig.

Individuelle skinner hadde blitt laget til tennene i første kvadrant (Q1) (11) (figur 2). Sammen med denne individuelle skinnen fikk deltakerne identiske profylaksepakker som inneholdt en middels hard tannbørste, tanntråd og tannkrem og ble bedt om å sette skinnen i Q1 hver gang de børstet tennene. Skinnen beskyttet derved tannrekken og gingiva i Q1 mot tannbørstens mekaniske påvirkning om forsøkspersonen ved en feil tilfeldigvis skulle komme over i denne kvadranten med børsten. De skulle utføre mekanisk tannrengjøring to ganger daglig i de tre andre kvadranter. Videre skulle de skylle 30 sekunder med vann før og etter fjerning av skinnen. Etter denne prosedyren skyllet deltakerne som instruert med testløsningen de tilfeldig hadde fått tildelt, og ble instruert i å gjenta prosedyren i 21 dager. Etter scoring på dag 21 fikk deltakerne profesjonell tannrengjøring og ble dimittert fra studien

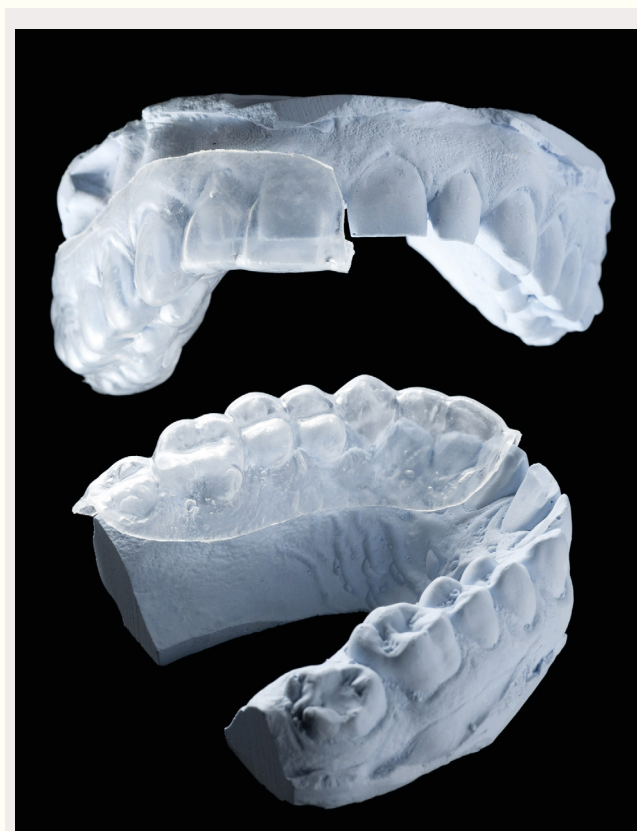
Et team på fem personer var opplært i prosedyrene med å informere deltakere, motta testpersonene for evaluering, og bruk av spørreskjema (11). Prosjektledere (MH/AGB) hadde all kontakt med deltakerne utenfor rommet der plakk og gingivittregistreringen foregikk.

Ved intervjuene på dag 7, 14 og 21 mottok prosjektlederne (MH/AGB) rapporter fra hver deltaker om de hadde fulgt protokollen samt klager på og beskrivelser av subjektive bivirkninger.

På dag 21 ble det nevnte intervjuet fulgt av klinisk registrering av plakk og gingivalindekser. Før studiepersonene gikk inn i rommet ble de bedt om å avstå fra enhver samtale med registrerteamet, som hadde fått samme instruksjon. I registreringsrommet innhentet to erfarne forskere (AMA, OCK) de kliniske data. Plakk- (PI) og gingivalindeks (GI) (9) ble registrert på mesiale, bukkale, distale og palatinale flater på 16, 15, 14, 13 og 23, 24, 25, 26. Bivirkninger som misfarging observert under den kliniske undersøkelsen (ja/nei) og klinisk synlige orale mucosareaksjoner ble registrert. I tillegg ble plakkmengden endelig registrert ved Turesky-modifikasjonen av Quigley og Hine's indeks (8). Alle kliniske registreringer ble utført av den samme erfarne periodontist (AMA), mens kollegaen (OCK) nedtegnet registreringer på spesielt utformede diagrammer. Det kliniske teamet var blindet for deltagerens gruppetilhørighet, da statistikeren var den eneste som hadde tilgang til kodeboken, men han deltok ikke i noen av de kliniske prosedyrene.

