

L'altra medicina

MAGAZINE

I colluttori a base di clorexidina sono innocui?

Il microbiota e il corpo umano costituiscono un superorganismo integrato definito olobionte, formato dal nostro corpo e dai nostri batteri, funghi e virus, presenti in numero uguale o maggiore delle nostre cellule.

Questo superorganismo è il risultato di milioni di anni di evoluzione con mutuo adattamento e integrazione funzionale, e conferisce vantaggi significativi per entrambe le parti.

Tale processo evolutivo ha portato a un microbiota orale molto diversificato, che rappresenta un ventaglio completo di proprietà biologiche, e di regolazione del sistema immunitario, anche in senso infiammatorio e antinfiammatori o.

L'evoluzione per milioni di anni ha stabilito un equilibrio armonioso tra l'ospite umano e il microbiota orale, come accade in tutte le specie di animali selvatiche. Probabilmente la prima drammatica sfida a questa convivenza sono stati i cambiamenti dietetici che si sono verificati a seguito del passaggio dallo stile di vita di cacciatore-raccoglitore a stile di vita di agricoltore o approssimativamente 12.000–7.000 anni fa.

Successivamente con l'avvento di farina e zucchero trasformati industrialmente a metà dell'ottocento si sono determinati dei cambiamenti della comunità microbica orale verso una configurazione associata alla malattia. Ancora più recentemente, questi cambiamenti sono stati ulteriormente promossi dallo stile di vita attuale attraverso l'assunzione frequente di saccarosio, di bevande acide, dal fumo di tabacco e dall'uso di antimicrobici e vaccini.

Un equilibrio perturbato nel microbiota orale può provocare a livello del cavo orale carie, malattia parodontale o candidosi, è coinvolto in patologie croniche come leucoplachia, lichen o afte.

Inoltre i batteri orali trasferiti a parti normalmente sterili del corpo possono causare infezioni in organi a distanza: sono infatti correlati a patologie cardiovascolari, tumorali, autoimmuni o metaboliche come il diabete, a esiti negativi della gravidanza come il parto pretermine o il basso peso alla nascita.

Tuttavia il nostro obiettivo non dovrebbe mai essere eliminare il microbiota orale, ma piuttosto dobbiamo sviluppare dei modi per ristabilire una convivenza armoniosa che si è perduta a causa dello stile di vita moderno.

Questo obiettivo può normalmente essere raggiunto attraverso un'igiene orale ottimale, la riduzione del consumo di zuccheri raffinati e l'assunzione di fibra e vitamine, la cessazione del fumo e il controllo della glicemia. Ovviamente è imprescindibile uno scrupoloso controllo della

placca batterica attraverso l'ausilio di mezzi meccanici come spazzolini manuali o elettrici, scovolino e filo interdentale.

Si pone quindi l'accento sulla necessità di ristabilire una eubiosi non tramite l'utilizzo eccessivo di antimicrobici, di cui andremo a valutare le conseguenze.

La clorexidina (CHX) è stata comunemente usata nello studio dentistico come agente antisettico dal 1970¹, a causa della sua attività antibatterica di lunga durata con un ampio spettro di azione; è il battericida più utilizzato nel cavo orale e viene proposto in colluttori a diverse concentrazioni, in gel e in dentifrici. E' stata sintetizzata per la prima volta in Gran Bretagna negli Stati Uniti primi anni '50 nell'ambito di un ampio esercizio di screening per agenti attivi contro la malaria da parte di Imperial Chemical Industries (Manchester, Regno Unito). Da allora CHX è stata ampiamente utilizzata in vari settori medici (ad es. urologia, ginecologia, oftalmologia, otorinolaringoiatria) così come per la disinfezione degli ambienti chirurgici prima che fosse introdotta in odontoiatria alla fine degli anni '60².

Molti studi clinici hanno dimostrato risultati efficaci di CHX per la gestione clinica della placca dentale e dell'infiammazione e sanguinamento gengivale³; altri studi che utilizzano metodi in vitro riportano risultati positivi di CHX nella riduzione della proliferazione di specie batteriche associate a patologie parodontali, nonché dello *Streptococcus mutans*, che è considerato il principale agente eziologico della carie dentale⁴. Altri studi hanno riferito che l'uso di CHX è stato efficace nel trattamento dell'alitosi, in particolare nel ridurre i livelli di batteri associati all'alitosi che colonizzano la superficie dorsale della lingua⁵.

In uno studio recente che ha studiato l'effetto del collutorio CHX sul microbiota della lingua usando nuove tecniche di sequenziamento del genoma come 16 S rRNA⁶ si dimostra innanzitutto l'importanza dell'igiene orale, ed in particolare dello spazzolamento della lingua, sulla composizione del microbiota. Lo spazzolamento della lingua è raccomandato anche dall'American Dental Association basandosi sull'evidenza che questa manovra riduce l'alitosi⁷. Secondo questo studio la pulizia della lingua è correlata alla regolazione della pressione del sangue, perchè sembra favorire la maggiore abbondanza e attività metabolica delle specie che metabolizzano i nitrati introdotti con la dieta in nitriti precursori dell'ossido nitrico, un potente regolatore dell'apparato cardiocircolatorio. In particolare si osserva come l'utilizzo di CHX seppure in pazienti che puliscono la loro lingua due volte al giorno provoca una diminuzione significativa della diversità della comunità batterica linguale collegando tale variazione ai cambiamenti di pressione del sangue. Infatti in tredici soggetti nello studio sono stati registrati cambiamenti di almeno 5 mm / Hg nella pressione arteriosa sistolica a riposo dopo il trattamento con CHX, comparabile ai cambiamenti indotti dalla manipolazione dell'assunzione di sale nella dieta⁸.

