

# Munnskyllemidler mot pandemisk/epidemisk virus – En kort oversikt

Lasse A. Skoglund og Ellen C. Vigen

Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (Sars-CoV-2) som er fellesbetegnelsen på de hittil identifiserte subtyper av det viruset som forårsaker Covid-19 (Coronavirus disease 19), antas å medføre forhøyet smitterisiko for helsepersonell som utfører behandling i munnhulen og tiliggende områder (1). Det antas at SARS-CoV-2 sprer seg primært fra oral, nasopharyngeal og bronchoalveolær væske via dråper eller aerosoler som for eksempel ved hosting/nysing, men også via andre humane smitteveier som blod og feces (2–4). Infeksjonsrisikoen ansees derfor å være økt på grunn av direkte fysisk kontakt og umiddelbar nærhet mellom behandler og smittebærende pasient.

De odontologiske fakultetene i Norge sammen med Folkehelseinstituttet og Den norske tannlegeforening har utarbeidet retningslinjer for hvordan tannleger skal forholde seg i en situasjon med pandemisk virusspredning. Det som i den nåværende situasjonen kan oppfattes som problematisk for en tannlegepraksis, er rapporter om at det er registrert smittebærende pasienter, som etter prøvetaking for påvisning av smitte, har vist negative prøver samt smittebærende pasienter uten kliniske symptomer (4–6).

## FORFATTERE

**Lasse A. Skoglund**, professor i farmakologi. Avdelingsleder. Spesialist i oral kirurgi og oral medisin. Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, IKO, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo og Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, Oslo Universitetssykehus

**Ellen C. Vigen**, tannlege. Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, IKO, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo og Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom

Korresponderende forfatter: Lasse A. Skoglund; epost: lasses@odont.uio.no

Interessekonflikter: Ingen av forfatterne har oppgitt dette.

Tannleger er vant til å bruke orale skyllemidler, spesielt klorhexidindiglukonat som profylaktisk tiltak for å redusere mikrobefloraen i munnhulen før blodige inngrep i den hensikt å redusere muligheten for mulig bakteriemi eller postoperativ infeksjon. Spørsmålet mange lurer på er hva vi vet om tilsvarende tiltak som kan være til nytte mot virus i den spesielle situasjonen vi er oppe i nå.

## Desinfeksjonsmidler – antiseptika – munnskyllemidler – begreper

Begrepene «desinfeksjonsmidler», «antiseptika» og «munnskyllemidler» brukes litt om hverandre og kan være forvirrende når en snakker om kjemiske midler som dreper, eller inaktiverer mikroorganismer og virus. EU'S Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) har bestemt en rekke definisjoner som kan være til nytte for å forstå innholdet i begrepene (7).

## Munnskyllemidler med effekt på mikroorganismer eller virus kalles biocide produkter

«Biocide produkter» defineres av EU noe byråkratisk som «.. enhver substans eller blanding, som i den form den er levert til bruker, består av, inneholder eller genererer en eller flere aktive substanser, med den hensikt å ødelegge, gjøre ufarlig, forhindre effekten av, eller på annen måte utøve en kontrollerende effekt på enhver skadelig organisme ved hjelp av alle andre måter enn enkel fysisk eller mekanisk måte» (8). I denne forskriften defineres svært vidt begrepet «skadelig organisme» til å inkludere virus.

Biocider med effekt på mikroorganismer, eller virus på ikke-levende overflater, eller intakt overflatevev hos mennesker, blir klassifisert på bakgrunn av deres evne til inaktivering. *Lav-nivå* desinfeksjonsmidler inaktiverer de fleste vegetative bakterier, noen sopparter og noen virus (kappede virus). Kappede virus betegner her virus med en lipidmembran som inneholder forskjellige overflatestrukturer. *Mellom-nivå* desinfeksjonsmidler inaktiverer vegetative bakterier, mykobakterier, de fleste virustyper og de fleste sopparter, men ødelegger ikke nødvendigvis bakteriesporer. *Høy-nivå* desinfeksjonsmidler inaktiverer alle mikro-organismer det vil si vegetative bakterier, mykobakterier, sopp samt kappede virus

og ikke-kappekleddede virus unntatt store mengder av bakteriesporer. Høy-nivå desinfeksjonsmidler som kan inaktivere sporer når det påføres med forlengede eksponeringstider og blir kalt kjemiske steriliseringsmidler (7–8).