Statistikk

Denne undersøkelsen hadde til hensikt å sammenligne plakk- og gingivittforebyggende virkning av 0,12 % CHX og 0,06 % CHX-oppløsninger med gullstandarden 0,2 % CHX-løsning (ingen alkohol).



Figur 2. Tannskinnen brukt i første kvadrant (Q1).

Totalt antall deltagere var 60, med 20 deltakere i hver gruppe. Antall deltakere var basert på følgende styrkeberegning: Analysen ble basert på den variable «gjennomsnittlige plakkregistrering i hver deltaker» (APS). Ved sammenligning av APS i to grupper ble en tosidig uavhengig t-test brukt, med 5 % signifikansnivå. Gjennomsnittlig standardavvik i de 3 gruppene var 0,40. Det kan vises at for å ha 80 % teststyrke for å oppdage en gjennomsnittlig forskjell i APS på minst 0,40 mellom to grupper, må minst 15 deltakere inngå i hver gruppe. Fordi det ble ventet noen frafall, ble det besluttet å inkludere 60 personer i studien. Fordi 80 % testkraft er generelt akseptert som tilstrekkelig høy i kliniske studier, og den gjennomsnittlige forskjellen mellom gruppe 1 og 3 var 0,41, antyder ovennevnte beregning at studien vår hadde akseptabel testkraft.

Ved å sammenligne gjennomsnittlig plakkregistrering i to grupper ble en tosidig uavhengig t-test brukt, med et 5 % signifikansnivå. Ved sammenligning av andelen av individer med en bestemt bivirkning ble «lineær assosiasjon chi-square» testen brukt. Den statistiske analysen ble utført ved hjelp av programvaren til SPSS for Windows, Versjon 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultater

Fra ukentlige rapporter og spørreskjemaer ble det klart at 59 deltakere hadde fulgt instruksjonene til punkt og prikke i de 21 dagene som forsøket varte. En deltaker hadde ikke fulgt protokollen ved en anledning og ble tatt ut av studien etter intervjuet på dag

Tabell 1 – Plakkindeks (Løe og Silness) etter 3 uker – Q1: kun skylling og Q2: Skylling og mekanisk tannrengjøring

	Kun skylling (Q1)					Pussing og skylling (Q2)
	b/p	m+d	p	b+m+d	Alle flater sammen	Alle flater sammen
0,06 % CHX	0,61 ± 0,43	1,24 ± 0,45	0,45±0,27	1,09 ± 0,50	0,93 ± 0,41	0,17± 0,30
0,12 % CHX	0,63 ± 0,51	1,36 ± 0,56	0,37±0,38	1,20 ± 0,61	0,99 ± 0,53	0,24± 0,48
0,20 % CHX	0,40 ± 0,39	0,90 ± 0,52*	0,32±0,44	0,75 ± 0,49*	0,65 ± 0,42*	0,14± 0,31

*statistisk signifikant p<0,05

b=buccal, m=mesial, d=distal, p=palatinal

14. Dette resulterte i en total studiepopulasjon på 59 personer ved siste registrering, men antallet deltagere var likevel stort nok til å kunne dra konklusjoner (se styrkeberegning ovenfor).

Første kvadrant (Q1): Kun Skylling

Plakkindex (9): Skylling med 0,2 % CHX resulterte i en gjennomsnittlig plakkregistrering på alle flater kombinert; mesiale, bukkale, distale flater sammen (palatalflatene tatt ut); og kun approximale flater, etter 21 dager, som var statistisk signifikant lavere (p <0,05) enn resultatene for de to andre gruppene. Mellom 0,06 % og 0,12 % løsningene ble det ikke registrert statistisk signifikante forskjeller (tabell 1).