Un altro studio molto recente dimostra che gli sciacqui con colluttori contenenti CHX sono associati ad un'alterazione del microbiota salivare che conduce alla formazione di un ambiente più acido⁹. L'abbassamento del pH è altresì importante perché è associato a demineralizzazione dello smalto dei denti, carie ed altre patologie¹⁰.

Gli effetti dell'utilizzo di CHX si evidenziano in una minore biodiversità del microbiota, e questo è importante perché una bassa biodiversità è associata ad una maggiore incidenza di patologie orali¹¹.

Esiste anche la possibilità che l'utilizzo eccessivo di CHX possa generare resistenze da parte dei batteri del biofilm. In una importante revisione della letteratura si analizzano i meccanismi che generano tali resistenze, e la possibilità che si sviluppino anche, come conseguenza, resistenze crociate anche verso antibiotici¹².

L'efficacia di CHX è dalla presenza di saliva che può in parte inattivarla¹³, oppure dalla complessità del biofilm orale, che essendo una struttura multistrato è difficilmente raggiungibile in concentrazioni sufficienti negli strati più profondi¹⁴.

Dato che attualmente esiste una scarsa consapevolezza dei potenziali rischi che accompagnano l'uso diffuso di CHX in odontoiatria, oltre agli accertati effetti collaterali le applicazioni del collutorio CHX dovrebbero essere effettuate per periodi limitati nel tempo e dove il medico ne ritenga necessario l'utilizzo.

¹Löe, H. & Rindom Schiøtt, C. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Period Res.* 5, 79–83

²Gjeramo, P. (1974). Chlorhexidine in dental practice. *J. Clin. Periodontol.* 1, 143–152. doi: 10.1111/j.1600-051X.1974.tb01250.x

³Afennich, F., Slot, D., Hossainian, N. & Van der Weijden, G. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 9 (2011).

Gunsolley, J. C. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent.* 38, S6–S10 (2010).

James, P. et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017).

⁴James, P. et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017).

Eick, S., Goltz, S., Nietzsche, S., Jentsch, H. & Pfister, W. Efficacy of chlorhexidine digluconate-containing formulations and other mouthrinses against periodontopathogenic microorganisms. *Quintessence Int.* 42 (2011).

⁵Fedorowicz, Z., Aljufairi, H., Nasser, M., Outhouse, T. L. & Pedrazzi, V. Mouthrinses for the treatment of halitosis. *CochraneDatabase Syst Rev.* (2008).

⁶Tribble, G. D. et al. Frequency of Tongue Cleaning Impacts the Human Tongue Microbiome Composition and Enterosalivary Circulation of Nitrate. *Front Cell Infect Microbiol* 9, 39–39 (2019).

⁷Pedrazzi, V., do Nascimento, C., Mardegan Issa, J. P., and Fedorowicz Z. (2016). Interventions for managing halitosis. *Cochrane Database System. Rev.* CD012213. doi: 10.1002/14651858.CD012213

⁸Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T., and Jurgens, G. (2017). Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst. Rev.* 85, 22–309. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub4.

⁹Raul Bescos et al. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome *Scientific Reports* volume 10, Article number: 5254 (2020)

¹⁰Lenander-Lumikari, M. & Loimaranta, V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res.* 14, 40–47 (2000).

¹¹Sanz, M. et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Period.* 44 (2017).

¹²Cieplik F, Jakubovics NS, Buchalla W, Maisch T, Hellwig E, Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern? *Front Microbiol.* 2019 Mar 22;10:587. doi: 10.3389/fmicb.2019.00587. eCollection 2019.

¹³Portenier, I., Waltimo, T., Ørstavik, D., and Haapasalo, M. (2006). Killing of *Enterococcus faecalis* by MTAD and chlorhexidine digluconate with or without cetrimide in the presence or absence of dentine powder or BSA. *J. Endod.* 32, 138–141. doi: 10.1016/j.joen.2005.10.027

Abouassi, T., Hannig, C., Mahncke, K., Karygianni, L., Wolkewitz, M., Hellwig, E. , et al. (2014). Does human saliva decrease the antimicrobial activity of chlorhexidine against oral bacteria? *BMC Res. Notes* 7:711. doi: 10.1186/1756-0500-7-711

¹⁴Thurnheer, T., Gmür, R., Shapiro, S., and Guggenheim, B. (2003). Mass transport of macromolecules within an in vitro model of supragingival plaque. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 1702–1709. doi: 10.1128/AEM.69.3.1702-1709.2003