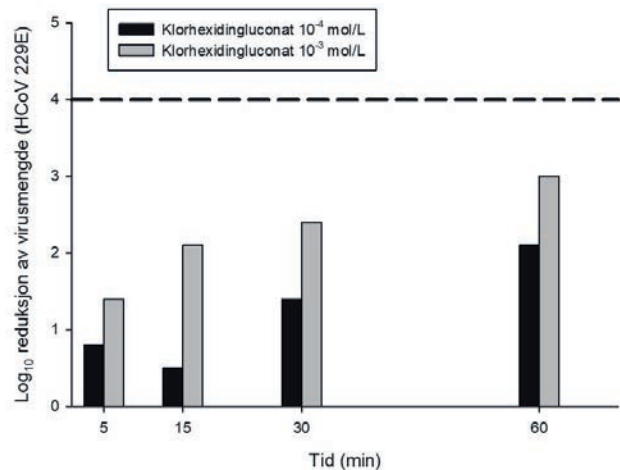
Innenfor EUs rammeverk av definisjoner skiller begrepet antiseptikum seg fra begrepet desinfeksjonsmidler ved at disse kan påføres ikke-intakt hud eller mucosa hos mennesker og dyr (7). Denne presiseringen inkluderer indirekte at antiseptikumet utøver liten grad av lokal skade, det vil si skader ikke eksponert hud eller mucosa. Hvis en skal følge strengt de ovenfor angitte definisjoner vil et klinisk anvendbart munnskyllemiddel til bekjempelse av virus i en tannlegepraksis sannsynligvis være et antiseptikum som inngår i definisjonen av et lav-nivå desinfeksjonsmiddel.

### Hvordan testes desinfeksjonsmidler som reduserer en viruspopulasjon?

Å teste hvor virksom et antiseptikum er mot virus er litt mer komplisert enn å teste et antibiotikums effekt mot mikroorganismer. Siden testmetodene er basert på flere dynamiske variabler så presiseres det at en ikke uten videre kan definere selve effekten av desinfeksjonsmiddelet som en gjør med antibiotika/kjemoterapeutika, men kun middelets virusreducerende evne eller virusreducerende kapasitet (9). Den virusreducerende evnen av desinfeksjonsmidler blir testet i såkalte «virus clearance tests». Dette er tester av samme type som bli gjort i farmasøytisk fremstilling av biologiske legemidler det vil si legemidler basert på bla. rekombinante proteiner fra eukaryote cellelinjer, humane blodprodukter og vaksiner for å undersøke effekten av virusreducerende tiltak for å hindre viruskontaminasjon av disse produktene (9).

Den virusreducerende evnen av desinfeksjonsmidler blir testet ved å eksponere viruset for desinfeksjonsmiddelet i løpet av et bestemt tidsforløp for desinfeksjonsmiddelet (10). Disse testene krever svært nøyaktige forsøksbetingelser som standardiserte eksponeringsmetoder (rene eller urene omgivelser (f.eks. cellekultur med eller uten erytrocytter) eksponeringstid, omgivelsestemperatur, luftfuktighet, virustype, konsentrasjon av desinfeksjonsmiddelet etc. (10). Data fra forskjellige virustyper eller laboratorier er i utgangspunktet ikke direkte sammenlignbare såfremt ikke testforutsetningene er identiske. Data med hensyn til forskjellige bruksområder for eksempel overflatedesinfeksjon av døde overflater eller kroppsvev, er heller ikke betingelsesløst overførbare.