Gingival-indeksen (9): Når munnskylling var den eneste plakk-inhiberende prosedyren, viste gingivalindeksen ikke statistisk signifikante forskjeller mellom de tre gruppene etter 21 dager, verken som et gjennomsnitt av alle flater eller approximale, bukkale eller palatinal flater hver for seg (tabell 2)

Turesky Modifisert Quigley Et Hine Index (8):

Resultatene viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de tre løsningene (tabell 2)

Andre kvadrant (Q2): Skylling og mekanisk tannrengjøring samtidig

I kvadranten hvor både mekanisk og kjemisk platekontroll ble utført, var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom de tre gruppene, uansett hvilken plakkindeks (8 eller 9) man brukte (tabell 1). Alle forsøkspersonene var tilnærmet plakk – og helt gingivittfrie i Q2.

Bivirkninger

Subjektive klager på ubehag og objektive kliniske bivirkninger ble registrert på dag 7, 14 og 21 i alle tre gruppene. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i selvrapporterte smaksopplevelser, ømhet i munnslimhinner/tunge/gingiva, tørrhet eller misfarging hos deltakerne mellom de tre gruppene (tabell 3). Imidlertid ble statistisk signifikante forskjeller observert i og med «tap av smak» og «nummenhet», mest i gruppene med høyest CHX-konsentrasjon (tabell 3). Ingen kliniske bivirkninger ble registrert, unntatt svak misfarging av tenner, uten at dette var forskjellig mellom gruppene (data ikke vist).

Diskusjon

Resultatene fra studien viste at 0,2 % CHX hadde statistisk signifikant bedre plakkhemmende effekt enn 0,12 % og 0,06 % CHX etter 21 dagers bruk registrert vha. Løe og Silness' plakkindeks (9). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i plakk-inhibering mellom produktene som inneholdt 0,06 % og 0,12 % CHX med noen av plakkindeksene (8,9). Ingen statistisk signifikante forskjeller i gingivalindeks mellom gruppene ble funnet etter tre uker skylling med noen av de tre ulike CHX-konsentrasjonene.

At det ikke var noen signifikant forskjell i gingivalindeksen mellom de tre munnskyllevæskene, til tross for signifikant forskjell i plakkverdier, krever en diskusjon. Ingen mennesker er fri for svak gingival inflammasjon, og de fleste voksne har en gingivalindeks (GI) på omtrent 1 etter vanlig tannrengjøring. Gjennomsnittlig GI for kvadrant 1 (bare skylling) etter 3 uker i henholdsvis gruppe 1, 2 og 3 var alle 1,1 (alle flater kombinert) og 1,2 (bare approximale flater). Disse var samsvar med funn etter «ikke-regjøringsperioden» (det vil si ingen kjemiske eller meka-

Tabell 2: Gingival indeks (Løe og Silness) og plakkregistrering (Turesky/Quigley og Hine) i Q1 (Kun skylling) og Q 2 (Mekanisk tannrengjøring og skylling). Ingen statistisk signifikante forskjeller

Skyllervann	Antall deltagere	Gingivalindeks – alle flater kombinert. Q 1	Gingivalindex – alle flater kombinert. Q 2	Plakk score (Turesky/Quigley Et Hine). Q1	Plakk score (Turesky/Quigley Et Hine). Q2
CHX 0,06 %	19	1,1 ± 0,87	0,8 ± 0,78	2,6 ± 1,16	0,7 ± 0,78
CHX 0,12 %	20	1,2 ± 0,87	0,7 ± 0,82	2,2 ± 1,05	0,8 ± 0,78
CHX 0,2 %	20	1,1 ± 0,82	0,7 ± 0,88	2,1 ± 1,48	0,7 ± 0,75

Tabell 3: Subjektive opplevelser og bivirkninger rapportert av deltagerne

Skyllevann	Antall deltagere	Subjektive opplevelser og bivirkninger. n (%)							
		B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
0,06 CHX	19	1 (5,3)	10 (52,6)	10 (52,6)	4 (21,1)	5 (26,3)	7 (36,8)	4 (21,1)	10 (52,6)
0,12 CHX	20	5 (25)	11 (55)	7 (35)	11 (55)*	8 (40)*	7 (35)	5 (25)	14 (70)
0,2 CHX	20	4 (20)	15 (75)	4 (20)	13 (65)*	12 (60)*	9 (45)	2 (10)	15 (75)

*p<0,05

B1: Smak; dårlig – kvalmende
 B2: Smak; for sterk /bitter
 B3: Smak; God ("liker den")
 B4: Smaksforstyrrelser (tap av smak)

B5: Nummenhet i tungespiss og munn
 B6: Sårhet i tungespiss og munn
 B7: Uttørrende/tørr følelse/munntørhet
 B8: Subjektiv misfarging

niske plakkhindrende prosedyrer) fra det opprinnelige eksperimentet til Løe et al. (8) hvor GI ved overkjevens premolarer og molarer var henholdsvis 1,01 og 1,1. Fløtra et al. (13) testet CHX 0,2% i en gruppe soldater og viste at gjennomsnittlig GI-registrering var litt lavere enn 1 i forsøksgruppen etter 8 uker, mens plakkindeksen var 0,8. Sistnevnte var innenfor observasjonsområdet fra den herværende studien. Fløtra et al. (13) brukte en laboratorieprodusert CHX-løsning, mens den herværende studien testet kommersielle produkter, noe som kan ha påvirket effekten av CHX negativt på plakk og gingivitt (se nedenfor).

CHX 0,12 % og 0,2 % munnskyllevæske er begge anbefalt for kortvarig bruk og til medisinske formål. CHX 0,06 %, anbefalt til langvarig bruk, er ment å være et supplement til daglig tannrengjøring og er derfor klassifisert blant kosmetiske produkter. Gingivitt er et resultat av langvarig vevseksposering mot supragingivalt plakk (14), og selv om 0,06 % CHX ikke produserte signifikant mer gingivitt enn 0,12 % og 0,2 % CHX etter 3 uker, vil en lengstående plakkindeks på 1 forårsake gingivitt i det lange løp (10,13,14). Dette fører til en mer alvorlig diskusjon. Et lavkonsentrert biocid som CHX gir en potensiell fare for resistensutvikling i orale bakterier – men enda mer – i kloakkmikrobiomet. Den økte bruken av CHX i oral og generell helsetjeneste (se oversikt i referanse 15) er i dag en klar og tydelig fare for resistensutvikling mot dette allsidige antiseptikum. Den samlede risikoen for oppnådd resistens mot biocidholdige midler, som for eksempel CHX, anses fortsatt å være liten, forutsatt at produktene blir brukt med forsiktighet og i riktige situasjoner (15) Imidlertid har flere utbrudd med CHX-resistent bakterier blitt rapportert assosiert med forurensede CHX-løsninger (15) noe som viser at bakterier kan tilpasse seg CHX (15). Derfor har fremtidig forskning plikt til å undersøke utviklingen av bakteriell resistens mot CHX, og da ikke bare i munnhulen. Avløpsmikrobiomet, påvirket av den økende tilstrømningen av lavkonsentrert CHX, vil til slutt, og uunngåelig produsere flere CHX-resistente bakterier som vil transkolonisere mennesker og deres nærmere mikrobiomer.

Bare få studier har sammenlignet forskjellige CHX-produkter, men en systematisk gjennomgang og metaanalyse (6) som sam-

menlignet studier med 0,2 % og 0,12 % CHX konkluderte med en «liten men signifikant forskjell til fordel for 0,2 % CHX, men at den kliniske relevansen av denne forskjellen sannsynligvis var ubetydelig». De 10 inkluderte studiene, unntatt en, brukte Quigley og Hine's plakk-indeks (7), eller Turesky-modifikasjonen (8) for å registrere tilstedeværelsen av plakk. Quigley og Hine, Turesky modifikasjonsindeksen (8) krever innfarging, noe som utelukker registrering mellom utgangspunkt (baseline) og endepunkt dersom deltakerne ikke kan børste sine tenner i mellomtiden. Derfor ble bare plakk- og gingivittindeksene registrert ved utgangspunkt og ved avslutning av studien. Både denne indeksen (8) og plakk- og gingivittindeksen til Løe og Silness (9) ble brukt for å kunne sammenlikne med tidligere studier. En mulig forklaring på resultatene som presenteres her, og forskjellen fra de tidligere publiserte (6), kan være at denne plakkindeksen (8) også registrerer noe av proteinbelegget på tannoverflaten som tar opp innfargingen, at det er vanskelig å skille og sette riktig registrering, mens Løe og Silness' (9) kun registrerer plakkakkumuleringen langs gingivalranden. Dette støttes av det høye standardavviket (sd) som ble funnet ved registrering med Quigley og Hineindeks i kvadrant 1 (tabell 2), hvor plakket var rikelig. Standardavviket var mer i normalområdet – men likevel nesten dobbelt det av Løe og Silness', når man registrerte Quigley og Hineskår i andre kvadrant hvor plakk ble redusert betydelig ved børsting (tabell 2). Ved å studere gingivitt og periodontale sykdommer, ville det være nok å registrere plakk langs gingivalranden, som med Løe og Silness' (9), og koronal spredning av bakterier på tannoverflaten må ansees som irrelevant.