TCID50 (Tissue Culture Infective Dose 50 %) er et mål for konsentrasjonen av virus i en virusløsning som kan inokulert 50 % av cellene i testmediet med virus. Graden av virus-inokulerte celler kan endres ved å øke eller minske TCID50. Virusmengde eller vi-



Figur 1. Figuren viser klorhexidinglukonats virusreducerende kapasitet på HCoV 229E i konsentrasjoner som er sammenlignbare med vanlig kommersielt tilgjengelig klorhexidinantiseptikum. Klorhexidinglukamat 0,2% tilsvarer  $2,23 \times 10^{-3}$  mol/L Log<sub>10</sub> reduksjonsfaktor 4 er representert med vannrett linje (etter 10 med forfatterens tillatelse).

rusbelastning (viral load) angir mengden virus i et bestemt væskelovolum, som oftest i log<sub>10</sub> enheter/ml væske.

Den virusreducerende evnen, det vil si forskjellen i virusmengde før og etter eksponering for desinfeksjonsmiddelet, presenteres som en reduksjonsfaktor (9, 10). Reduksjonsfaktoren blir som regel bare angitt som log<sub>10</sub> reduksjonsfaktor eller LRFlog<sub>10</sub> (9). Testene er imidlertid følsomme for hvilken mengde virus (virustiter) en bruker før eksponering med desinfeksjonsmiddel. For lave virustiter før eksponering med desinfeksjonsmiddel kan gi misvisende virusreduksjonsfaktorer (9).

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, (EMA) anser desinfeksjonsmidler med en log<sub>10</sub> reduksjonsfaktor på >4 for å utføre en betydelig og effektiv virusreduksjon (11). Det er verdt å merke seg at amerikanske myndigheter anså en log<sub>10</sub> reduksjonsfaktor >3 etter en vel-definert kontakttid med virus til å være en effektiv reduksjonsfaktor per 2012 (10). Det er laget en tabell (tabell 1) basert på EMAs tolkning av evne til virusreduksjon i industriell sammenheng (farmasøytisk industri) som kan benyttes for å klassifisere virusreducerende evne til desinfeksjonsmidler (9).

### Hva er Coronavirus?

SARS-CoV-2 tilhører en omfattende familie (se tabell 2) av kappekleddede virus som evolusjonsmessig kan deles inn kan deles inn i 4 hovedarter betegnet alfa-CoV, beta-CoV, delta-CoV og gamma-CoV. Disse hovedartene har flere undergrupper (12). Per i dag tilhører kjente humane Coronavirus (HCoV) artene alfa-CoV og be-

**Tabell 1** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Units eksempler på betydningen av log<sub>10</sub> reduksjonsfaktorverdier som beskriver evne til virusreduksjon (omskrevet etter 9)

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ≤ 1 log <sub>10</sub> | Not significant (ikke betydelig reduksjon)                       |
| 1-2 log <sub>10</sub> | Indicative/contributable (antydningvis/bidragsgivende reduksjon) |
| 2-4 log <sub>10</sub> | Moderate (moderat reduksjon)                                     |
| >4 log <sub>10</sub>  | High (Høy reduksjon)   |

ta-CoV (12, 13). SARS CoV-2 har svært mange genetiske likhetstrekk med SARS CoV og er klassifisert som et beta-CoV. Coronavirus har alle et RNA genom som en singel streng hvor den kan avleses direkte som et mRNA segment og er en mal for proteiner etc. i infisert vertscelle (14, 15). Pasienter som er smittet med Coronavirus, hvor dette fører til sykdom, utvikler vanligvis symptomer av en grad som en ofte forbinder med forkjølelse/influensa (12). I motsetning til de Coronavirus som vanligvis utløser sykdom av mildere grad står SARS-CoV, MERS-CoV og spesielt SARS-CoV-2. Det er bemerkelsesverdig at SARS-CoV-2 er så høypatogent og kan utløse svært alvorlig infeksjoner i nedre luftveier eller andre organskader hos pasienter som i utgangspunktet har større sjanse for å utvikle sykdom (12, 15).

### Hva ødelegger Coronavirus?

Kappeklede virus er vanligvis ansett for å være enklere å ødelegge med uttørking, varme, desinfeksjonsmidler som blant annet alkoholer og detergenter enn ikke-kappeklede virus (16, 17). En av årsakene til dette er kappen eller membranen som bla. inneholder glykoproteiner og lipider. Viruskappen kan ødelegges av kjemiske midler som på forskjellige måter ødelegger den molekylære integriteten av lipidlaget eller strukturen i kappebeskyttelsen og derved gjør viruset ufunksjonelt. Antagelig er det liknende mekanismer man kjenner fra kjemiske midlers effekt på mikrober som til dels også virker på virus.