I den herværende studien ble bare de kommersielle CHX-produktene sammenlignet, og det var ingen sammenligning med skylling med negativ kontroll, som vann, saltvann eller placebo-løsning. Beslutningen om ikke å bruke en placebo-løsning var basert på at det ville være umulig å lage siden smak, lukt, farge og osmolalitet er forskjellig for de tre produktene. Studien ble også utformet for å sammenligne to relativt nye munnvann (0,12 % og 0,06 % CHX) på det norske markedet mot den vel dokumenterte effekten av den positive kontrollen – 0,2 % CHX.

Derfor syntes testing mot negativ kontroll som vann unødvendig. Imidlertid sammenlignet Preus og kolleger (16) nylig et kommersielt tilgjengelig essensielt oljeprodukt mot sterilt vann i samme modell, samme scoringsmannskap og populasjon av studenter som i den herværende studien. I denne studien viste gruppen skylling med 0,06 % CHX en gjennomsnittlig plakkskår på alle overflater på 0,93 (sd 0,41), som er nesten halvparten av resultatet av gjennomsnittsskår, 1,7 (sd 0,42), funnet ved skylling bare med vann i den tidligere studien (16). Selv om resultatene ikke kan sammenlignes direkte, fordi de ikke ble hentet fra de samme personene samtidig, bør det understrekes at i den herværende studien hadde gruppene som skyller med CHX 0,12 % og 0,06 % en mye lavere plakkskår enn de som skyllet med vann i ovennevnte, tidligere studie (16).

Et annet funn var at det kommersielt tilgjengelige 0,2 % CHX-munnvannet viste en gjennomsnittlig plakkgregistrering på 0,65 (sd 0,42) i den herværende studien, som var det dobbelte av hva en 0,2 % CHX-løsning resulterte i (0,3 sd 0,2) i en annen sammenlignbar populasjon og studie av Preus et al. (11). Forklaringen kan være at i den herværende studien skylte 0,2 % CHX-gruppen med et kommersielt produkt, mens Preus et al. (11) brukte en laboratorieprodusert løsning av 0,2 % CHX-glukonat med 7 % alkohol og 0,2 % NaF i vann. Årsaken til at den selvproduserte CHX-løsningen hadde vesentlig bedre plakkhemmende effekt enn den kommersielle bør undersøkes videre, men en hypotese kan være at 7 % alkohol, som var en ingrediens i den tidligere sammensetningen av Corsodyl 0,2 % før 2012, kan være mye av årsaken. En annen kan være at tilsatt farge, smak, lukt og konsistens som ikke ble tilsatt i det laboratorieproduserte munnvannet, kan redusere effekten av CHX i kommersielle produkter. Når det gjelder den kjente ingrediensen NaF, i 0,12 og 0,06 % CHX-munnvann, er det blitt vist (17) at det ikke reduserer effekten av CHX, i det minste ikke i tannpasta. Dessuten betraktes 0,091 % NaF (i 0,12 % CHX munnskyllmiddel) og 0,025 % NaF (i 0,06 % CHX munnskyllmiddel) som for lav konsentrasjon for tilstrekkelig forebyggende effekt på karies.

Det er forslag fra forskere og klinikere om at lavere konsentrasjoner av CHX i produkter kan kompenseres ved å øke volumet man skyller med. I denne studien skylte alle testpersonene med 10 ml uansett hvilket produkt de fikk tildelt. Når man bruker et plakkhemmende skyllmiddel, er det ikke så mye produktkonsentrasjonen som er interessant; det er antall aktive molekyler som er tilgjengelige for plakforebygging som er essensielt. Derfor ville det være feil å sammenligne de tre produktene, med forskjellige konsentrasjoner, men samtidig gjøre mer av den aktive ingrediensen tilgjengelig ved å øke skyllvolumet i de lavere konsentrerte produktene (0,12 % og 0,06 % CHX). Derfor, for å utføre en rettfærdig sammenligning skylte alle med 10 ml produkt, uavhengig av CHX-konsentrasjon.

Blant de selvrapporterte bivirkningene var «tap av smak»/«smaksforstyrrelse» og «nummenhet» de vanligste klagen, og antall deltakere som klaget over dette var statistisk signifikant høyere i 0,2 % CHX-gruppen enn i 0,12 % og 0,06 % CHX-grup-

pene. Dette er i samsvar med tidligere studier, men i motsetning til andre studier (6).

I andre kvadrant (børsting + CHX) forble plakkindeksen lav i alle grupper, noe som tyder på at tannbørsting er tilstrekkelig til å holde plakkmengden tilstrekkelig lav for å hindre utvikling av gingivitt. Dette er i samsvar med andre studier (12,18,19). Dermed kan man konkludere, som mange tidligere har gjort (12,18,19) at det er nok å gjøre sine tenner rene med vanlig mekanisk rengjøring, og uten hjelp av antibakterielle munnskyllmidler (20).

Deltagerne i den herværende studien var tannpleier-, tannlege- og medisinstudenter. Man kan derfor anta at de hadde bedre munnhygiene enn «mannen i gata». Denne mulige forskjellen ble eliminert ved bruk av tannskinnen i Q1, der mekanisk rengjøring ble hindret. Populasjonen i studien brukte ikke tobakk av noe slag, slik at misfarging, maskert gingival betennelse eller keratinisering på grunn av tobakk ikke påvirket resultatene.

Deltakerne var blindet for gruppeinndelingen. Prosjektleder (HRP) var ikke involvert i datainnsamlingsprosedyrer. I intervjuet før screening ble alle studenter eksplisitt instruert å ikke snakke sammen om deres mulige gruppetilhørighet. Noen av studentene kan imidlertid selv ha vært klar over hvilket produkt han/hun hadde fått ved å gjenkjenne smaken. Spesielt ville dette gjelde de som skyllet med den kommersielt tilgjengelige og kjente 0,2 % CHX-munnskyllmidlet. For å undersøke en mulig gjenkjenning blant deltakerne ble de spurt på dag 7, 14 og 21 om de hadde gjenkjent smaken og visste hvilken skyllingsblanding de ble tildelt. Kun et par forsøkspersoner mente å gjenkjenne løsningen de skyllet med på grunn av smak, noe som ikke er overraskende siden de fleste av disse unge studentene aldri hadde vært utsatt for noen av de testede kommersielle produktene. Studien bør således betraktes som dobbeltblind.

Konklusjon

Blant de kommersielle produkter hadde 0,2 % CHX signifikant bedre plakkhemmende effekt enn 0,12 % CHX og 0,06 % CHX. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to sistnevnte. Det var ingen forskjeller i gingivitt mellom de tre gruppene etter 3 uker.

Ingen klinisk synlige bivirkninger ble rapportert, bortsett fra en veldig vag misfarging av tenner som var ujevnt fordelt blant deltakerne uten signifikant forskjell mellom grupper.

Takk

Tannskinnene ble laget av Raneid Johansen. Actavis Norge donerte 0,12 % CHX produktet til studien.

English summary

Bardacki AG, Haydari H, Koldsland OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR.

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

Nor Tannlegeforen Tid. 2018; 128: 584–90

Chlorhexidine is the gold standard of dental plaque prevention. The aim of the present study was to compare the plaque and gingivitis inhibiting effect of commercial products containing 0.2 %, 0.12 % and 0.06 % chlorhexidine in a modified experimental gingivitis model.

In three groups of healthy volunteers, experimental gingivitis was induced and monitored over 21 days and simultaneously treated with the commercial solutions containing 0.2 %, 0.12 % and 0.06 % chlorhexidine. The maxillary right quadrant of each individual received mouthwash only, whereas the maxillary left quadrant was subject to both rinsing and mechanical oral hygiene. Compliance and side effects were monitored at days 7, 14, and 21. Plaque and gingivitis scores were obtained at baseline and day 21.