### Hvordan tenker man når man ikke har data som viser hva som kan brukes på nye virustyper?

Når et nytt virus blir identifisert som årsaken til et alvorlig epidemi og man leter etter et desinfeksjonsmiddel, har man som ingen data som tilsier hvilket kjemisk middel som har dokumentert effekt på den aktuelle virustypen. Offentlige myndighetsorganer for godkjenning av kjemiske midler iverksetter da som regel en såkalt «logisk hierarki-basert beslutningsprosess» fordi en normal godkjen-

**Tabell 2** Forskjellige hovedgrupper av identifiserte Coronavirus per i dag etter 15. Coronavirus som utløser sykdom hos mennesker er merket\*.

| Gruppe  | Species  |
|---|--|
| α-CoV   | Overførbare gastroenteritt coronavirus (TGEV)  |
|   | Canine coronavirus (CCoV) (hund)   |
|   | Porcine respiratory coronavirus (PRCoV) (svin)   |
|   | Feline coronavirus (FeCoV) (katt)  |
|   | Porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV) (svin)   |
|   | *Human coronavirus 229E (HCoV-229E)<br>*Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63)   |
| β-CoV   | Bat coronavirus (BCoV) (flaggermus)  |
|   | Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (HEV) (svin)  |
|   | Murine hepatitis virus (MHV) (mus)   |
|   | *Human coronavirus 4408 (HCoV-4408)  |
|   | *Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43)  |
|   | *Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1)  |
|   | *Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)<br>* Severe acute respiratory syndrome coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) |
| *Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) |  |

ning av nye desinfeksjonsmidler kan ta svært lang tid. Denne beslutningsprosessen er ganske enkel ved at en anser at et etablert desinfeksjonsmiddel er virksomt for det nye viruset dersom det allerede er dokumentert at det har effekt på tidligere identifiserte virustyper som det i utgangspunktet er mye vanskeligere å ødelegge. I tilfellet med SARS CoV-2 kan dette være ikke-kappeklede virus som for eksempel Norovirus, Poliovirus, Rhinovirus eller Reovirus (18). I andre tester har en brukt såkalte surrogatvirus som ligner i kappestruktur på SARS Cov-2 eller etablerte virus i samme familie som SARS CoV og MERS CoV.

### Skyllmidler med mulig antiviral effekt mot SARS-CoV-2

Når denne artikkelen er skrevet finnes det for forfatterne kun en tilgjengelig artikkel som viser direkte effekter av forskjellige desinfeksjonsmidler på SARS COV-2 eller de mutasjonene av viruset som til nå er identifisert. (19). Vi vil i denne oversikten fokusere på lav-nivå desinfeksjonsmidler med tilgjengelig dokumentasjon som kan brukes som munnantiseptika eller «munnskyll». Det er usedvanlig få studier som undersøker effekten av kommersielt tilgjengelige antiseptika som «virusprofylaktiske» munnskyllmid-

**Tabell 3 Sammenligning av virusreducerende kapasitet for povidon-jod (PVI) og klorhexidingluconat i konsentrasjoner som er omtrentlig sammenlignbare med den man finner i munnskyll på forskjellige kappeklede og ikke-kappeklede virus etter 26.**

| Type virus       | Adeno-virus | Herpes-virus | Rubella-virus | Morbilli-virus | Myxovirus | Influenza-virus | Rotavirus | Poliovirus | Rhinovirus | HIV |
|------------------|-------------|--------------|---------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|------------|------------|-----|
| Type nukleinsyre | DNA         | DNA          | RNA           | RNA            | RNA       | RNA             | RNA       | RNA        | RNA        | RNA |
| Kappekledd       | Nei         | JA           | Ja            | Ja             | Ja        | Ja              | Nei       | Nei        | Nei        | Ja  |
| Klorhexidin      | -           | -/+          | +             | +              | +         | +               | -         | -          | -          | +   |
| PVI              | +           | +            | +             | +              | +         | +               | +         | +          | +          | +   |

+ virksom + høy grad virksom -/+ uviss virkingsgrad - ikke virksom

*Adenovirus (Human type 5), Herpesvirus (HSV type 1 HF), Rubellavirus (M33 strain) Morbillivirus (Toyoshima strain) Myxovirus (RWV strain) Influenzavirus (A/Kitakyushu/159/93) Rotavirus (RRV MMU strain 18006) Poliovirus (Type 3 Leon strain) Rhinovirus (Type 14 strain 1059) HIV (Type 1)*

ler. Av naturlige årsaker er disse studiene gjort under standardiserte laboratorieforhold og ikke under forhold identisk med en klinisk situasjon. Det vil alltid være usikkert om dataene er direkte overførbare til en klinisk behandlingssituasjon i en tannlegepraksis. I det følgende vil aktuelle midler som kan brukes til munnskyllmidler kort gjennomgå med hensyn til virusreducerende kapasitet. Andre farmakodynamiske effekter inkludert bivirkninger vil her ikke bli diskutert.

Det vil benyttes begreper som virusinaktivering og virusreduksjon i henhold til artiklene som det refereres fra for å følge forfatterens bruk av ordet. Praktisk vil dette ha en klinisk betydning som samsvarer med reduksjon av virus med patogen evne.

### Klorhexidin

Klorhexidindigluconat 0,02 % har vært testet mot forskjellige kappeklede virus (MHV og CoCV) og ikke-kappeklede virus (Kilham Rottevirus og Hundeparvovirus) uten påviselig effekt riktignok etter forholdsvis kort eksponeringstid (10 min) (20). En annen studie viste at klorhexidindigluconat i omtrent samme konsentrasjonsområdet som en kan nå med 0.2 % munnskyll mot HCoV 229E ikke når opp i reduksjonsfaktor  $\log_{10} 4$  (figur 1) med realistiske kliniske skylltider (10). Tabell 2 viser også viktigheten av eksponeringstiden og konsentrasjonen munnskyllmiddelet utsetter viruset for. Etter 60 minutters eksponeringstid oppviste klorhexidindigluconat en reduksjonsfaktor omkring  $\log_{10} 3$ . I motsetning til disse funnene er en nylig artikkel som viser effekt av 0,05 % klorhexidin (uspesifisert) på pandemiviruset SARS CoV-2 etter forholdsvis kort eksponeringstid (19).

### Hydrogenperoksid

Hydrogenperoksid er et meget gammelt desinfeksjonsmiddel som i over 100 år har vært brukt innen medisinen for sårbehandling og

antimikrobiell effekt (21). Effekten av hydrogenperoksid på mikroorganismer og virus finnes i eldre litteratur.

Hydrogenperoksid har vært testet mot kappeklede virus (Vaksinia virus/kukoppevirus og Parainfluenzavirus Type 3) og ikke-kappeklede virus (Poliovirus type 1 og Coxsack virus Type A21). Studien viste en dose-respons effekt av hydrogenperoksid hvor 3 % konsentrasjon ga fullstendig inaktivering, men hvor eksponeringstiden var avgjørende. Etter 1 minutt var virkningen på virus fullstendig overfor Vacciniavirus mens for de andre virustypene var en eksponeringstid på 5 til 8 minutter nødvendig (22). I dette forsøket var imidlertid katalase, noe som for øvrig også finnes i saliva, tilsatt under bearbeidelsesprosessen, noe som muligvis har redusert hydrogenperoksideffekten. Omtrent tilsvarende resultat ble observert på ikke-kappeklede virus (Adenoassosiert virus Type 4) (23).