The commercial mouthwash containing 0.2 % chlorhexidine resulted in statistically significantly lower plaque scores than the 0.12 and 0.06 % mouthwashes after 21 days use, whereas no statistically significant difference was found between the effects of the two latter mouthrinses.

A commercially available mouthwash containing 0.2 % chlorhexidine had statistically significant better effect in preventing dental plaque than 0.12 % and 0.06 % solutions.

Referanser

1. Davies A. The mode of action of chlorhexidine. *J Periodont Res. Suppl.* 1973; 12: 68–75.
2. Denton GW. Disinfection, Sterilization and Preservation, 4th ed, pp. 274–89.
3. Gjermo P. Hixitane in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1977; 4: 94–101.
4. Gjermo P, Rølla G, Årskaug L. Effect on dental plaque formation and some in vitro properties of 12 bis-biguanides. *J Periodont Res. Suppl.* 1973; 12: 81–92.
5. Loe H, Schiøtt CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res.* 1970; 5: 79–83.
6. Berchier CE, Slot DE, Van der Weijden GA. The efficacy of 0.12 % chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2 % on plaque accumulation and periodontal parameters; a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 829–39.
7. Quigley GA, Hein JW. Comparative cleansing efficiency of manual and powerbrushing. *J Am Dent Assoc.* 1962; 65: 26–9.
8. Turesky S, Gilmore ND, Glickman L. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Clin Periodontol.* 1970; 41: 41–3.
9. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Periodontol* 1967; 38: suppl. 610–6.
10. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965; 36: 177–87.
11. Preus HR, Koldslund OC, Aass AM, Sandvik L, Hansen F. The plaque- and gingivitis-inhibiting capacity of a commercially available essential oil product. A parallel, split-mouth, single blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71: 1613–9.
12. Altman DG. *Clinical trials. Practical statistics for medical research.* London: Chapman & Hall/CRC; 1991. pp. 86–9, 456.
13. Fløtra L, Gjermo P, Rølla G, Waerhaug J. A 4-month study on the effect of chlorhexidine mouth washes on 50 soldiers. *Scand J Dent Res.* 1972; 80: 10–7.
14. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet.* 2005; 366: 1809–20.
15. Haydari M, Bardakci AG, Koldslund OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. 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.* 2017; 17(1): 118. doi: 10.1186/s12903-017-0400-7.
16. Valor L, Norton IKR, Koldslund OC, Aass AM, Grjibovski AM, Preus HR. The plaque and gingivitis inhibiting capacity of a commercially available mouthwash containing essential oils and ethyl lauroyl arginate. A randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* 2018; 76: 241–6.
17. Dolles OK, Bonesvoll P, Gamst ON, Gjermo P. Determination of fluoride and chlorhexidine from chlorhexidine/fluoride-containing dentifrices *Scan J Dent Res.* 1979; 87: 115–22.
18. Preus HR, Dahlen G, Gjermo P, Baelum V. Microbiological observations following four treatment strategies among periodontitis patients maintaining a high standard of oral hygiene. A secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2015; 86: 856–65.
19. Vatne JF, Gjermo P, Sandvik L, Preus HR. Patients' perception of own efforts versus clinically observed outcomes of non-surgical periodontal therapy in a Norwegian population. An observational study. *BMC Oral Health J.* 2015; 15: 61. doi: 10.1186/s12903-015-0037-3
20. Preus HR, Scheie AA. Har munnskyllemidler noen plass i dagens tannhelse? *Aktuell Odontologi.* 2016; 41: 18–32. Universitetsforlaget, Oslo. ISSN: print 1902–3545; Online: 2058–7538.

Korresponderende forfatter: Hans R. Preus, Avdeling for periodonti, IKO, Geitmyrsvn. 71, 0455 Oslo. E-post: hpreus@odont.uio.no

Artikkelen har gjennomgått eksternt faglig vurdering.

Bardakci AG, Haydari H, Koldslund OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. Sammenligning av effekten av 0,06 %, 0,12 % og 0,2 % klorheksidin på plakk, blødning og bivirkninger i en eksperimentell gingivittmodell. En dobbeltblind, randomisert klinisk studie. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2018; 128: 584–90.