Dose-respons effekten av hydrogenperoksid er reproduert i forsøk. Hydrogenperoksid både 3 % og 1,5 % inaktiverer Influenzavirus A/England/42/72 (kappeklede) etter 1 minutt, mens avtagende konsentrasjoner brukte opptil 10–20 minutter avhengig av hvor liten konsentrasjonen var (24). Mentel et al. 1977 (25) viste at kappeklede virus var mest følsomme for hydrogenperoksid. Hydrogenperoksid 1,5 % inaktiverer Coronavirus 229E og Influenzavirus A/England/42/72, Influenzavirus A/Port Chalmers/1/73 og Influenzavirus B/Johannesburg//33/58 i løpet av 1 minutt. Ikke-kappeklede virus som Adenovirus Type 3, Adenovirus Type 6, Adenoassosiert virus Type 4 var mer stabile overfor hydrogenperoksid 3 % opp til 12–20 minutter. Rhinovirus type 1A, 1B og type 7 var stabile opp til 6–8 minutter, mens Reovirus Type 1 var stabil i 5 minutter overfor hydrogenperoksid 3 %.

### Jod

Jod er et halogen med kjent antimikrobiell effekt og har effekt på en rekke virustyper (26). Jod alene er lite løselig i vann. Jod kombinert med en vannløselig polymer polyvinylpyrrolidon som be-

**Tabell 4** Tabellen viser dose-respons effekter sammenlignet med eksponeringstider for 2 kommersielt tilgjengelige jodoforer til munnskylling (etter 29 og 30 med forfatterens tillatelse)

| Virus type            | PVI concentration i % | Log10 reduction factor |       |       |                |      |      |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------|-------|----------------|------|------|
|                       |                       | Rene forhold           |       |       | Skitne forhold |      |      |
|                       |                       | Isodine® 7% fortynnet  |       |       |                |      |      |
|                       |                       | 15s                    | 30s   | 60s   | 120s           | 15s  | 30s  |
| Influenza virus H1N1  | 0,23                  | 5,67                   | 5,67  | -     | -              | 6,00 | 6,00 |
|                       | 0,023                 | 4,50                   | 4,83  | -     | -              | 0,33 | 0,50 |
|                       | 0,0023                | 0,83                   | 1,00  | -     | -              | 0,17 | 0,17 |
| SARS CoV              | 0,23                  | 4,60                   | -     | -     | -              | 4,40 | -    |
| MERS CoV              | 0,23                  | 4,40                   | -     | -     | -              | 4,40 | .    |
| Rotavirus (strain Wa) | 0,23                  | ≥4,67                  | ≥4,67 | ≥4,67 | ≥4,67          | -    | -    |
|                       | 0,023                 | 1,83                   | 2,00  | 2,00  | 2,17           | -    | -    |
|                       |                       | Betadine®              |       |       | 1 %            |      |      |
| MERS CoV              | Ufortynnet            | 4,30                   | -     | -     | -              | 4,30 | -    |
|                       | 0,1                   | -                      | -     | -     | -              | -    | -    |
|                       | 0,01                  | -                      | -     | -     | -              | -    | -    |
| MV Ankara             | Ufortynnet            | 6,50                   | 6,50  | 6,50  | -              | 6,50 | 6,50 |
|                       | 0,1                   | 4,83                   | 5,83  | 5,83  | -              | 3,50 | 4,00 |
|                       | 0,01                  | 0,67                   | 0,67  | 0,67  | -              | 0,50 | 0,67 |

tegnen povidon eller polyvidon (PVI), kalles en jodofor. Denne virker som en depotformulering hvor det er et konstant forhold mellom jodoforkomplekset og frigitt jod til væsken er borte (27). Jodofor er vist å ha like god effekt på SARS CoV som 70 % etanol (28). En kommersiell formulering tilgjengelig i Japan som munnskyll (Isodine® 7 %, Mundipharma Pharmaceuticals Ltd, Singapore) fortynnet til bruksriktig konsentrasjon etter Japanske retningslinjer med vann 1:30 til 0,23 % viste betydelige virusreducerende effekt brukt på Influsavirus A H1N1 (log10 5,67), SARS CoV (log10 4,60), MERS CoV (log10 4,40) og Rotavirus strain Wa (log10 ≥ 4,67) som et eksempel på ikke-kappekledd virus etter 15 sekunders eksponering (tabell 4) (29). En annen studie fra samme laboratorium viste noe lavere, men fortsatt betydelig virusreducerende effekt av PVI i en formulering kommersielt tilgjengelig som munnskyll i Storbritannia og andre land (Betadine® 1 %, Mundipharma, Limburg, Germany). Eksponert på MERS CoV var log10 verdien 4,30 og på modifier vaksine virus Ankara (MVA) 6,50 etter 15 sekunders eksponering (tabell 4) (30). Virusreduksjonen avtok ved fortynning av munnskyllsløsningene, men virus reduksjonsevnen til jodoforene ble opprettholdt under «skitne forhold = testkåler tilsatt bovint serum albumin + erytrocytter) sammenlignet med «rene forhold» (kun tilsatt bovint serum albumin).

### Nye mulige desinfeksjonsmidler som kan brukes til munnskyll

I løpet av utarbeidelsen av denne artikkelen er det ikke fremkommet etter forfatterens kjennskap noen nye produkter eller formuleringer av munnskyllmidler som skiller seg spesielt fra de ovenfor omtalte midler og som eventuelt kan benyttes i en tannlegepraksis til reduksjon av relevante virus i munnhulen. Det eneste forholds-messige unntaket er et firma (ioTech International, Boca Raton, FL, USA) som har lansert en ny jodofortype hvor konsentrasjonen av jodkompleksemengden er redusert, men hvor frigitt jod er større enn for den ovenfor nevnte jodofor som selges som nasal spray og munnskyll. Imidlertid er dokumentasjonsgrunnlaget for en virusreducerende effekt den samme som for disse (31).

Det finnes per i dag noe informasjon tilgjengelig om teoretisk mulige virksomme midler med virusinaktiverende effekt som muligvis kan brukes i en odontologisk behandlingssituasjon. Disse mangler spesifikk dokumentasjon om en eventuell virusreducerende evne.

### Konklusjoner

Biocider av typen antiseptika (munnskyll) kan ha betydelig evne til virusreduksjon, men konsentrasjonen av virkestoffet samt eksponeringstiden overfor viruset har stor betydning for inaktiveringseffekten.

Krav til et klinisk brukbart munnskyllemiddel mot Coronavirus er at det ikke skader slimhinnene i det orale/nasopharyngeale området og det har tilstrekkelig inaktiverende effekt på virus i løpet av en rimelig eksponeringstid som i praksis antagelig vil være 1 minutt.

Klorhexidin kan inaktivere forskjellige virustyper, men det er usikre data pga. ulike testmetoder som foreligger for virkning på Coronavirus.

Hydrogenperoksid som er tilgjengelig via apotek i Norge har virusinaktiverende effekt på Coronavirus etter en rimelig klinisk kort eksponeringstid. En konsentrasjon på 3 % er bedre enn 1 % med hensyn til eksponeringstid og virkning. Mindre konsentrasjoner enn 3 % vil antagelig kreve lengre eksponeringstider.

Jodofor finnes i formuleringer som har virusinaktiverende effekt på Coronavirus etter en rimelig klinisk kort eksponeringstid, men

disse formuleringen er på nåværende tidspunkt ikke tilgjengelige som munnskyllemidler i Norge.

Anbefaling for munnskylt som er gitt fra de odontologiske fakulteter, Den norske tannlegeforening samt FHI må anses å være fornuftige ut fra foreliggende viten og hvilke midler som var tilgjengelige i Norge når pandemien startet.

De foreliggende data for tilgjengelige munnskyllemidlers virkning på Coronavirus i den foreliggende pandemi er forbundet med usikkerhet pga. ulike testforhold. De viser at er et stort behov for forskning på effekt av og utvikling av klinisk anvendbare antiseptika med virusaktiverende effekt til bruk i det orale/nasopharyngeale området.

## REFERANSER

- Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. <https://doi.org/10.1177/0022034520914246> (lest 12.4.2020)
- Wang W-K, Chen S-Y, Liu I-J, Chen Y-C, Chen H-L, Yang C-F et al. Detection of SARS-associated Coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 1213–19.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *J Am Med Assoc*. 2020; 323: 1843–44.
- Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect*. 2020; 9: 386–9.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *J Am Med Assoc*. 2020; 323: 1406–7.
- To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C et al. Consistent detection of 2019 novel Coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. [ciaa149](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149> (lest 12.4.2020)
- European Commission. Directorate General for Health & Consumers. SCENHIR. Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides. Adopted opinion 19 January 2009. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihir/docs/scenihir\\_o\\_021.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihir/docs/scenihir_o_021.pdf) (lest 1.5.2020)
- Regulation (EU). Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32012R0528> (lest 1.5.2020)
- Ruppach H. Log10 reduction factors in viral clearance studies. *BioProcess J*. 2014; 12: 24–30. <http://dx.doi.org/10.12665/J124.Ruppach> (lest 12.4.2020).
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights into environmental resistance and Its Influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses* 2012; 4: 3044–68.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance for virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. London 14 February, 1996 CPMP/BWP/268/95. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-virus-validation-studies-design-contribution-interpretation-studies-validating\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-virus-validation-studies-design-contribution-interpretation-studies-validating_en.pdf) (lest.19.4.2020).
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24: 490–502.
- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020; 16: 1686–97.
- Liu DX, Yuan Q, Liao Y. Coronavirus envelope protein: A small membrane protein with multiple functions. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64: 2043–48.
- Schoeman, D., Fielding, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 16, 69 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0> (lest 12.4.2020)
- Wolff M, Sattar SA, Adegbonrin O, Tetro J. Environmental survival and microbicide inactivation of coronavirus. In: Coronavirus with special emphasis on first insights concerning SARS Eds. Schmidt A, Wolff MH, Weber O. Birkhäuser Advances in Infectious Diseases, Birkhäuser Verlag, Basel, Boston, Berlin, 2005, pp. 201–212.
- Wisskirchen K, Lucifora J, Michler T, Protzer U. New pharmacological strategies to fight enveloped viruses. *Trends Pharmacol Sci*. 2014; 35: 470–78.
- PRL. Pharmacal. Novel Coronavirus COVID-19. <https://www.pharmacal.com/COVID19.htm> (lest 5.5.2020)
- Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020; 1: E10.
- Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. Virucidal efficacy of physicochemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Exp Anim*. 1998; 37: 341–5.
- Bruns P von. Ueber die behandlung inficierter Wunden mit Wasserstoffsperoxyd. *Berl Klin Wochenschr*. 1900; 73: 405–6.
- Handrick W, Stein H, Schmidt J, Ludewig R. Untersuchungen über die viruzide Wirkung von Wasserstoffperoxid. *Z. ges. Hyg*. 1969;15: 612–6.
- Zolotarskaya EE, Dukhovnaya EM, Dreizin RS. Investigation of the possibilities of inactivation of adeno-associated type 4 virus (Oversatt fra russisk). *Vopr. Virusol*. 1975; 3: 341–4.
- Wegener U, mentel R, Schmidt J. Die Anwendung von embryonalen Hühnertrachea-Organokulturen als Testmodell zur Prüfung antiviraler Substanzen gegen Influenzaviren. *Zeitschr ges Hyg*. 1975; 6: 688–90.
- Mentel R, Shirmacher R, Kewitsch A, Dreizin RS, Schmidt I. Virus inactivation with hydrogen peroxide (oversatt fra russisk). *Vopr Virusol*. 1977; 6: 731–3.
- Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatol*. 1997; 195(suppl 2): 29–35.
- Kumar KJ, Jayachandran E, Reddy CHK, Gunashakaran V, Ramesh Y, Babu PK et al. Application of broadspectrum antiseptic povidone iodine as powerful action: a review. *J Pharmaceut Sci Technol*. 2009; 1: 48–8.
- Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS Coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents. *Dermatol*. 2006; 212 Suppl 1: 119–23.
- Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018; 7: 249–59.
- Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapis and effective virucidal activity of povidone-iodine products against middle east respiratory syndrome virus (MERS CoV) and modified vaccinia virus Ankara (MVA). *Infect Dis Ther*. 2015; 4:491–501.
- Moskowitz H, Goodman J, Oral Health. Molecular iodine: could this be a game changer for dentistry? <https://www.oralhealthgroup.com/features/molecular-iodine-could-this-be-a-game-changer-for-dentistry/> (lest 5.4.2020)